

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Entre le 29 septembre 2015 et le 9 octobre 2015, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a réalisé une inspection des Bonnes pratiques cliniques (BPC) sur le site du centre bioanalytique Semler Research Centre Private Ltd, 75A, 15th Cross, 1st Phase, J.P. Nagar, Bangalore – 560 078 en Inde.

L'inspection a identifié des cas de manquements significatifs, y compris la substitution et la manipulation d'échantillons de sujets de l'étude. Les résultats rapportés durant cette inspection suscitent de sérieux doutes quant à la fiabilité des données des études de bioéquivalence (partie clinique et bioanalytique) générées au niveau du centre. Par conséquent, la FDA a conclu que les études cliniques et bioanalytiques menées par Semler Research Private Limited à Bangalore en Inde ne sont pas acceptables en raison de préoccupations liées à l'intégrité des données¹.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a également inspecté le même centre bioanalytique et l'établissement clinique Semler situés à PA Arcade n° 21,22,23 Kodigehali Main Road, Sahakaranagar Post, Bangalore 560 092, Karnataka en Inde entre le 27 et le 31 janvier 2015, et a réalisé une inspection de suivi entre le 2 et le 5 décembre 2015 afin de vérifier la conformité avec les BPL et les BPC. Les inspections ont révélé des déviations critiques et majeures qui ont mené à la publication d'une «Notice of concern» de l'OMS². L'OMS a conclu que les résultats indiquent l'existence d'une déviation générale ou systématique par rapport aux standards de qualité communément acceptés, qui ne peut pas être attribuée à une ou deux personnes travaillant en dehors du système de gestion de la qualité. Pour ces motifs, l'équipe de préqualification (PQT) de l'OMS a recommandé un arrêt immédiat de toutes les demandes de dossiers reposant en totalité ou en partie sur la participation de Semler jusqu'à vérification de la résolution adéquate des problèmes sous-jacents.

Les résultats des inspections de la FDA et de l'OMS soulèvent des préoccupations sérieuses sur la pertinence du système de gestion de la qualité au niveau de ces centres et, par conséquent, la fiabilité des données soumises dans les demandes d'autorisations de mise sur le marché soumises dans les États membres de l'Union européenne (UE).

Au vu des résultats décrits ci-dessus et de la nécessité de protéger la santé publique dans l'UE, le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Espagne, les Pays-Bas et le Danemark ont considéré qu'il est dans l'intérêt de l'Union d'en référer au CHMP et de demander l'évaluation par celui-ci de l'impact des résultats mentionnés ci-dessus sur le rapport bénéfice-risque des médicaments qui ont été autorisés par les États membres sur la base des essais pertinents réalisés à ces centres et également de ceux concernés par les autorisations de mise sur le marché (AMM) en cours.

En particulier, il a été demandé au CHMP d'émettre un avis au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait des autorisations de mise sur le marché pour ces produits.

Résumé général de l'évaluation scientifique

Les résultats des inspections de la FDA et de l'OMS soulèvent des préoccupations sérieuses sur la pertinence du système de gestion de la qualité en vigueur aux centres Semler JP Nagar et Sakar Nagar. Les données provenant de toutes les études de bioéquivalence réalisées au centre Semler Research Private Limited situé à Bangalore en Inde et soumises aux autorités compétentes afin de démontrer la bioéquivalence des médicaments avec leur princeps sont considérées comme non fiables. Par conséquent, pour ces produits la bioéquivalence n'est pas établie.

¹ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm495778.htm>

² http://apps.who.int/prequal/info_applicants/NOC/2016/NOC_Semler12April2016.pdf

Pour un médicament ayant une autorisation de mise sur le marché ou faisant l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché au titre de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE tel que modifié, la bioéquivalence est essentielle pour conclure que l'efficacité et la sécurité sont similaires à celles du produit de référence.

Lorsque la bioéquivalence n'est pas établie, la sécurité et l'efficacité ne peuvent pas être extrapolées du médicament de référence dans l'UE au médicament générique, étant donné que la biodisponibilité du principe actif entre les deux médicaments peut être différente. Si la biodisponibilité du générique est supérieure à celle du médicament de référence, il pourrait en résulter une exposition supérieure à celle prévue des patients au principe actif, entraînant une augmentation potentielle de l'incidence ou de la gravité des effets indésirables. Si la biodisponibilité du générique est inférieure à celle du médicament de référence, il pourrait en résulter une exposition inférieure à celle prévue des patients au principe actif, entraînant une diminution potentielle de l'efficacité, un retard voire une absence d'efficacité thérapeutique.

