Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos concluyó recientemente que todos los estudios clínicos y bioanalíticos realizados por Synchron Research Services, una organización de investigación por contrato situada en Ahmedabad, Gujarat (India), eran «inaceptables debido a las preocupaciones relativas a la integridad de los datos», y que «los estudios deben repetirse», basándose en que las inspecciones y los análisis de los datos de los estudios indicaron que la empresa era «responsable de la creación de datos falsos» y que, por tanto, todos los estudios realizados en esa organización de investigación por contrato eran «inaceptables»¹. Más concretamente, la recomendación de la FDA de los EE. UU. se basa en la combinación de lo siguiente:

- Resultado de la inspección de BPC de la FDA de EE. UU. (18-22 de noviembre de 2019):
 - El centro no pudo demostrar que el método analítico utilizado en un estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia *in vivo* fuera exacto y suficientemente sensible para medir la concentración real del fármaco activo en el organismo.
 - Se observaron anomalías significativas de los datos farmacocinéticos en múltiples estudios realizados en el centro.
- Análisis de los datos de los estudios generados en Synchron (inspección previa y posterior a las BPC):
 - múltiples pares de sujetos con perfiles de concentración-tiempo superpuestos;
 - distintos grupos de sujetos en los que el cociente T/R para la $C_{máx}$, el AUC_{0-t} o el AUC_{0-∞}, entre otros parámetros, para la mayoría de los sujetos de los subgrupos es superior o inferior a 1; o
 - datos de estudios que tenían los dos problemas anteriores.
- La organización de investigación por contrato no proporcionó respuestas adecuadas para explicar los datos del estudio y las observaciones.

Anteriormente se habían detectado problemas similares tras dos inspecciones de la UE en 2005 y 2009, que, en ese momento, se trataron como incumplimientos aislados y se rechazaron los datos de los estudios en cuestión.

La información y los datos disponibles plantean serias dudas sobre la idoneidad del sistema de gestión de la calidad y la fiabilidad global de los datos generados en Synchron y presentados en apoyo de las autorizaciones de comercialización (solicitudes) en los Estados miembros (EM) de la UE.

Por consiguiente, entre el 11 y el 14 de enero de 2022, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, los Países Bajos y Suecia iniciaron un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y solicitaron al CHMP que evaluara el impacto de las cuestiones anteriores en la relación beneficio/riesgo de los medicamentos autorizados por los Estados miembros de la UE en virtud de los ensayos pertinentes realizados en los centros de Synchron Research Services, así como en los procedimientos pendientes, y que emitiera una recomendación sobre si debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse las correspondientes autorizaciones de comercialización.

Resumen general de la evaluación científica

La bioequivalencia es un concepto fundamental en las solicitudes de medicamentos genéricos que se realizan según lo dispuesto en el artículo 10, apartado 1 de la Directiva 2001/83/CE. La bioequivalencia se establece con la intención de demostrar la equivalencia de la calidad

¹ Puede encontrar más información sobre la acción de la FDA, incluidas las cartas enviadas a Synchron, en el [sitio web de la FDA](#).

biofarmacéutica entre el medicamento genérico y el medicamento de referencia, para que se pueda reducir la diferencia entre ensayos preclínicos y ensayos clínicos asociados al medicamento de referencia.

Cuando no se establece la bioequivalencia, no puede extrapolarse la seguridad y la eficacia del medicamento de referencia de la UE al medicamento genérico, ya que la biodisponibilidad del principio activo entre los dos medicamentos puede no estar dentro de límites predefinidos aceptables. Estos límites se establecen para garantizar un rendimiento *in vivo* comparable, es decir, similitud en términos de seguridad y eficacia. Si la biodisponibilidad del genérico es mayor que el límite superior predefinido, es decir la biodisponibilidad del medicamento de referencia, podría dar lugar a una exposición del paciente al principio activo mayor que la prevista, lo que podría aumentar la incidencia o gravedad de los efectos adversos. Si la biodisponibilidad del genérico es menor que el límite inferior predefinido, es decir, la biodisponibilidad del medicamento de referencia, podría dar lugar a una exposición del paciente al principio activo inferior a la prevista, lo que potencialmente podría llevar a una reducción de la eficacia, a un retraso, e incluso a la ausencia del efecto terapéutico.

