

17 janvier 2013
EMA/823071/2012
EMA/H/C/2501

Questions et réponses

Retrait de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Loulla (mercaptopurine)

Le 19 décembre 2012, Only For Children Pharmaceuticals a officiellement notifié au comité des médicaments à usage humain (CHMP) son souhait de retirer sa demande d'autorisation de mise sur le marché pour Loulla, destiné au traitement d'entretien de la leucémie aiguë lymphoblastique.

Qu'est-ce que Loulla?

Loulla est un médicament qui contient le principe actif mercaptopurine. Il devait être disponible sous forme de comprimés, et sous forme de solution à reconstituer en suspension à prendre par la bouche (10 mg/ml).

Dans quel cas Loulla devait-il être utilisé?

Loulla devait être utilisé en traitement d'entretien chez les patients atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), un cancer des lymphocytes (un certain type de globules blancs).

Loulla a été désigné comme étant un «médicament orphelin» (médicament utilisé pour des maladies rares) le 22 octobre 2007 pour le traitement de la LAL.

Comment Loulla doit-il agir?

Le principe actif de ce médicament, la mercaptopurine, a une structure chimique similaire à celle des purines, qui sont l'une des substances chimiques fondamentales constituant l'ADN. Dans l'organisme, la mercaptopurine est convertie à l'intérieur des cellules en une substance qui interfère avec la production de nouvel ADN, empêchant alors les cellules de se diviser. Dans la LAL, les lymphocytes se multiplient trop rapidement et vivent trop longtemps. La mercaptopurine empêche les lymphocytes de se diviser et ceux-ci finissent par mourir, ce qui ralentit la progression de la leucémie.

Des médicaments contenant de la mercaptopurine sous forme de comprimés sont déjà utilisés dans l'Union européenne (UE) depuis de nombreuses années pour traiter les patients atteints de LAL.

Xaluprine, qui contient de la mercaptopurine dans une suspension orale, a été autorisé dans l'UE pour la LAL le 9 mars 2012.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande?

Du fait de son statut de médicament orphelin, Xaluprine a reçu une exclusivité commerciale de 10 ans au moment de son autorisation en mars 2012. L'exclusivité commerciale empêche l'autorisation de médicaments similaires pour la même maladie jusqu'en mars 2022.

Puisque le CHMP estimait que Loulla était un médicament similaire à Xaluprine, la société commercialisant Loulla a demandé une dérogation légale qui aurait pu permettre à Loulla d'être autorisé en dépit de l'exclusivité commerciale accordée à Xaluprine, en se fondant sur la supériorité clinique de Loulla. La demande de dérogation déposée par la société était basée sur l'affirmation que Loulla est plus agréable au goût que Xaluprine et que ses autres composants appelés excipients sont plus sûrs à utiliser. La société affirmait également que Loulla est plus sûr à administrer, avec moins de risques de renversement et de surdosage accidentel en raison de la conception du récipient. La société a exposé ses arguments en faveur de la supériorité clinique de Loulla, qui incluaient les résultats d'une petite étude clinique menée auprès d'enfants et de jeunes adultes.

À quel stade en était l'évaluation lors du retrait de la demande?

Au moment du retrait de la demande, le CHMP avait déjà évalué le rapport présenté par la société et établi une liste de questions. Au moment du retrait, la société n'avait pas encore répondu aux questions.

Quelle était la recommandation du CHMP à ce stade?

Sur la base de l'examen du rapport, le CHMP avait quelques réserves et estimait à ce stade que Loulla n'était pas cliniquement supérieur à Xaluprine et n'aurait pas pu être approuvé pour le traitement de la LAL.

Selon le CHMP, aucune preuve valable ne permettait de croire que Loulla puisse offrir aux patients des avantages significatifs par rapport à Xaluprine. Malgré l'accord du CHMP sur le fait que Loulla était plus agréable au goût pour les enfants, le comité n'était pas d'accord pour reconnaître l'existence de preuves indiquant que la composition de Loulla ou la conception de son récipient faisaient de Loulla un médicament plus sûr à utiliser ou à administrer que Xaluprine.

De plus, une inspection de routine réalisée dans trois sites de l'étude clinique a révélé que l'étude n'était pas menée en totale conformité avec les Bonnes pratiques cliniques (BPC), et laisse planer un doute sur la fiabilité des résultats de l'un des sites.

Par conséquent, au moment du retrait de la demande, l'avis du CHMP était que la société n'avait pas démontré la supériorité clinique de Loulla par rapport à Xaluprine.

Quels ont été les motifs invoqués par la société pour le retrait de la demande?

Dans sa lettre notifiant à l'Agence le retrait de la demande, la société a déclaré qu'elle décidait de retirer sa demande parce que le CHMP considérait que les données fournies étaient insuffisantes pour démontrer que Loulla était cliniquement supérieur à Xaluprine.

La lettre de retrait est disponible [ici](#).

Quelles sont les conséquences du retrait pour les patients participant aux essais cliniques ou bénéficiant de programmes d'utilisation compassionnelle?

La société a informé le CHMP qu'il n'y a aucune conséquence pour les patients actuellement inclus dans des essais cliniques ou des programmes d'utilisation compassionnelle utilisant Loulla.

Si vous participez à un essai clinique ou à un programme d'utilisation compassionnelle et si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur votre traitement, contactez le médecin qui vous a prescrit le traitement.

Le résumé de l'avis du comité des médicaments orphelins relatif à Loulla est disponible sur le site web de l'Agence, sous: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).