

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA (LES) FORME(S) PHARMACEUTIQUE(S),
LE(LES) DOSAGE(S) DU MÉDICAMENT, LA(LES) VOIE(S) D'ADMINISTRATION,
LE(LES) DEMANDEUR(S), LE(S) TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre de l'UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom (de fantaisie)</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
République tchèque	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prague 4		Prokanazol	100 mg	Gélules	Voie orale
Lettonie		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prague 4	Prokanaz 100 mg cietās kapsulas	100 mg	Gélules	Voie orale
Lituanie		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prague 4	Prokanaz	100 mg	Gélules	Voie orale
Pologne		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prague 4	Prokanazol	100 mg	Gélules	Voie orale
République slovaque		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prague 4	Prokanazol	100 mg	Gélules	Voie orale
Slovénie		PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 Prague 4	Prokanazol 100 mg trde kapsule	100 mg	Gélules	Voie orale

ANNEXE II
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE PROKANAZOL ET DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)

L'itraconazole est un antimycotique actif contre les infections dues à des dermatophytes, des levures, *Aspergillus* spp, *Histoplasma* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Cladosporium* spp., *Blastomyces dermatitidis* et divers autres champignons et levures. La biodisponibilité orale de l'itraconazole est maximale quand les gélules sont prises immédiatement après un repas complet. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 3 à 4 heures après une dose orale. L'un des métabolites est l'hydroxy-itraconazole, qui possède une activité antifongique *in vitro* comparable à celle de l'itraconazole.

Le produit a été autorisé dans l'État membre de référence au titre de l'article 10, paragraphe 1 de la directive 2001/83/CE et la demande a été soumise dans les États membres concernés dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle. Il subsistait un désaccord entre les États membres concernés quant à la bioéquivalence entre Prokanazol et le médicament original, car les États membres n'étaient pas parvenus à s'entendre sur les limites de quantification (LQ) de l'itraconazole, sur la validation de la méthode de calcul du rapport C_x/λ_z (C_x étant la dernière concentration évaluable et λ_z la dernière constante d'élimination exponentielle) ni sur la justification des valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) résiduelle au-delà de 20% de l'ASC totale. La procédure a par conséquent été transmise au CHMP et une liste de questions a été adoptée:

Le demandeur est invité à justifier les résultats de l'étude de bioéquivalence présentée, principalement le calcul de l' ASC_{inf} et λ_z (dernière constante d'élimination exponentielle) et à fournir toutes les données d'ASC. Le calcul de l' ASC_{inf} et de λ_z peut être influencé par le fait que la phase d'élimination n'était pas atteinte chez certains volontaires, essentiellement en raison de l'acceptation arbitraire de la limite de quantification (LQ). En outre, chez certains volontaires (sur la base des données soumises), la phase terminale était déduite à partir de la C_{max} .

Le demandeur a déclaré que du fait que la méthode de calcul de l'aire sous la courbe n'est pas décrite dans le guide européen (EMA), la méthode décrite dans le guide de la FDA (page 9, paragraphe III.A.8c) a été utilisée, en appliquant le logiciel WinNonlin qui utilise l'analyse non compartimentale NCA («*Non compartmental Analysis*»). L'algorithme utilisé pour calculer la «*dernière constante d'élimination exponentielle*» dans le module NCA est basé sur la régression des moindres carrés et l'ajustement par le coefficient de détermination (R au carré) comme fonction du nombre de points employés pour les calculs. Le demandeur a également fourni tous les différents paramètres pharmacocinétiques, entre autres l'aire sous la courbe jusqu'à la dernière concentration quantifiée (ASCt).