En las solicitudes de medicamentos híbridos con arreglo al artículo 10, apartado 3, de la Directiva 2001/83/CE y de medicamentos de uso bien establecido con arreglo al artículo 10 *bis* de la Directiva 2001/83/CE, la necesidad de estudios de bioequivalencia se determina caso por caso. Sin embargo, cuando sea fundamental demostrar la equivalencia con un medicamento de referencia o con el medicamento mencionado en la literatura científica presentada para permitir reducir la diferencia entre las pruebas preclínicas y los ensayos clínicos asociados al medicamento de referencia o a la literatura científica presentada, se aplican los mismos principios.

La gravedad y el alcance de los hallazgos identificados en relación con los datos generados en Synchron plantearon serias dudas sobre la idoneidad del sistema de gestión de la calidad y la fiabilidad global de los datos generados en Synchron y presentados para respaldar la autorización de comercialización (solicitudes) en los EM de la UE.

En ausencia de datos fiables que demuestren la bioequivalencia con un medicamento de referencia de la UE o, en su caso, con el medicamento mencionado en la literatura científica que demuestren que el principio activo del medicamento en cuestión ha tenido un uso medicinal bien establecido, la relación beneficio/riesgo de los medicamentos autorizados, o que solicitan una autorización de comercialización, basada únicamente en los datos generados en Synchron Research Services para demostrar la bioequivalencia no podría considerarse positiva, ya que no puede descartarse la posibilidad de que existan problemas de seguridad/tolerabilidad o de eficacia.

A pesar de que se admite que las auditorías o inspecciones llevadas a cabo en el pasado en Synchron Research Services (India) pueden haber tenido resultados positivos, se considera que los hallazgos identificados en relación con los datos generados en Synchron reflejan problemas más amplios relativos a la idoneidad del sistema de gestión de la calidad y la fiabilidad global de todos los datos generados en Synchron, y no se puede utilizar ninguna revisión o auditoría de datos poco fiables para abordar los problemas. De hecho, aunque los resultados se refieren a la parte bioanalítica de los estudios, dado el fracaso del sistema de gestión de la calidad para prevenir y detectar estos casos, no se pueden descartar fallos en otras áreas de los ensayos (incluidas las partes clínicas). También debe tenerse en cuenta que la dirección de la empresa es común a las actividades clínicas y bioanalíticas. Debido a su naturaleza, estos problemas son difíciles de identificar o no es posible detectarlos durante una inspección. Se considera que cualquier otra inspección realizada en el centro no proporcionaría suficientes garantías, ya que es posible que no hayan detectado infracciones graves de las BPC, aunque existiesen. Teniendo en cuenta que las preocupaciones planteadas por la FDA, junto con las observaciones de anteriores inspecciones realizadas al centro por la UE (inspecciones de 2005 y 2009, que conllevaron el rechazo de los estudios en cuestión), apuntan a un problema del sistema de la

organización de investigación por contrato en lugar de a hallazgos/casos aislados, no se pudo definir un período de riesgo. En consecuencia, se considera que esos argumentos no demuestran que se pueda confiar en los estudios mencionados. Además, el CHMP opina que la ausencia de identificación de signos de farmacovigilancia no proporciona una garantía suficiente, dado que no está establecido que las actividades de farmacovigilancia puedan diseñarse para detectar dichos signos. El CHMP no puede descartar, más allá de toda duda razonable, que las infracciones graves de BPC que han ocurrido en el centro hayan afectado a los estudios mencionados y considera que no se puede confiar en dichos estudios para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE.

Se presentaron datos alternativos para demostrar la bioequivalencia de Almiden, Amlodipine Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptine Mylan, Tiancesan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel y Tramadol/Paracetamol Alter con un medicamento de referencia de la UE. Tras evaluar el estudio alternativo, el CHMP recomienda el mantenimiento de las autorizaciones de comercialización de Almiden, Amlodipino Accord, Rexazon, Varcodes, Tianeptina Mylan, Neluptin, Nobixal, Tramadol/Paracetamol Mylan, Tramadol/Paracetamol EG, Tramadol/Paracetamol Stada, Tramylpa, Xymel y Tramadol/Paracetamol Alter, y concluye que, con respecto a la solicitud de autorización de comercialización de Tiancesan, se ha demostrado la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE utilizando datos alternativos.

