

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la suspension des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Leflunomide Apotex (voir annexe I)

La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a informé l'Agence européenne des médicaments qu'à la suite d'une inspection, des préoccupations ont été soulevées à l'égard de la réalisation d'études de bioanalyse menées par le laboratoire Cetero Research de Houston (Texas, USA) pendant la période allant d'avril 2005 à juin 2010. L'inspection a identifié des cas significatifs de fautes et de violations des règlements fédéraux, y compris la falsification de documents et la manipulation d'échantillons. Les autres sites de Cetero Research n'étaient pas concernés. Dans l'Union européenne, il a été estimé que cela pourrait potentiellement avoir une incidence sur les autorisations de mise sur le marché d'un certain nombre de médicaments. L'EMA, le CMD(h) et le CHMP ont entamé un processus d'identification et d'évaluation de tous les dossiers de médicament qui comprennent des études réalisées au laboratoire mentionné ci-dessus pendant la période identifiée. Le 1er août 2012, le Royaume-Uni a lancé une saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE relative aux médicaments concernés autorisés sur le plan national. Le CHMP a été invité à évaluer si les déficiences dans la réalisation des études de bioanalyse menées par le laboratoire Cetero Research de Houston (Texas, USA) ont un impact sur le rapport bénéfice/risque des médicaments concernés et à donner son avis sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché des médicaments autorisés pour lesquels des études ont été effectuées ou des échantillons ont été analysés par Cetero Research, pendant la période identifiée, doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

Leflunomide Apotex contient du léflunomide, un inhibiteur de la synthèse des pyrimidines appartenant à la classe de médicaments ARMM (antirhumatismaux modificateurs de la maladie), qui sont chimiquement et pharmacologiquement très hétérogènes. Il est utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrite psoriasique modérées à sévères chez l'adulte. La seule étude pivot de bioéquivalence B050309 réalisée à l'appui de la demande d'autorisation de mise sur le marché était une étude comparative, parallèle, comportant trois groupes de sujets destinée à comparer la biodisponibilité relative de comprimés de 20 mg de Leflunomide Apotex avec celle de comprimés de 20 mg du produit de référence de l'UE, Arava, chez des volontaires adultes sains à jeun. La phase clinique de l'étude a été effectuée en janvier et février 2006 par Gateway Medical Research Inc. à St. Charles (USA) tandis que la phase analytique a été effectuée par BA Research International LP à Houston (USA) et la phase statistique a été effectuée par BA Research International LP à Austin (USA) en février et mars 2006. Ces trois laboratoires ont ensuite été intégrés à Cetero Research. Leflunomide Apotex est disponible sous forme de comprimés de 10 mg et 20 mg.

En réponse à la liste de questions du CHMP, le titulaire de l'AMM a soumis un examen du rapport bénéfice/risque de Leflunomide Apotex. Les résultats de l'étude pivot de bioéquivalence ont montré que les intervalles de confiance à 90 % étaient dans les limites allant de 80 % à 125 % pour AUC₀₋₇₂ et C_{max} et il a donc été estimé que les données pharmacocinétiques démontrent que les comprimés de 20 mg de Leflunomide Apotex et les comprimés de 20 mg de produit de référence étaient bioéquivalents dans des conditions de jeûne. Le titulaire de l'AMM a indiqué que les échantillons de plasma ne sont plus disponibles et qu'il n'est donc pas possible d'effectuer une nouvelle analyse des données. Comme preuve supplémentaire de la bioéquivalence entre Leflunomide Apotex et le produit de référence, le titulaire de l'AMM a donné un aperçu des compositions qualitatives et quantitatives des comprimés de 10 mg et 20 mg destinés au marché américain, canadien et européen, en les considérant comme identiques. De plus, tous les produits Leflunomide Apotex destinés à ces marchés sont fabriqués sur le même site de fabrication, Apotex Inc., à Toronto (Canada), selon le même processus de fabrication. Le titulaire de l'AMM a également fourni les détails de quatre études de bioéquivalence, réalisées pour appuyer la demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et au Canada, comparant Leflunomide Apotex avec son produit de référence, dans des conditions de jeûne et de non-jeûne. Il s'agissait d'études selon un schéma croisé avec une période d'élimination de 2 semaines entre les périodes d'étude. Dans les quatre études, les intervalles de confiance à 90 % d'AUC₀₋₇₂ et de C_{max} étaient dans les limites allant de 80 % à 125 %. Le titulaire de l'AMM a donc estimé que les données pharmacocinétiques démontrent que Leflunomide Apotex de l'UE est bioéquivalent aux produits de référence des États-Unis et du Canada dans conditions de jeûne et de non-jeûne. Les études menées

