

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de refus et de suspension présentés par l'Agence européenne des médicaments

L'isotrétinoïne est un dérivé de la vitamine A indiqué pour le traitement de formes sévères d'acné (par exemple nodulo-kystique ou conglobata ou acné présentant un risque de cicatrice indélébile) ayant résisté à un traitement classique d'une durée appropriée avec des antibactériens systémiques en association avec un traitement local. L'isotrétinoïne est efficace dans le cas d'acné sévère grâce à son action directe sur la dimension et l'activité des glandes sébacées et son effet anti-inflammatoire dermique probable.

Isotrétinoïne Ranbaxy 10 mg et 20 mg, sous la forme de capsules (molles), a été autorisé dans l'État membre de référence (Royaume-Uni) au titre de l'article 10 de la directive 2001/83/CE et la demande a été soumise aux États membres concernés (France et Espagne) en vertu de la procédure de reconnaissance mutuelle.

Au moment de l'autorisation initiale, la bioéquivalence avait été démontrée à jeun (étude n° 237/00).

Toutefois, au cours de la procédure de reconnaissance mutuelle, la démonstration de la bioéquivalence lorsque le médicament est pris au moment du repas a été considérée par les États membres concernés comme essentielle et la question a été soumise au CHMP. L'absorption de l'isotrétinoïne au moment du repas étant supérieure à celle observée à jeun – constatation ayant motivé la recommandation du RCP d'administrer ce médicament au moment du repas (comme clairement indiqué dans la section Posologie du RCP) – le CHMP a reconnu qu'une étude sur l'administration du médicament au moment du repas était essentielle.

Les résultats d'une étude réalisée chez des sujets humains adultes sains de sexe masculin, portant sur l'administration du médicament au moment du repas, (étude N° 122_ISOTR_10) ont par la suite été fournis par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Cependant, les résultats n'ont pas démontré qu'Isotrétinoïne Ranbaxy générique est bioéquivalent au produit d'origine dans des conditions réelles d'utilisation (au moment du repas) puisque les intervalles de confiance (IC) de 90% se situaient en dehors de l'intervalle prédéfini de 80-125 %, ce qui constitue un risque pour la santé publique.

L'ensemble des données fournies ne permet pas d'appuyer la conclusion selon laquelle le produit est bioéquivalent. Les informations fournies à l'appui de la demande sont par conséquent considérées comme non conformes à l'article 10 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée. Le comité a de surcroît considéré qu'il n'est pas possible, sur la base des données fournies à l'appui de cette demande, d'établir pour ce produit un rapport bénéfice/risque positif et que dans ces circonstances la mise sur le marché de ce produit constitue un risque pour la santé publique.

MOTIFS DE L'AVIS NÉGATIF

Le CHMP a considéré que les données fournies à l'appui de cette demande n'ont pas démontré la bioéquivalence entre le produit à l'étude et le produit de référence et que par conséquent le produit n'est pas considéré comme étant susceptible d'être approuvé pour les indications recherchées.

Au vu:

- des résultats de l'étude de bioéquivalence lorsque le médicament est pris au moment du repas fournis par le TAMM,
- des rapports d'évaluation du rapporteur et du co-rapporteur,
- de la discussion scientifique au sein du comité,

le CHMP a considéré les informations fournies à l'appui de la demande comme non conformes à l'article 10 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée. Le comité a de surcroît considéré qu'il n'est pas possible, sur la base des données fournies à l'appui de cette demande, d'établir pour ce produit un rapport bénéfice/risque positif et que dans ces circonstances la mise sur le marché de ce produit constitue un risque pour la santé publique.

Par conséquent, le comité a adopté un avis recommandant le refus des autorisations de mise sur le marché dans les États membres concernés et la suspension des autorisations de mise sur le marché dans l'État membre de référence, soumise aux conditions mentionnées à l'annexe III de l'avis.