Se hizo referencia a estudios de bioequivalencia alternativos como la prueba fundamental para demostrar la bioequivalencia de Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb y Torasemida Stada, y a la solicitud de autorización de comercialización en curso para Arrox plus y rosuvastatina/ezetimiba Alter con un medicamento de referencia de la UE, y no a los estudios realizados en Synchron. Tras evaluar la información presentada, el CHMP concluyó que las relaciones beneficio/riesgo de Amlodipin Jubilant, Azithromycin Heumann, Dorzolamid Heumann, Zormid, Rozemib, Aurozeb y Torasemida Stada no se veían afectadas por las dudas relacionadas con los estudios realizados por Synchron y recomendó el mantenimiento de las autorizaciones de comercialización. Del mismo modo, el CHMP concluyó que la relación beneficio/riesgo de Hydrokortison Orifarm no se veía afectada por las dudas relacionadas con los estudios realizados por Synchron y recomendó el mantenimiento de la autorización de comercialización. Tras evaluar la información presentada, el CHMP también concluyó que la relación beneficio/riesgo de Arrox plus y rosuvastatina/ezetimiba Alter no se veía afectada por las dudas relacionadas con los estudios realizados por Synchron y recomendó que la evaluación de esta solicitud pudiera continuar a escala nacional.

Se han presentado los resultados de estudios de bioequivalencia realizados fuera de la UE con productos de referencia no pertenecientes a la UE. Según lo dispuesto en el artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE, se debe establecer la bioequivalencia con respecto al medicamento de referencia de la UE. Por consiguiente, los resultados de estudios de bioequivalencia en los que se utilizan medicamentos de referencia que no son de la UE no se pueden aceptar como prueba de dicha bioequivalencia.

En ausencia de la demostración de bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE, o en ausencia de demostración de que el principio activo del medicamento de referencia sea de uso médico bien establecido, no puede considerarse que se hayan satisfecho los requisitos del artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE, no puede establecerse la eficacia y seguridad de los medicamentos en cuestión y, por tanto, no puede considerarse positiva la relación beneficio/riesgo. Por consiguiente, el CHMP considera que todas las solicitudes de autorización de comercialización afectadas no enumeradas en el párrafo anterior de esta sección no cumplen actualmente los criterios de autorización y recomendó la suspensión de las autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos

afectados no enumerados en el párrafo anterior de esta sección (las solicitudes de autorización de comercialización y las autorizaciones de comercialización afectadas se enumeran en el anexo IB).

El Comité recomienda suspender dichas autorizaciones de comercialización (Anexo IB), a menos que las correspondientes autoridades nacionales competentes consideren el medicamento como crítico.

Para las autorizaciones de comercialización de un medicamento considerado crítico, puede diferirse la suspensión en los Estados miembros correspondientes de la UE durante un período que no exceda los 24 meses a partir del dictamen de la Comisión. Si durante este período los Estados miembros de la UE consideran que un medicamento ya no es crítico, se aplicará la suspensión de la autorización de comercialización en cuestión. Para estos medicamentos considerados críticos por los Estados miembros de la UE, los titulares de la autorización de comercialización presentarán un estudio de bioequivalencia realizado comparándolo con el medicamento de referencia de la UE en un plazo de 12 meses tras el dictamen de la Comisión. Los Estados miembros pueden considerar un medicamento del anexo IB como crítico si creen que existen posibles necesidades médicas aún no cubiertas, teniendo en cuenta la disponibilidad de medicamentos alternativos adecuados en los respectivos Estados miembros y, si procede, la naturaleza de la enfermedad que debe tratarse.

Procedimiento de revisión

Tras la adopción del dictamen del CHMP en mayo de 2022, los TAC AbZ Pharma GmbH, Pliva, Teva y Ratiopharm solicitaron una revisión del dictamen del CHMP sobre el procedimiento de arbitraje referido en el artículo 31 para Synchron Research Services, de conformidad con el artículo 32, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE para los productos afectados que contienen torasemida (es decir, Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ y Torasemide Teva Italia). Los TAC presentaron motivos detallados para la revisión de la recomendación del CHMP el 18 de julio de 2022.

