

Annexe I

Liste des noms, forme pharmaceutique, force du médicament, mode d'administration, candidat, détenteur de l'autorisation de mise sur le marché dans les états membres

État membre UE/EEE	Détenteur d'une autorisation de mise sur le marché	Candidat	Nom (inventé)	Force	Forme pharmaceutique	Mode d'administration
République Tchèque		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablety	10 mg	tablette	Voie orale
Danemark		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablette	Voie orale
Estonie		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablette	Voie orale
Finlande	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablette	Voie orale
Hongrie		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablette	Voie orale
Lettonie		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tabletes	10 mg	tablette	Voie orale
Lituanie		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loraxin	10 mg	tablette	Voie orale
Norvège		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablette	Voie orale
Pologne		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablette	Voie orale
République slovaque		Vitabalans Oy Varastokatu 8	Loratadine Vitabalans 10	10 mg	tablette	Voie orale

État membre UE/EEE	Détenteur d'une autorisation de mise sur le marché	Candidat	Nom (inventé)	Force	Forme pharmaceutique	Mode d'administratio n
		13500 Hämeenlinna Finland	mg			
Slovénie		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans 10 mg tablete	10 mg	tablette	Voie orale
Suède		Vitabalans Oy Varastokatu 8 13500 Hämeenlinna Finland	Loratadine Vitabalans	10 mg	tablette	Voie orale

Annexe II

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

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Loraxin et noms associés (voir annexe I)

La loratadine est un antihistaminique de seconde génération, non sédatif et d'action prolongée, sans activité antimuscarinique significative. Loraxin 10 mg est un comprimé conventionnel compressé à libération immédiate, contenant de la loratadine comme principe actif. La loratadine a été autorisée pour la première fois en Belgique, sous le nom de spécialité Claritine 10 mg comprimé, en 1987.

La demande d'autorisation de mise sur le marché par reconnaissance mutuelle, présentée pour le médicament Loraxin 10 mg comprimé, est une demande pour un composant d'usage bien établi (UBE), introduite au titre de l'article 10 bis de la directive 2001/83/CE. La demande relative à Loraxin s'appuie par conséquent sur des données bibliographiques accessibles au public, dans la mesure où il est possible de remplacer les résultats des essais précliniques et cliniques par des références détaillées à une documentation bibliographique scientifique publiée (informations disponibles dans le domaine public), lorsqu'il peut être démontré que les principes actifs d'un médicament sont d'un usage médical bien établi depuis au moins dix ans dans la Communauté et présentent une efficacité reconnue ainsi qu'un niveau acceptable de sécurité.

La loratadine est largement utilisée dans la pratique clinique et plusieurs articles publiés ont été présentés à l'appui de son efficacité et de sa sécurité. Pour la majorité des études cliniques référencées dans la littérature présentée, le produit n'était pas clairement défini. Ces études comprennent des médicaments à base de loratadine à différents dosages, allant de 5 mg jusqu'à 40 mg. La posologie quotidienne de Loraxin prévue est de 10 mg par jour. Dans ces études, des paramètres pharmacocinétiques ont été étudiés après une dose unique, ainsi qu'après une administration de loratadine pendant 10 jours (40 mg/jour). Les populations étudiées étaient constituées de volontaires adultes sains, ainsi que d'enfants et de patients insuffisants rénaux.

À l'annexe I, partie II, paragraphe 1, point d), de la directive 2001/83/CE, il est précisé que: «Les résumés détaillés non-cliniques et/ou cliniques doivent expliquer la pertinence de toutes données soumises qui concernent un produit différent de celui qui sera commercialisé. Il doit être jugé si le produit étudié peut être considéré comme similaire au produit pour lequel une demande d'autorisation de mise sur le marché a été faite en dépit des différences existantes».

Pour montrer la pertinence des données bibliographiques présentées à l'appui de la demande relative à Loraxin, le titulaire de l'AMM s'est référé à des données pharmaceutiques, pharmacocinétiques et cliniques.