Concernant la déclaration que la phase d'élimination n'était pas atteinte chez certains volontaires, le demandeur a considéré que l'évaluation du fait qu'un volontaire a atteint ou non la phase d'élimination nécessite la prise en compte des points des échantillons expérimentaux et des valeurs des concentrations obtenues. De même, il sera important de tenir compte de la dernière concentration quantifiée, comparée à la valeur de la limite inférieure de quantification (LIQ). Comme énoncé dans le protocole de l'essai, la demi-vie d'élimination du médicament est d'environ 26 heures. Dans l'étude du demandeur, les moyennes des résultats de ce paramètre pharmacocinétique étaient de 19,3 et 19,0 heures respectivement pour le composé de référence et le composé à tester. Choisir le dernier point d'échantillonnage comme étant à +96 heures correspond donc à plus de trois demi-vies (sur la base des informations théoriques a priori) et à plus de 5 demi-vies (sur la base des valeurs expérimentales obtenues dans l'étude). Dans presque tous les cas (65/70), les valeurs obtenues n'étaient pas supérieures à 3 fois la LIQ et dans aucun des cas le dernier échantillon quantifié n'était supérieur à 4 fois la LIQ. Le demandeur a inclus des données sur Clast, indiquant la dernière concentration quantifiée pour chaque volontaire et formulation et les graphiques semi-logarithmiques pharmacocinétiques individuels.

Concernant l'acceptation arbitraire de la limite inférieure de quantification (LIQ), le demandeur a considéré que la LIQ répond aux exigences recommandées par la FDA par rapport à la «réponse comparée à la réponse à blanc» et «précision et exactitude». Le demandeur a soutenu que le respect des deux conditions est confirmé et que l'exactitude peut être estimée. Le demandeur a fourni les deux valeurs (précision et exactitude) pour les deux produits (hydroxy-itraconazol et itraconazol) des 6 chromatogrammes obtenus.

Concernant la déduction de la phase terminale à partir de la C_{\max} chez certains volontaires, cela pourrait soulever des inquiétudes si l'analyse pharmacocinétique appliquée avait été compartimentale, car cela suggérerait qu'une phase de disposition rapide n'existait pas dans ces cas, par comparaison avec les autres cas. L'analyse pharmacocinétique appliquée, en suivant les recommandations des agences de régulation, était non-compartimentale amodélistique. L'utilisation de cette approche permet de conserver la régression avec le meilleur ajustement à partir des données expérimentales, afin de fournir une estimation fiable de la constante d'élimination et donc des paramètres pharmacocinétiques qui en découlent.

Le CHMP a estimé que les méthodes appliquées pour le calcul de l'ASC_t et de l'ASC_{inf}, ainsi que pour la «dernière constante d'élimination exponentielle» sont des méthodes standard et généralement acceptées et a constaté que les données requises ont été fournies, avec au moins 3 points de données utilisées pour l'estimation de la phase d'élimination. De plus, la demi-vie d'élimination de l'itraconazole est d'environ 26 heures et des prélèvements de sang ont été obtenus sur une période d'au moins 3 fois la demi-vie d'élimination. L'itraconazole montre un t_{\max} relativement long (environ 6 h), résultant de la longue demi-vie d'élimination; toutefois, l'estimation de l'ASC était d'au moins 4 fois le t_{\max} , indiquant que chez ces sujets le médicament avait été absorbé par le tractus digestif et que le médicament présent dans l'organisme est indépendant des différences entre les 2 formulations.