Comentarios del CHMP sobre los motivos de la revisión

El CHMP consideró los motivos detallados presentados por los TAC para este procedimiento de revisión y los datos científicos que fundamentan estos motivos.

El CHMP reiteró que los hallazgos identificados en relación con los datos generados en Synchron reflejan problemas generales relativos a la idoneidad del sistema de gestión de la calidad y la fiabilidad global de todos los datos generados en Synchron. El CHMP mantuvo que no puede descartar, más allá de toda duda razonable, que las infracciones graves de BPC que han ocurrido en el centro hayan afectado a los estudios mencionados y considera que no se puede confiar en dichos estudios para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE. Además, el CHMP reiteró su opinión de que la ausencia de identificación de señales de farmacovigilancia no proporciona suficiente garantía para concluir una relación beneficio/riesgo positiva, en ausencia de la demostración de bioequivalencia con el medicamento de referencia de la UE, porque no se ha establecido que las actividades de farmacovigilancia puedan diseñarse para detectar dicha señal.

El CHMP consideró que la justificación científica presentada para la falta de un nuevo análisis de muestras (ISR) estaba de acuerdo con lo siguiente:

- La reconversión metabólica no es un problema para la torasemida, ya que los metabolitos de la torasemida parecen ser estables y es poco probable la reconversión al compuesto original durante el almacenamiento. Además, debido a una diferencia de peso molecular, en caso de que los metabolitos se eluyan al mismo tiempo que el fármaco original, no interferiría con la detección de torasemida mediante el detector de espectrometría de masas en tándem

(EM/EM). Por la misma razón, la medicación conjunta con ibuprofeno no habría influido en los resultados, ya que tiene un peso molecular diferente. Además, los datos de estabilidad a largo plazo no indicaron ningún problema con la posible reconversión. El CHMP consideró que el método bioanalítico era lo suficientemente sensible como para poder detectar el analito y su patrón interno sin interferencias.

- Se dispone de datos aceptables sobre el análisis de repetición (basados en el análisis de muestras con control de calidad).
- La comparación de los datos farmacocinéticos obtenidos en el estudio B034601 con los datos bibliográficos mostró que eran comparables.
- El IC del 90 % observado en el estudio B034601 se encuentra dentro de los límites del 80-125 % y, por tanto, la probabilidad de un resultado falso positivo debido a problemas de ISR es baja.

Por lo tanto, aunque no se dispone de datos de ISR que utilicen el mismo método bioanalítico en el mismo laboratorio, los datos aportados respaldan la validez del método analítico y se considera improbable un resultado falso positivo de este estudio de bioequivalencia. El CHMP consideró que la falta de datos de ISR estaba suficientemente justificada de acuerdo con el punto 1.3 de las preguntas y respuestas de la EMA sobre farmacología clínica y farmacocinética.

Además, durante la validación se probaron la exactitud y la precisión dentro del ensayo y entre ensayos en concentraciones de muestras de control de calidad de torasemida de 25, 250, 2 500 y 6 000 ng/ml. En principio, para la nueva concentración de control de calidad elevada añadida (es decir, 6 000 ng/ml), debería haberse demostrado la estabilidad; sin embargo, los datos obtenidos a 25, 250 y 2 500 ng/ml se consideran suficientes para respaldar la conclusión sobre la estabilidad.

El efecto de la matriz se evaluó utilizando matrices de 4 lotes/donantes diferentes. Aunque no se aplicó el factor de matriz normalizado interno, la nueva directriz M10 de la ICH sobre la validación de los métodos bioanalíticos (EMA/CHMP/ICH/172948/2019) no incluye este requisito. Por tanto, el CHMP estuvo de acuerdo en que el efecto de la matriz se había evaluado en la medida suficiente.

La selectividad se consideró demostrada en muestras de plasma en blanco procesadas de 6 fuentes diferentes de acuerdo con los requisitos de la Directriz de la EMA sobre la validación del método bioanalítico. No se evaluaron las muestras hemolizadas y/o las muestras lipémicas; aunque no es un requisito en este caso.