Par conséquent, pour les produits qui sont autorisés ou qui font l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'après les données générées à Semler, la bioéquivalence n'est pas établie et le rapport bénéfice-risque ne peut pas être considéré comme positif, étant donné que des problèmes de sécurité/tolérance ou d'efficacité ne peuvent pas être exclus.

Dans leur propre examen et analyse des études concernées par l'inspection de la FDA, et également dans leur examen d'anomalies ou de tendances similaires dans d'autres études, Semler n'a trouvé aucune preuve concluante de manipulation, de substitution ou de dilution des données inappropriées. Un certain nombre d'actions correctives et préventives (CAPA) sont proposées ou ont déjà été mises en œuvre pour répondre aux résultats des inspections de la FDA et de l'OMS.

Néanmoins, aucune des CAPA mises en œuvre après les inspections de la FDA et de l'OMS ne peut corriger de façon rétrospective les insuffisances du système de qualité observées pendant ces deux inspections. Par conséquent, la bioéquivalence des produits concernés par cette procédure doit être établie à l'aide de données alternatives.

Pour les produits pour lesquels aucune donnée alternative n'est disponible pour établir la bioéquivalence à un médicament de référence dans l'UE, les arguments principaux mis en avant par les TAMM/demandeurs étaient les suivants:

- Une nouvelle analyse et les audits des données pour des études spécifiques n'ont mis en évidence aucune irrégularité. Au vu des insuffisances du système de gestion de la qualité en vigueur aux centres, les résultats et les contrôles de l'intégrité des données des études individuelles menées par les TAMM ne peuvent pas rendre les études de bioéquivalence réalisées au Semler Research Center acceptables en tant que base pour une autorisation de mise sur le marché.
- Dans certains cas, les TAMM ont souligné que seules certaines parties de l'étude avaient été menées au centre Semler, les tâches restantes ayant été menées dans un centre différent. Ceci ne change rien au fait que toutes les données générées au centre Semler sont considérées comme non fiables et celles-ci ne peuvent donc pas être utilisées pour démontrer la bioéquivalence.
- Les données de pharmacovigilance sur des produits spécifiques incluses dans cette procédure n'ont pas indiqué de problèmes qui pouvaient être attribués à une absence de bioéquivalence, tels qu'une diminution de l'efficacité ou une aggravation des problèmes liés à la sécurité et à la tolérance. Cependant, les activités de pharmacovigilance n'ont pas toujours la capacité de détecter un signal relatif à l'efficacité ou à la sécurité et à la tolérance; par conséquent, l'avis du CHMP est que l'absence de tout signal de pharmacovigilance n'offre pas de garantie

suffisante permettant de conclure à un rapport bénéfice-risque positif en l'absence de la démonstration de bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE.

- Dans certains cas, il a été souligné que les produits contenant certains principes actifs pouvaient être éligibles pour une dispense de bioéquivalence. Cependant, aucune requête formelle n'a été soumise et les informations détaillées nécessaires pour évaluer la pertinence d'une dispense de bioéquivalence n'ont pas été fournies par les TAMM/demandeurs.
- Pour certains produits, les résultats issus de données de bioéquivalence utilisant des médicaments de référence non européens peuvent être disponibles. Au titre de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, ces données ne sont pas acceptables pour étayer un rapport bénéfice-risque positif pour les produits concernés et ne peuvent pas se substituer à la nécessité de démontrer une bioéquivalence entre le produit de test et un produit de référence dans l'UE approprié.

Des données alternatives ont été soumises pour démontrer la bioéquivalence de médicaments contenant de l'abacavir/de la lamivudine avec un médicament de référence dans l'UE. Après avoir évalué les données alternatives, le CHMP recommande le maintien des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de l'abacavir/de la lamivudine (annexe IA) et conclut que, concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments contenant de l'abacavir/de la lamivudine, la bioéquivalence a été démontrée avec le médicament de référence dans l'UE à l'aide de données alternatives.

En l'absence de démonstration de la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE, les exigences de l'article 10 de la directive 2001/83/CE ne peuvent pas être considérées comme remplies. L'efficacité et la sécurité des médicaments concernés ne peuvent pas être établies, et donc le rapport bénéfice-risque de ces médicaments ne peut être considéré comme positif. Le CHMP a donc recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments restants concernés par cette procédure de saisine (annexe IB), étant donné que la bioéquivalence avec les médicaments de référence dans l'UE n'a pas été démontrée. Le comité recommande que ces autorisations de mise sur le marché (annexe IB) soient suspendues, à moins que le médicament ne soit considéré comme critique par les autorités nationales compétentes concernées. Pour la ou les autorisations de mise sur le marché d'un médicament considéré comme critique, la suspension peut être différée dans le ou les États membres de l'UE concernés pendant une période qui ne pourra pas dépasser vingt-quatre mois à compter de la décision de la commission. Si au cours de cette période le ou les États membres de l'UE considèrent qu'un médicament n'est plus critique, la suspension de l'autorisation de mise sur le marché s'appliquera.

