

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 Actavis (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 Actavis 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 indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrite psoriasique modérées à sévères chez l'adulte. La seule étude pivot de bioéquivalence 125-07 a été réalisée en mai 2008 au laboratoire Cetero Research de Houston. Leflunomide Actavis est disponible sous forme de comprimés pelliculés de 10 mg, 20 mg, 100 mg et 5 mg.

En réponse à la liste de questions du CHMP, le titulaire de l'AMM a déclaré que le médicament Leflunomide Actavis n'a jamais été commercialisé et n'est actuellement pas disponible sur le marché. Le titulaire de l'AMM est actuellement sur le point de retirer les autorisations de mise sur le marché dans tous les États membres de l'UE et n'a donc pas fourni de réponses à la liste de questions du CHMP.

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 125-07, 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 Actavis et son produit de référence de l'UE, le CHMP n'a pas été en mesure de conclure sur la bioéquivalence de Leflunomide Actavis. 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

Étant donné qu'aucune donnée n'a été soumise par le titulaire de l'AMM en réponse à la liste de questions du CHMP, 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 Actavis et son produit de

référence de l'UE, le rapport bénéfice/risque de Leflunomide Actavis 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 la 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 Actavis 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 Actavis 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 est d'avis qu'en considérant les sérieux doutes quant à l'évidence de la bioéquivalence, le rapport bénéfice/risque de Leflunomide Actavis et noms associés ne peut être confirmé.

Le comité, en conséquence, a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché de Leflunomide Actavis 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.