Las muestras del sujeto se obtuvieron en tubos con EDTA como anticoagulante. Se utilizó el mismo plasma humano con EDTA tanto para el análisis de las muestras del estudio como para la validación del método. Por lo tanto, aunque se observa que no se mencionó el contraión (p. ej., K2 o K3), el CHMP consideró que, desde una perspectiva analítica, es muy poco probable que el uso de K2 en lugar de K3-EDTA (o viceversa) afecte a la exactitud y precisión, o a la estabilidad de la torasemida y, por tanto, no se consideró necesario realizar más ensayos de matriz-anticoagulante.

El CHMP señaló que se habían realizado los siguientes experimentos de estabilidad: estabilidad a temperatura ambiente, estabilidad durante el proceso y estabilidad durante el almacenamiento en refrigerador de las muestras extraídas. Los resultados mostraron que la torasemida se mantuvo estable durante al menos cuarenta y ocho (48) horas durante el procesamiento de la muestra a temperatura ambiente y, por lo tanto, se puede extrapolar que la estabilidad se mantiene a temperaturas más frías. Los resultados también mostraron que la torasemida se mantuvo estable durante al menos cuarenta y ocho (48) horas durante su conservación en la nevera. Basándose en este experimento, se considera demostrada la estabilidad del automuestreador (la misma temperatura que en la nevera). No se llevó a cabo un experimento de estabilidad de la solución de trabajo; sin

embargo, se utilizó la solución de trabajo preparada para el enriquecimiento de las muestras de calibración y control de calidad.

En general, el CHMP concluyó que el método analítico del estudio B034601 es suficientemente sensible, exacto y preciso para el análisis de la torasemida en el plasma.

El CHMP señaló que los TAC de Torasemid AL y Torasemid STADA (Aliud Pharma GmbH y Stadapharm GmbH, respectivamente) también se habían referido al estudio B034601 como prueba alternativa de bioequivalencia. Teniendo esto en cuenta, las consideraciones anteriores para el estudio B034601 también son aplicables a estas autorizaciones de comercialización.

El CHMP señaló además que, en el momento de la autorización inicial de estos medicamentos, se había eliminado la necesidad de realizar otro estudio de bioequivalencia para la dosis de 5 mg, basándose en el lote de 10 mg utilizado en el estudio de Synchron. Se utilizó el mismo lote de 10 mg en el estudio de Synchron y en el estudio B034601, por lo que los resultados de este último estudio pueden extrapolarse a la dosis de 5 mg.

En conclusión, tras evaluar el estudio alternativo B034601, el CHMP consideró que respalda la bioequivalencia de los productos que contienen torasemida Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL y Torasemid STADA con el medicamento de referencia de la UE o, para los productos de uso bien establecido, con el medicamento mencionado en la literatura científica.

El CHMP también tomó nota de los motivos adicionales para la revisión presentados por los TAC y resumidos en los puntos 1 y 3 de la sección anterior; sin embargo, a la vista de su naturaleza no científica y de la conclusión anterior, estos ya no son pertinentes y, por lo tanto, no se comentan aquí.

Basándose en todos los datos disponibles, incluida la información presentada durante el procedimiento de evaluación inicial y los motivos detallados para la revisión presentados por los TAC, el CHMP recomienda mantener las autorizaciones de comercialización para Diuver, Torasemide Teva, Torasemid-ratiopharm, Torasemide, Torasemid AbZ, Torasemide Teva Italia, Torasemid AL y Torasemid STADA.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El CHMP consideró el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para las autorizaciones de comercialización y las solicitudes de autorización de comercialización de los medicamentos para los que se han realizado las partes clínicas y/o bioanalíticas de los estudios de bioequivalencia en Synchron Research Services, una organización de investigación por contrato situada en Ahmedabad, Gujarat, India, desde la creación del centro bajo el nombre de Synchron Research Services.
- El CHMP revisó los datos disponibles y la información facilitada por escrito y en una explicación oral por los TAC y los solicitantes, así como la información facilitada por Synchron Research Services. El CHMP consideró que Synchron Research Services no había proporcionado ninguna información nueva que modificase las conclusiones establecidas en las notificaciones para este procedimiento.
- El CHMP también consideró los motivos para la revisión presentados por los TAC por escrito.
- El CHMP concluyó que, para las autorizaciones de comercialización y las solicitudes de autorización de comercialización mencionadas en el anexo IA, había datos alternativos para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE, o para demostrar que el principio activo del medicamento ha tenido un uso médico bien establecido.