- Données pharmaceutiques

L'argument du titulaire de l'AMM, selon lequel la littérature relative au produit de référence est pertinente pour son produit sur la base des données pharmaceutiques présentées, n'est pas considéré par le CHMP comme étant scientifiquement valable. La loratadine n'est pas une substance de classe I (de haute solubilité et haute perméabilité) ou III (de haute solubilité et faible perméabilité) selon le système de classification biopharmaceutique BCS (*Biopharmaceutics Classification System*), ce qui, si tel avait été le cas, aurait permis une extrapolation sur la base des données pharmaceutiques. En revanche, s'agissant d'une substance de classe II (de faible solubilité et haute perméabilité) ou IV (de faible solubilité et faible perméabilité), des données supplémentaires seraient nécessaires pour étayer la pertinence des données bibliographiques présentées pour démontrer l'efficacité et la sécurité de Loraxin.

- Données pharmacocinétiques

Le rapport d'une étude pharmacocinétique (rapport V-808) présenté par le titulaire de l'AMM à l'appui de la demande d'autorisation de mise sur le marché a été examiné par le CHMP, car l'inclusion de données pharmacocinétiques pour justifier une demande pour un médicament d'usage bien établi pourrait être prise en compte, si elle vise à montrer la pertinence de la littérature servant à démontrer la sécurité et l'efficacité du produit concerné. Il s'agissait d'une étude de bioéquivalence croisée à deux périodes, incluant seulement 40 sujets (totalisant 80 événements séparés de prise du médicament).

Les résultats montrent que l'intervalle de confiance à 90 % de l'ASC_t (0,727 - 0,967) et de la C_{max} (0,727 - 0,945) du produit à tester (Loraxin), comparé à celui du produit Clarityn, était en dehors de l'intervalle d'acceptation de 0,8 - 1,25. Malgré un intervalle de confiance à 90 % de l'ASC_t (0,884 - 1,035) et de la C_{max} (0,822 - 0,989) du métabolite desloratadine se situant à l'intérieur de l'intervalle d'acceptation, le CHMP a considéré que les données pharmacocinétiques n'étaient pas les données bibliographiques présentées, car l'évaluation de la bioéquivalence doit en principe reposer sur des concentrations mesurées du composé parent (en l'occurrence de la loratadine et non de la desloratadine). Plus important encore, la sensibilité de l'essai a été jugée insuffisante pour détecter de faibles concentrations du composé parent (et du principal métabolite, la desloratadine). La limite inférieure de détection dans la méthode analytique utilisée était de 0,2 ng/ml et, de ce fait, plus de 50 % des concentrations en loratadine/desloratadine des échantillons de plasma se situaient en dessous de la limite inférieure de quantification et n'ont pas pu être déterminées. Par conséquent, le CHMP a estimé que le rapport V-808 de l'étude pharmacocinétique ne confirmait pas la pertinence des données bibliographiques soumises pour démontrer la sécurité et l'efficacité de Loraxin.

- Données cliniques

En ce qui concerne les données cliniques supplémentaires présentées pour étayer l'efficacité et la sécurité de Loraxin, le titulaire de l'AMM a présenté deux rapports d'experts. Cependant, l'un de ces rapports ne contient aucune donnée concernant les relations PK/PD (ou l'effet dose-réponse). Bien que le second rapport contienne quelques informations sur l'effet dose-réponse, ces dernières faisaient uniquement référence à l'urticaire. Le CHMP a donc jugé que les données cliniques fournies étaient très limitées et n'étaient pas assez robustes pour pouvoir déterminer ce qu'une éventuelle différence d'exposition, comparée à l'exposition obtenue après l'administration du produit utilisé dans les études cliniques pivots décrites dans la bibliographie présentée, pouvait signifier pour l'efficacité et la sécurité pour chaque indication.

Conclusion générale

Au vu des éléments ci-dessus, le CHMP a considéré que les données/la documentation pharmaceutiques, pharmacocinétiques et cliniques auxquelles s'est référé le titulaire de l'AMM n'étaient pas suffisantes pour établir la pertinence des données bibliographiques concernant Loraxin.