Cependant, le CHMP a noté que le demandeur n'avait pas déterminé correctement les limites de quantification et n'avait pas fourni des informations détaillées sur le choix des points utilisés pour le calcul de la phase terminale, ni sur les points choisis pour le profil et les segments individuels. On ne sait donc pas comment la phase terminale et l'aire résiduelle ont été calculées. Le problème ne réside donc pas seulement dans les cinq sujets du dossier original, mais aussi dans l'absence de calculs pharmacocinétiques. Le CHMP a émis des doutes quant à la qualité de la LQ, constatant l'absence d'un résumé des spécifications et a conclu que des problèmes similaires d'aires résiduelles sont susceptibles de concerner d'autres sujets en plus des cinq déjà identifiés. Des valeurs des paramètres pharmacocinétiques ont été présentées, mais sans aucune documentation de leur calcul, ce qui empêche leur vérification. Le plan d'échantillonnage doit couvrir la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps suffisamment longtemps pour fournir une estimation fiable de l'ampleur de l'exposition qui est atteinte si l'ASC_t est de 80% au moins de l'ASC_∞. Aucun argument valable n'a été avancé pour justifier l'absence de calculs pharmacocinétiques crédibles, dans la mesure où la valeur de la LQ utilisée dans la méthode analytique n'a pas été déterminée par un processus de validation, mais acceptée arbitrairement comme étant 5 ng/ml (la plus faible valeur d'étalonnage). Si la LQ réelle de la méthode est beaucoup plus basse que supposée, cela peut entraîner un facteur d'erreur plus important, en particulier pour la détermination de la phase terminale de la ligne et de l'aire résiduelle extrapolées. L'étendue de l'intervalle de confiance pour les aires totale et résiduelle n'apporte ni explication ni amélioration de la crédibilité des calculs, notamment parce qu'aucun point d'estimation n'a été fourni. La correction des calculs des points d'estimation n'a pas pu être évaluée et il n'y a pas de résumé des calculs des spécifications pour l'analyse de la variance et de l'intra- et de l'inter-variabilité, des rapports individuels et des différences pour les paramètres pharmacocinétiques. Le CHMP considère que l'absence d'évaluation des facteurs d'estimations de l'analyse des paramètres cinétiques gêne l'évaluation correcte des données.

En conclusion, le demandeur n'a pas fourni des informations suffisantes sur la taille de l'échantillon, sur le test d'activité, ni sur les coefficients d'inter- et d'intra-variabilité. Certains coefficients de variabilité et données sur la variabilité des principaux paramètres pharmacocinétiques du médicament parent ont été présentés, mais leur origine n'a pas pu être déterminée. En raison de la persistance de ces inquiétudes et de l'absence de documentation, le CHMP n'a pas pu considérer Prokanazol comme étant bioéquivalent au

produit de référence et a estimé que davantage de données étaient nécessaires avant qu'un avis puisse être émis. Le CHMP a par conséquent adopté une liste de questions en suspens:

- 1. Veuillez présenter des calculs des paramètres suivants, après avoir retiré les volontaires dont les valeurs sont inférieures à la LQ: a. ASC_{inf} ; b. ASC_t ; c. C_{max} ;*
- 2. Veuillez fournir les données brutes de tous les volontaires, utilisées pour les calculs.*

Le demandeur a soumis les valeurs des C_{max} , ASC_t et ASC_{inf} pour tous les volontaires et a affirmé que la conception de l'étude incluait des temps d'échantillonnage dans les phases d'absorption et d'élimination tardive, afin d'utiliser des résultats ne dépassant pas la limite de quantification. Il en résulte que tous ou presque tous les volontaires avaient un ou plusieurs points présentant des valeurs inférieures à la limite de quantification (LIQ). Le volontaire numéro 24 présentait une absorption réduite, avec 52% des points d'échantillonnage LIQ et seulement un point d'échantillonnage avec des valeurs quantifiables à partir de sa concentration maximale. Par conséquent, WinNonlin ne peut pas calculer la partie de l'aire jusqu'à l'infini et de ce fait l' ASC_{inf} semble manquer. Le centre analytique ne donne des résultats numériques que si la concentration n'est pas LIQ, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un calcul quelconque avec ces résultats. Une analyse plus détaillée des déterminations quantifiables a indiqué que dans le cas de la formulation de référence, 4 des 9 concentrations n'atteignaient pas des valeurs supérieures à 4xLQ et aucune n'atteignait ces niveaux pour la formulation à tester. Il est donc impossible de calculer une ASC quelconque avec un minimum de robustesse. La variabilité inter-personnelle chez les patients dans les concentrations sériques après une administration orale d'itraconazole a été décrite dans la littérature et est la plus remarquable pour la formulation en capsules (différences d'un facteur allant jusqu'à 15). Par conséquent, les résultats pharmacocinétiques et de bioéquivalence ont été analysés avec toutes les données disponibles obtenues chez 35 des 36 volontaires inclus dans l'étude, après avoir retiré le volontaire numéro 24, qui présentait un schéma d'absorption clairement atypique empêchant l'évaluation de l'aire sous la courbe. Les intervalles de confiance et la valeur de la biodisponibilité relative pour les 3 paramètres (C_{max} , ASC_t et ASC_{inf}) ont été fournis. Le demandeur a également présenté les données brutes de tous les volontaires, comme demandé par le CHMP.

