

## **Annexe II**

### **Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

L'Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux (BfArM) en Allemagne et le Health Care Inspectorate (IGZ) du Ministère de la santé des Pays-Bas ont réalisé une inspection des BPC conjointe du 9 au 12 mars 2015 à Alkem Laboratories Limited, Département de bioéquivalence, C-17/7, MIDC Industrial Estate, Taloja, Dist. Raigad - 410 208, Inde (Références de l'inspection: BfArM: 2015 03 D / 2015\_05\_D, NL: VGR-1005124). Trois essais de bioéquivalence (deux réalisés en 2013 et un réalisé en 2014) ont fait l'objet d'une inspection.

Les résultats de l'inspection mentionnée ci-dessus ont mis en doute la fiabilité des données issues des études de bioéquivalence réalisées entre 2013 et 2014 sur le site inspecté. Une falsification intentionnelle des données s'est produite sur le site dans deux essais différents réalisés en 2013 et 2014. Elle n'a été ni évitée ni détectée par le système de gestion de la qualité, qui était en vigueur sur le site pendant cette période. Un système de gestion de la qualité général était en vigueur au niveau du site et comprenait une unité d'assurance qualité, qui était chargée des parties cliniques et bioanalytiques de l'essai et qui était responsable devant le PDG de l'établissement.

Étant donné que le système de gestion de la qualité couvrait toutes les parties de l'essai et qu'une défaillance du système, en particulier en lien avec la surveillance des ECG, a été détectée et reconnue par le site, ce système a été considéré par BfArM comme insuffisant et d'autres manquements graves dans d'autres parties de l'essai, même s'ils n'ont pas été détectés, n'ont pu être exclus.

Le BfArM a donc considéré que la fiabilité des données (cliniques et bioanalytiques) générées par le site entre le début de la première étude en mars 2013 et la date à laquelle l'inspection a eu lieu, c'est-à-dire en mars 2015, s'en trouve affectée; en effet, on peut supposer que des lacunes critiques n'ont pas pu être détectées par le système de gestion de la qualité en vigueur sur le site pendant cette période, parce que des actions correctives et préventives (CAPA) n'ont été mises en œuvre qu'après l'inspection.

Au vu des éléments décrits ci-dessus, le BfArM a considéré qu'il était nécessaire de prendre des mesures au niveau de l'UE. Le 8 mars 2016, le BfArM a initié une saisine en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, et a demandé au CHMP d'évaluer l'impact potentiel des résultats ci-dessus sur le rapport bénéfice-risque des demandes d'autorisation de mise sur le marché et sur les médicaments autorisés, sur la base des essais pertinents réalisés sur le site inspecté entre mars 2013 et mars 2015, et d'émettre une recommandation sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait des autorisations de mise sur le marché.

### Résumé général de l'évaluation scientifique

Lorsque la bioéquivalence n'est pas établie, la sécurité et l'efficacité ne peuvent pas être extrapolées du médicament de référence dans l'UE au médicament générique, étant donné que la biodisponibilité du principe actif entre les deux médicaments peut être différente. Si la biodisponibilité du médicament générique est supérieure à celle du médicament de référence, il peut en résulter une exposition des patients au principe actif supérieure à celle prévue, entraînant une augmentation potentielle de l'incidence ou de la gravité des effets indésirables. Si la biodisponibilité du médicament générique est inférieure à celle du médicament de référence, il peut en résulter une exposition des patients au principe actif inférieure à celle prévue, entraînant une diminution potentielle de l'efficacité, un retard, voire une absence d'efficacité thérapeutique.

Compte tenu des observations ci-dessus, le rapport bénéfice-risque des médicaments pour lesquels la bioéquivalence n'est pas établie ne peut pas être considéré comme positif, étant donné que la possibilité de problèmes de sécurité/de tolérance ou d'efficacité ne peut pas être exclue.

Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) ont objecté que les données de pharmacovigilance collectées sur leurs médicaments n'ont indiqué aucun problème susceptible d'être attribué à une absence de bioéquivalence, comme une diminution de l'efficacité ou une détérioration de la sécurité et de la tolérance. Cependant, le CHMP est d'avis que l'absence d'identification de tout signal de pharmacovigilance n'apporte pas d'assurance suffisante parce qu'il n'est pas établi que les activités de pharmacovigilance soient conçues pour pouvoir détecter un tel signal.

Il a été souligné que l'ensemble des CAPA convenues après l'inspection de BfArM/IGZ ont été mises en œuvre (en ce qui concerne les observations critiques) ou que le site s'est engagé à les respecter (pour d'autres observations). Une inspection du MHRA ultérieure (mars 2016) a également donné lieu à une observation critique et deux observations majeures, pour lesquelles des CAPA avaient déjà été convenues avec les inspecteurs. Bien qu'Alkem ait accepté les CAPA et se soit engagée à les mettre en œuvre suite à l'inspection des BPC conjointe en mars 2015, le fait qu'une deuxième inspection en mars 2016 par le MHRA ait identifié des résultats critiques/majeurs pendant la période en question démontre davantage que le système de gestion de la qualité en vigueur pendant la période concernée par la procédure était sous-optimal. Les données générées au niveau du site ne peuvent donc pas être considérées comme fiables pour établir la bioéquivalence de produits avec le médicament de référence dans l'UE.

#### Céfuroxime

Pour les produits contenant du céfuroxime concernés par cet examen (Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka et Cefuroxime Ingen Pharma), la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE a été établie d'après une étude de bioéquivalence alternative menée dans un établissement différent (étude O258-16, Lambda therapeutic Research Inc.). Après avoir évalué l'étude alternative, le CHMP a considéré qu'elle soutient la bioéquivalence de ces médicaments avec le médicament de référence Zinnat.

#### Riluzole

Pour le médicament contenant du riluzole concerné par l'examen (Riluzole Alkem), le TAMM a fourni certaines données de dissolution comparatives pour établir que, étant donné que les profils de dissolution dans plusieurs milieux du céfuroxime et du riluzole sont similaires à ceux des produits de référence, la probabilité que les produits soient bioéquivalents est élevée. Le CHMP a pris ces données en considération; cependant, une conclusion sur la bioéquivalence ne peut pas être émise d'après une simple comparaison des profils de dissolution.

Le TAMM a également soumis un rapport d'expert assorti d'une réévaluation de l'étude de bioéquivalence originale réalisée par Alkem, concluant qu'aucune anomalie n'a été observée avec les données d'ECG. Au vu des résultats de l'inspection et de la conclusion qu'il y a eu une défaillance du système de gestion de la qualité global en vigueur sur le site, même si les données d'ECG pour cette étude spécifique ne présentent aucune anomalie, des manquements graves dans d'autres parties de l'essai ne sauraient être exclus et toutes les données générées par le site entre mars 2013 et mars 2015 ne peuvent être considérées comme fiables.

En outre, le TAMM a présenté des données pour démontrer que les médicaments de référence américains et australiens sont similaires au médicament de référence dans l'UE, et que des études de bioéquivalence comparant le produit générique riluzole concerné aux princeps américains et australiens ont conclu à la bioéquivalence; par conséquent, il est très probable que le produit soit également bioéquivalent au médicament de référence dans l'UE.

Les arguments du TAMM ont été pris en compte, y compris les résultats des études réalisées avec les princeps américains et australiens. Les données soumises ne répondent pas aux exigences permettant de démontrer la bioéquivalence avec un médicament de référence dans l'UE, comme exigé par

l'article 10 de la directive 2001/83/CE. Le CHMP a donc conclu que la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE n'est pas établie pour Riluzole Alkem.

### Ibuprofène

Le demandeur pour le médicament contenant de l'ibuprofène concerné par l'examen (Ibuprofen Orion) n'a pas soumis de données alternatives pour établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE. La bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE n'est donc pas établie.