Procédure de réexamen

À la suite de l'adoption de l'avis du CHMP et des recommandations formulées lors de la réunion du CHMP de juin 2012, une demande de réexamen a été reçue de la part du titulaire de l'AMM, Vitabalans Oy, le 6 juillet 2012, et les motifs détaillés ont été soumis le 31 août 2012. Le titulaire de l'AMM a également exposé ses motifs lors d'une explication orale, le 16 octobre 2012.

Le titulaire de l'AMM a exprimé son désaccord sur certains aspects de la procédure de reconnaissance mutuelle, de la procédure menée par le CMDh et de la procédure de saisine formée au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE.

Toutefois, il est fait remarquer que le CHMP est un comité scientifique et que le cadre juridique dans lequel il opère ne lui permet pas de discuter des qualités spécifiques des aspects procéduraux et

juridiques des procédures administratives définies dans la législation. Les considérations procédurales et juridiques n'entrent donc pas dans les attributions du CHMP et, par conséquent, le réexamen de la procédure de saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE s'est concentré uniquement sur les points scientifiques mentionnés dans les motifs du réexamen.

Le titulaire de l'AMM a exprimé son désaccord avec l'avis du CHMP, en focalisant ses motifs scientifiques sur les points suivants, pour lesquels le titulaire de l'AMM fait valoir qu'il n'a pas été présenté de justification claire ou de preuve pour expliquer:

- ☐ pourquoi le médicament loratadine 10 mg faisant l'objet de la demande représenterait un risque potentiel grave pour la santé publique;
- ☐ de quelle façon le médicament loratadine 10 mg faisant l'objet de la demande représenterait un risque potentiel grave pour la santé publique.

Comme mentionné précédemment, l'annexe I de la directive 2001/83/CE précise que les résumés détaillés non-cliniques et/ou cliniques doivent expliquer la pertinence de toutes données soumises concernant un produit faisant l'objet d'une demande d'AMM. Par conséquent, une méthode scientifiquement valide, telle que la démonstration de propriétés cinétiques comparables, peut être requise pour démontrer un lien entre Loraxin et un produit similaire.

De plus, il est également noté que, selon la ligne directrice concernant la définition d'un risque potentiel grave pour la santé publique, un risque potentiel grave pour la santé publique en ce qui concerne un médicament particulier peut être considéré comme existant si les données soumises pour étayer l'efficacité thérapeutique n'apportent pas de justification solide et rigoureuse des revendications d'efficacité et/ou si les données de sécurité clinique ne fournissent pas d'éléments suffisants étayant la conclusion que tous les problèmes potentiels de sécurité ont été traités de façon correcte et appropriée.

Au cours de la procédure de réexamen, le titulaire de l'AMM n'a pas suffisamment démontré que la littérature publiée relative à la loratadine était directement applicable à Loraxin. Comme discuté précédemment, une étude pharmacocinétique a été présentée pour démontrer un lien entre Loraxin et la littérature publiée, et l'ASC_t et la C_{max} de Loraxin, comparées à celle du produit, étaient en dehors de l'intervalle d'acceptation de 0,8 - 1,25 pour le composé parent, la loratadine.

Le réexamen de ces données et la prise en compte, également, des deux rapports d'experts soumis par le titulaire de l'AMM ont confirmé que les résultats de l'étude pharmacocinétique n'étaient pas fiables pour la loratadine. Dans plusieurs échantillons de plasma, la concentration en loratadine se situait en dessous de la limite inférieure de quantification (LIQ). En outre, il y avait de fortes variabilités entre les sujets pour les paramètres d'absorption de la loratadine.

Sur la base des résultats de l'étude pharmacocinétique utilisée pour démontrer un lien entre Loraxin et la littérature publiée, il peut y avoir une différence d'exposition après l'administration de Loraxin par rapport au produit Clarityn et le titulaire de l'AMM n'a pas suffisamment justifié pourquoi il était peu probable que cette différence potentielle d'exposition entraîne une différence d'efficacité et de sécurité cliniquement importante.