- El Comité concluyó que la información que apoya la autorización de comercialización/solicitud de autorización de comercialización es incorrecta y que la relación beneficio/riesgo se considera no favorable para:
 - medicamentos autorizados para los que se han presentado datos de bioequivalencia alternativos o una justificación, pero que el CHMP considera insuficientes para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE o, para los productos de uso bien establecido, para los que el medicamento está mencionado en la literatura científica, o para los que no se han presentado datos de bioequivalencia alternativos o una justificación (anexo IB);
 - las solicitudes de autorización de comercialización para las que no se presentaron una justificación o datos de bioequivalencia alternativos (anexo IB).

Por tanto, de conformidad con los artículos 31 y 32 de la Directiva 2001/83/CE, el CHMP concluye que:

- a. Deben mantenerse las autorizaciones de comercialización de los medicamentos para los que se ha establecido la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE o para los que se ha demostrado que el principio activo del medicamento ha tenido un uso médico bien establecido (anexo IA), ya que la relación riesgo/beneficio de estas autorizaciones de comercialización se considera favorable.
- b. Se ha establecido la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE para Tiansan y pueden seguir evaluándola las autoridades nacionales competentes para Arrox plus y rosuvastatina/ezetimiba Alter enumeradas en el anexo IA.
- c. Deben suspenderse las autorizaciones de comercialización de los medicamentos para los que no se presentaron datos de bioequivalencia o una justificación, o que el CHMP consideró insuficientes para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de la UE mencionado en la literatura científica (Anexo IB), ya que la información que apoya las autorizaciones de comercialización es incorrecta y la relación beneficio/riesgo de estas autorizaciones de comercialización se considera no favorable de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE.

Para levantar la suspensión de las autorizaciones de comercialización, los TAC deberán aportar pruebas de que se haya demostrado la bioequivalencia respecto a un medicamento de referencia de la UE, basándose en datos relevantes, de conformidad con los requisitos del artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE (p. ej., un estudio de bioequivalencia realizado con respecto al medicamento de referencia de la UE), o, cuando sea aplicable a productos de uso bien establecido, de que se ha demostrado la bioequivalencia respecto al medicamento mencionado en la literatura científica.

Algunos Estados miembros de la UE pueden considerar algunos de estos medicamentos como críticos atendiendo a posibles necesidades médicas aún no cubiertas, teniendo en cuenta la disponibilidad de medicamentos alternativos adecuados en los respectivos Estados miembros y, si procede, la naturaleza de la enfermedad que debe tratarse. Si, conforme a estos criterios, las correspondientes autoridades nacionales competentes de los Estados miembros de la UE consideran el medicamento crítico, puede aplazarse la suspensión de las autorizaciones de comercialización en cuestión durante el período en el cual el medicamento se considere crítico. Este período de suspensión no superará los 24 meses desde la decisión de la Comisión. Si durante este período los Estados miembros de la UE consideran que un medicamento ya no es crítico, será aplicable la suspensión de las autorizaciones de comercialización en cuestión. Para estos medicamentos considerados críticos por los Estados miembros de la UE, los titulares de las autorizaciones de

comercialización presentarán un estudio de bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE mencionado en la literatura científica en el plazo de 12 meses tras la decisión de la Comisión.

- d. Las solicitudes de autorización de comercialización para las que no se presentaron una justificación o datos de bioequivalencia, o que el CHMP consideró insuficientes para establecer la bioequivalencia respecto al medicamento de referencia de la UE (Anexo IB), no cumplen los criterios de autorización, dado que la información que apoya las autorizaciones de comercialización es incorrecta y la relación beneficio/riesgo de estas autorizaciones de comercialización se considera no favorable de conformidad con el artículo 26 de la Directiva 2001/83/CE.