### Conclusions

En l'absence de démonstration de la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE, les exigences visées à l'article 10 de la directive 2001/83/CE ne peuvent pas être considérées comme remplies. L'efficacité et la sécurité des médicaments concernés ne pouvant pas être établies, le rapport bénéfice-risque de ces médicaments ne peut être considéré comme positif.

Le CHMP recommande dès lors la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de Riluzole Alkem.

En ce qui concerne la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Ibuprofen Orion, le CHMP considère que le demandeur n'a pas établi la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE et que, par conséquent, la demande d'autorisation de mise sur le marché ne remplit actuellement pas les critères d'autorisation.

Des données alternatives ont été soumises pour démontrer la bioéquivalence de Cefuroxime Alkem, Cefuroxime Krka et Cefuroxime Ingen Pharma avec le médicament de référence dans l'UE. Après avoir évalué les données alternatives, le CHMP recommande le maintien des autorisations de mise sur le marché pour Cefuroxime Alkem et Cefuroxime Krka et conclut que, concernant la demande d'autorisation de mise sur le marché de Cefuroxime Ingen Pharma, la bioéquivalence a été démontrée avec le médicament de référence dans l'UE à l'aide des données alternatives.

### **Motifs de l'avis du CHMP**

Considérant ce qui suit:

- Le comité a considéré la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les autorisations de mise sur le marché et les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments pour lesquelles les parties cliniques et/ou bioanalytiques des études de bioéquivalence ont été réalisées à Alkem Laboratories Limited pendant la période comprise entre mars 2013 et mars 2015;
- le comité a examiné toutes les données et les informations disponibles fournies par les TAMM/demandeurs, ainsi que les informations fournies par Alkem Laboratories;
- le comité a conclu que les éléments soutenant l'autorisation de mise sur le marché/la demande de mise sur le marché sont incorrects et que le rapport bénéfice-risque est considéré comme non favorable pour:
  - les médicaments autorisés pour lesquels des données de bioéquivalence alternatives ou des justifications ont été soumises mais ont été considérées comme insuffisantes par le CHMP pour établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE (annexe IB);
  - les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour lesquelles aucune donnée de bioéquivalence alternative ni justification n'a été soumise (annexe B);

- le comité a conclu que, pour les autorisations de mise sur le marché ainsi que pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché mentionnées dans l'annexe IA, des données alternatives permettaient d'établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE.

Par conséquent, conformément aux articles 31 et 32 de la directive 2001/83/CE, le CHMP conclut que:

- a. Les autorisations de mise sur le marché des médicaments pour lesquelles des données de bioéquivalence ou des justifications n'ont pas été soumises ou ont été considérées comme insuffisantes par le CHMP pour établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE (annexe IB) doivent être suspendues, étant donné que les données soutenant les autorisations de mise sur le marché sont incorrectes et que le rapport bénéfice-risque de ces autorisations de mise sur le marché est considéré comme non favorable, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE.

Les conditions de la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché, le cas échéant, sont présentées à l'annexe III.

- b. Les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour lesquelles des données de bioéquivalence ou des justifications n'ont pas été soumises ou sont considérées comme insuffisantes par le CHMP pour établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE (annexe IB) ne remplissent pas les critères pour l'autorisation, car les éléments soutenant les autorisations de mise sur le marché sont incorrects et le rapport bénéfice-risque de ces autorisations de mise sur le marché est considéré comme non favorable, conformément à l'article 26 de la directive 2001/83/CE.
- c. Les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments pour lesquels la bioéquivalence avec le médicament de référence pour l'UE a été établie (annexe IA) doivent être maintenues, étant donné que le rapport bénéfice-risque de ces autorisations de mise sur le marché est considéré comme favorable.
- d. La bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE a été établie pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché énumérées à l'annexe IA.

Les conditions imposées pour lever la suspension de l'autorisation de mise sur le marché sont mentionnées dans la section 4 de ce rapport.