avec les produits des États-Unis et du Canada ont été menées par Apotex Research Inc., à Toronto, Canada. Étant donné que les résultats de l'étude de bioéquivalence pour le produit européen sont en accord avec ceux des produits américains et canadiens, en particulier en ce qui concerne les résultats du taux dans le plasma sanguin, le titulaire de l'AMM a considéré que les données de bioéquivalence des États-Unis et du Canada appuient les données provenant de l'étude de bioéquivalence de l'UE mise en question.

Enfin, le titulaire de l'AMM a fourni un comparatif des profils de dissolution entre des comprimés de 10 et 20 mg de Leflunomide Apotex et des comprimés de 10 et 20 mg de produit de référence provenant de différents marchés, appuyant le point de vue du titulaire de l'AMM selon lequel les profils de dissolution de Leflunomide Apotex et du produit de référence sont similaires.

En ce qui concerne le profil d'innocuité de Leflunomide Apotex, le titulaire de l'AMM a recherché une absence d'effet/inefficacité médicamenteuse dans toutes les études de cas concernant le léflunomide dans la base de données générale du titulaire de l'AMM en matière de pharmacovigilance globale, à compter de la date de première autorisation de Leflunomide Apotex (8 septembre 2004) au 8 août 2012. 102 études de cas liées au léflunomide ont été identifiées, dont 10 ont pu être identifiées comme des cas présentant une absence d'effet/inefficacité médicamenteuse, toutes liées à Leflunomide Apotex. 5 études de cas provenaient du Canada et 5 des États-Unis, aucun rapport ne provenait de l'Europe. Un manque d'efficacité a été observé dans une étude de cas où le produit était utilisé pour le lupus ou la maladie mixte du tissu conjonctif, qui n'est pas une indication approuvée. Pour 6 études de cas, des enquêtes d'assurance qualité ont été réalisées par le titulaire de l'AMM et aucun problème n'a été identifié avec Leflunomide Apotex. Le PSUR annuel (date de clôture des données, 27 octobre 2011) soumis aux autorités européennes n'a identifié aucun cas de manque d'efficacité rapporté globalement et le titulaire de l'AMM en a donc conclu qu'il n'y avait pas de modification du rapport bénéfice/risque de Leflunomide Apotex. Le titulaire de l'AMM a considéré que les données décrites dans ce PSUR n'ont pas modifié le rapport bénéfice/risque de Leflunomide Apotex.

En conclusion, le titulaire de l'AMM a estimé que les résultats provenant de l'étude pivot de bioéquivalence appuyant la demande d'autorisation de mise sur le marché sont confirmés par les autres études n'ayant pas été réalisées ou analysées par Cetero Research, qui ont toutes montré un degré élevé de similitude entre Leflunomide Apotex et le produit de référence des États-Unis et du Canada. Le titulaire de l'AMM en a donc conclu que les déficiences identifiées au laboratoire Cetero Research de Houston n'ont pas d'impact sur le rapport bénéfice/risque de Leflunomide Apotex.