Les rapports d'experts soumis durant la procédure de saisine suggèrent que l'exposition à la loratadine pourrait être légèrement inférieure, sur la base des résultats de l'étude pharmacocinétique fournie par le titulaire de l'AMM. Cependant, l'argument d'une absence de différence significative en ce qui concerne les inquiétudes quant à l'efficacité dues à une exposition plus faible n'est pas suffisamment traité, et ce dans aucun des deux rapports d'experts.

Globalement, le CHMP a maintenu son avis qu'en raison de ses limites, l'étude ne permettait pas de confirmer la pertinence des données bibliographiques présentées pour démontrer la sécurité et l'efficacité de Loraxin.

Il est également noté que l'argument des inquiétudes quant à la sécurité dues à des expositions potentiellement plus fortes n'a pas été traité correctement par le titulaire de l'AMM.

Sur la base de la littérature publiée et des résultats de l'étude pharmacocinétique utilisés pour démontrer un lien entre Loraxin et la littérature publiée, la pertinence des données issues de la littérature présentées, qui concernent un produit différent de celui qui sera commercialisé, n'a pas été établie de façon satisfaisante. Comme il n'a pas pu être déterminé si une exposition à la loratidine potentiellement inférieure ou supérieure par rapport à celle obtenue après l'administration du produit utilisé dans les études cliniques pivots décrites dans la littérature soumise susciterait des inquiétudes quant à l'efficacité ou la sécurité, le CHMP est resté sur sa crainte que cela constitue un risque potentiel grave pour la santé publique.

Motifs du refus

Sur la base des données bibliographiques soumises, ainsi que de la documentation pharmaceutique, pharmacocinétique et clinique, le titulaire de l'AMM n'a pas réussi à établir la pertinence de ces données pour démontrer la sécurité et l'efficacité de Loraxin.

Considérant

- que le comité a pris en compte la notification de la saisine formée par la Finlande au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE du Conseil, et que la Suède et la Pologne ont considéré que l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché constituait un risque potentiel grave pour la santé publique;
- que les données auxquelles s'est référé le titulaire de l'AMM sont jugées insuffisantes pour déterminer ce qu'une éventuelle différence d'exposition, par rapport à celle obtenue après l'administration du produit utilisé dans les études cliniques pivots décrites dans la bibliographie présentée, pourrait signifier en termes d'efficacité et de sécurité pour chaque indication;
- que les données fournies ne montrent pas que Loraxin est similaire au produit utilisé dans les études cliniques pivots décrites dans la bibliographie présentée, et qu'au vu de cette absence de preuve, le comité a jugé recevables les inquiétudes exprimées par les États membres quant au risque potentiel grave pour la santé publique,

le CHMP a recommandé le refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour Loraxin et noms associés (voir annexe I).

L'autorisation de mise sur le marché pour Loraxin et noms associés devra être suspendue dans l'État membre de référence, dans lequel le produit est actuellement autorisé, jusqu'à ce que des données adéquates soient présentées, permettant de former un jugement et de considérer qu'en dépit des différences de formulation existantes, Loraxin et les produits mentionnés dans les références bibliographiques sont similaires, de sorte que les résultats obtenus avec ces produits puissent être considérés comme étant pertinents pour Loraxin et puissent, par conséquent, régler la question du risque potentiel grave pour la santé publique identifié par la Suède et la Pologne.

Annexe III

Conditions relatives à l'annulation de la suspension de l'autorisation de mise sur le marché

Pour que la suspension soit annulée, le titulaire de l'autorisation de la mise sur le marché doit présenter aux autorités nationales compétentes:

des données adéquates, permettant de former un jugement et de considérer qu'en dépit des différences de formulation existantes, Loraxin et les produits mentionnés dans les références bibliographiques sont similaires, de sorte que les résultats obtenus avec ces produits puissent être considérés comme étant pertinents pour Loraxin.