Le CHMP a constaté qu'aucune valeur n'était utilisée en dessous de la LQ estimée de 5 ng/ml et que la dernière valeur supérieure à la LQ a été utilisée pour l'estimation de la ASC_{inf} . Aucun volontaire n'a dû être retiré pour mauvaise interprétation ou utilisation incorrecte des valeurs inférieures à la LQ et en outre, le demandeur a fourni les intervalles de confiance à 90% calculés pour l'ensemble des 36 sujets et en excluant le sujet numéro 24. Le CHMP a recalculé les intervalles de confiance à 90% et a obtenu des résultats comparables à ceux présentés par le demandeur. Par conséquent, la bioéquivalence peut être considérée comme étant prouvée pour les 35 sujets qui ont été inclus dans l'analyse. Cependant, l'exclusion du sujet numéro 24 pour des raisons de faibles concentrations plasmatiques en itraconazole n'est pas acceptable. Conformément aux questions et réponses du document d'orientation du groupe de travail « efficacité » du CHMP, sous-groupe sur les propriétés pharmacocinétiques, relatif à la biodisponibilité et à la bioéquivalence, l'exclusion de données n'est pas justifiée et ne peut être acceptée sur la base de l'analyse statistique, ni uniquement pour des raisons pharmacocinétiques, parce qu'il est impossible de faire la distinction entre les effets de la formulation et les effets pharmacocinétiques. Des explications acceptables pour exclure des données pharmacocinétiques ou pour exclure un sujet seraient des violations de protocole, mais cela n'a pas été observé dans cette étude. En incluant les données du sujet numéro 24, la bioéquivalence ne peut être prouvée, car les intervalles de confiance à 90% pour l'ASC et la C_{max} tombent alors en dehors des critères normaux d'acceptation de 80 – 125%. Par conséquent, le risque potentiel grave pour la santé publique dû à l'absence de bioéquivalence reste non résolu. Sur la base de la totalité des données de l'ensemble des 36 sujets, la bioéquivalence n'a pas été prouvée et par conséquent le rapport bénéfice/risque pour ce produit générique est jugé négatif.

MOTIFS DE L'AVIS NÉGATIF

Le CHMP a estimé que la bioéquivalence entre le produit à tester et le produit de référence n'a pas été suffisamment prouvée et que le produit en tant que tel n'est pas considéré comme pouvant être approuvé pour les indications souhaitées.

Considérant que

- le CHMP a estimé que la bioéquivalence n'a pas pu être démontrée;
- l'exclusion d'un sujet s'écartant des résultats n'est pas acceptée, car les données doivent être interprétées dans leur intégralité;
- le rapport bénéfice/risque du produit générique Prokanazol est considéré comme étant négatif,

Le CHMP a recommandé le refus de l'octroi des autorisations de mise sur le marché dans les États membres concernés et la suspension de l'autorisation de mise sur le marché dans l'État membre de référence, dans lequel le produit est actuellement autorisé, pour Prokanazol et les dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

CONDITIONS RELATIVES À L'ANNULATION DE LA SUSPENSION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les Autorités compétentes nationales, coordonnées par l'État membre de référence, doivent s'assurer que les conditions ci-dessous sont remplies par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre le résultat d'une étude de bioéquivalence correctement menée, conformément au document «Questions et réponses» du sous-groupe du «EWP» (groupe de travail « efficacité ») sur la pharmacocinétique, du CHMP, concernant l'orientation en matière de biodisponibilité et bioéquivalence.