Pour les médicaments considérés comme critiques par les États membres de l'UE, les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché devront soumettre une étude de bioéquivalence menée comparativement au médicament de référence dans l'UE au cours des 12 mois suivant la décision de la commission.

Un médicament autorisé listé dans l'annexe IB peut être considéré comme critique par le ou les États membres de l'UE d'après l'évaluation du besoin médical non satisfait potentiel, en considérant la disponibilité de médicaments alternatifs acceptables dans le ou les États membres de l'UE respectifs et, selon le cas, la nature de la maladie à traiter.

Pour toutes les autres demandes d'autorisation de mise sur le marché (annexe IB), le CHMP considère que les demandeurs n'ont pas soumis les informations permettant d'établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE et que les demandes d'autorisation de mise sur le marché ne remplissent donc pas actuellement les critères d'autorisation.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant que:

- le CHMP a considéré la procédure en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les autorisations de mise sur le marché et les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments pour lesquels les parties cliniques et/ou bioanalytiques des études de bioéquivalence ont été réalisées au centre Semler à Bangalore en Inde;
- le CHMP a examiné toutes les données et les informations disponibles fournies par les TMM/demandeurs, ainsi que les informations fournies par Semler Research Centre Private Ltd;
- le CHMP a conclu que les éléments soutenant l'autorisation de mise sur le marché/la demande de mise sur le marché sont incorrects et que le rapport bénéfice-risque est considéré comme non favorable pour:
 - les médicaments autorisés et les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour lesquelles des données de bioéquivalence alternatives ou des justifications ont été soumises mais ont été considérées comme insuffisantes par le CHMP pour établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE (annexe IB);
 - les médicaments autorisés et les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour lesquelles aucune donnée de bioéquivalence alternative ni justification n'a été soumise (annexe IB);
- le CHMP a conclu que, pour les autorisations de mise sur le marché ainsi que pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché mentionnées dans l'annexe IA, il y avait des données alternatives permettant d'établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE.

Par conséquent, conformément aux articles 31 et 32 de la directive 2001/83/CE, le CHMP conclut que:

- a. les autorisations de mise sur le marché des médicaments pour lesquels des données de bioéquivalence ou des justifications n'ont pas été soumises ou sont considérées comme insuffisantes par le CHMP pour établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE (annexe IB) doivent être suspendues, étant donné que les données soutenant les autorisations de mise sur le marché sont incorrectes et que le rapport bénéfice-risque de ces autorisations de mise sur le marché est considéré comme non favorable conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE.

Les motifs de l'annulation de la suspension des autorisations de mise sur le marché sont présentés à l'annexe III.

Certains de ces médicaments autorisés peuvent être considérés comme critiques par les États membres de l'UE individuels sur la base de l'évaluation des besoins médicaux non satisfaits potentiels, en considérant la disponibilité de médicaments alternatifs appropriés dans le ou les États membres de l'UE respectifs et, le cas échéant, la nature de la maladie à traiter. Lorsque sur la base de ces critères les autorités nationales compétentes concernées des États membres de l'UE considèrent qu'un médicament est critique, la suspension de la ou des autorisations de mise sur le marché concernées peut être différée durant la période pendant laquelle le médicament est considéré comme critique. Cette période de report ne doit pas excéder vingt-quatre mois à compter de la décision de la commission. Si durant cette période le ou les États membres de l'UE considèrent qu'un médicament n'est plus critique, la suspension de l'autorisation ou des autorisations de mise sur le marché s'appliquera. Pour les médicaments considérés comme critiques par le ou les États membres de l'UE, les titulaires des autorisations

de mise sur le marché devront soumettre une étude de bioéquivalence menée avec le médicament de référence dans l'UE dans les 12 mois suivant la décision de la commission.

- b. Les demandes d'autorisation de mise sur le marché pour lesquelles des données de bioéquivalence ou des justifications n'ont pas été soumises ou sont considérées comme insuffisantes par le CHMP pour établir la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE (annexe IB) ne remplissent pas les critères pour l'autorisation, car les éléments soutenant les autorisations de mise sur le marché sont incorrects et le rapport bénéfice-risque de ces autorisations de mise sur le marché est considéré comme non favorable conformément à l'article 26 de la directive 2001/83/CE.
- c. Les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments pour lesquels la bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE a été établie (annexe IA) doivent être maintenues, étant donné que le rapport bénéfice-risque de ces autorisations de mise sur le marché est considéré comme favorable.
- d. La bioéquivalence avec le médicament de référence dans l'UE a été établie pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché listées à l'annexe IA.