Le CHMP a pris note des données provenant des études de bioéquivalence effectuées avec le produit des États-Unis et du Canada et a identifié des violations mineures de protocole. Le CHMP a reconnu que la formulation générique est qualitative et quantitativement identique pour les marchés auxquels il est fait référence et que les produits sont fabriqués sur le même site de fabrication, via le même processus de fabrication. Il est donc plausible que des principes actifs et des excipients de même qualité soient utilisés, bien que ces études de bioéquivalence aient été réalisées en utilisant différentes sources de produit de référence et aucune preuve n'a été présentée pour confirmer si le produit de référence est effectivement le même dans toutes les études. Les valeurs d'AUC, C_{max} et T_{max} des études à jeun des États-Unis et du Canada étaient comparables à celles obtenues dans l'étude européenne, qui a été également effectuée chez des sujets à jeun. Cependant, le CHMP a indiqué que les études de bioéquivalence effectuées avec des produits de référence non européens ne peuvent pas être acceptées comme preuve de bioéquivalence et que toute preuve de similitude entre les produits de l'UE et les produits non européens ne peut être considérée que comme complémentaire.

Concernant les essais de dissolution comparative, le CHMP a estimé que les études de bioéquivalence sont essentielles pour démontrer la bioéquivalence des comprimés oraux. Conformément aux lignes directrices sur la bioéquivalence, les études de dissolution permettant de comparer le produit proposé et le produit de référence peuvent être soumises comme complément des résultats des études de bioéquivalence, pour déterminer s'il peut subsister des différences entre les formulations qui pourraient être pertinentes pour l'efficacité et la sûreté. Le CHMP a noté que bien que les calculs du facteur f2 n'étaient pas fournis, la conclusion du titulaire de l'AMM était appuyée sur la base des études dans les deux milieux. Cependant, conformément aux nouvelles lignes directrices sur la bioéquivalence, de telles

études doivent être effectuées sans ajouter de tensioactif, dans un milieu à pH 1,2, 4,5, 6,8 et en utilisant la méthode de contrôle de la qualité. Le CHMP a noté que de tels résultats de dissolution n'étaient pas fournis.

Le CHMP a également pris note de l'évaluation de la sécurité effectuée par le titulaire de l'AMM mais a réalisé une recherche séparée dans la base de données EudraVigilance, qui a permis d'identifier 14 cas de manque d'efficacité spécifiquement pour les produits génériques. Pour dix de ces cas, la participation potentielle de Leflunomide Apotex a été exclue. Parmi les quatre cas restants potentiellement attribuables à Leflunomide Apotex, deux ont impliqué des arthralgies et un gonflement des articulations non liés à la polyarthrite rhumatoïde (RA), un cas a été contrecarré par l'utilisation concomitante d'autres médicaments et le dernier cas a suggéré l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha). D'après les données de sécurité disponibles, le CHMP a donc estimé qu'aucun signal de manque d'efficacité n'a été identifié. Bien que l'entreprise n'ait examiné aucun autre signal potentiel de sécurité, le CHMP a reconnu qu'il n'existe aucun signe de d'augmentation des événements indésirables par comparaison avec le produit de référence, d'après les données contenues dans le dernier PSUR (période couverte par le rapport: 28-10-2010 au 27-10-2011).

Enfin, le CHMP a noté que le titulaire de l'AMM n'avait pas l'intention d'effectuer une nouvelle étude de bioéquivalence, car il considérait les données supplémentaires fournies suffisantes pour confirmer la validité des études destinées aux demandes au niveau de l'UE dans lesquelles Cetero Research était impliqué.

De manière générale, le CHMP a indiqué que les études de bioéquivalence effectuées avec des produits de référence non européens ne peuvent pas être acceptées comme preuve de bioéquivalence et que toute preuve de similitude entre les produits de l'UE et les produits non européens ne peut être considérée que comme complémentaire. Le CHMP n'a donc pas estimé les données disponibles suffisantes pour appuyer la bioéquivalence entre la formulation européenne de Leflunomide Apotex et le produit de référence de l'UE. Les données des essais de dissolution soumises n'ont pas été estimées complètes étant donné que les essais ont été effectués avec un tensioactif et uniquement dans l'eau, et ont donc été considérés comme n'ayant que peu de valeur. Le fait que les compositions qualitatives des produits de Leflunomide Apotex de l'UE et non européens sont totalement identiques et que les produits sont fabriqués sur le même site de fabrication via le même processus de fabrication ne peut être considéré que comme preuve complémentaire. Le CHMP a également noté qu'en raison du manque de disponibilité d'échantillons, il n'était pas possible de procéder à une nouvelle analyse des échantillons issus de l'étude clinique afin de vérifier la validité des conclusions initiales. Le CHMP a également pris note des données du PSUR, qui n'ont indiqué aucun problème de sécurité; ceci étant toutefois insuffisant pour confirmer la bioéquivalence du produit.

En conclusion, le CHMP a considéré que les déficiences potentielles dans la réalisation des études de bioanalyse par le laboratoire Cetero Research invalident l'étude pivot de bioéquivalence. Par conséquent, étant donné les sérieux doutes quant à la fiabilité et l'exactitude des données issues de l'étude critique pivot de bioéquivalence B050309, fournies à l'appui de l'autorisation de mise sur le marché, et en l'absence d'une étude fiable de bioéquivalence ayant spécifiquement pour objet d'établir la bioéquivalence entre Leflunomide Apotex et son produit de référence de l'UE, le CHMP n'a pas été en mesure de conclure sur la bioéquivalence de Leflunomide Apotex. Le CHMP a estimé que les conclusions précédentes concernant la bioéquivalence devront être confirmées en reproduisant l'étude de bioéquivalence.

Conclusions générales et rapport bénéfice/risque

Après évaluation des données disponibles, le CHMP a émis de sérieux doutes, en raison des conclusions de l'inspection du laboratoire Cetero Research de Houston (Texas, USA), quant à la fiabilité et l'exactitude des données issues de l'étude critique pivot de bioéquivalence fournies à l'appui de l'autorisation de mise sur le marché. En conséquence, et en l'absence d'une étude fiable de bioéquivalence ayant spécifiquement pour objet d'établir la bioéquivalence entre Leflunomide Apotex et son produit de référence de l'UE, le rapport bénéfice/risque de Leflunomide Apotex ne peut être considéré favorable.

Le CHMP a donc recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché jusqu'à ce que des données de bioéquivalence soient mises à disposition.

Motifs de suspension des autorisations de mise sur le marché

Considérant que

- Le comité a examiné la procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour Leflunomide Apotex et noms associés.
- Le comité a estimé que les données disponibles ont suscité de sérieux doutes quant à l'évidence de la bioéquivalence entre Leflunomide Apotex et noms associés, et le produit de référence de l'UE au vu des problèmes de fiabilité des données, en raison des conclusions de l'inspection du laboratoire Cetero Research.
- Le comité a considéré que les réponses du titulaire de l'AMM ne sont pas adéquates pour réfuter les sérieux doutes quant à l'évidence de la bioéquivalence entre Leflunomide Apotex et noms associés, et le produit de référence de l'UE.
- Le comité est d'avis qu'en considérant les sérieux doutes quant à l'évidence de la bioéquivalence, le rapport bénéfice/risque de Leflunomide Apotex et noms associés ne peut être confirmé.

Le comité, en conséquence, a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché de Leflunomide Apotex et noms associés, en vertu de l'article 116 de la directive 2001/83/CE; étant donné

- a. que le rapport bénéfice/risque ne peut être considéré favorable et
- b. que les renseignements à l'appui de la demande prévus à l'article 10 de la directive 2001/83/CE ne peuvent pas être considérés comme corrects.

Les conditions de la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché sont définies dans l'annexe III de l'avis du CHMP.