

Direction des médicaments génériques, homéopathiques,  
à base de plantes et des préparations

Réf :

CIS 6 837 912 6 / NL43133

CIS 6 451 643 5 / NL43134

## DECISION

portant suspension de l'autorisation de mise sur le marché des spécialités :

**ELETRIPTAN MYLAN 20 mg, comprimé pelliculé**  
**ELETRIPTAN MYLAN 40 mg, comprimé pelliculé**

### LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE

Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, et notamment l'article 31 ;

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L. 5121-1 5°, L. 5121-9, L. 5121-20, R. 5121-21 et suivants, R. 5121-47 et R. 5121-51-9 ;

Vu l'arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et les protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques et à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ;

Vu la décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur les médicaments à usage humain prise en application de l'article L. 1121-3 ;

Vu l'inspection de la société SEMLER RESEARCH située à Bangalore en Inde menée par la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis d'Amérique entre le 29 septembre et le 9 octobre 2015, ayant plus particulièrement porté sur 4 essais de bioéquivalence conduits dans cette société ;

Vu le courrier adressé à la société SEMLER RESEARCH par la FDA le 19 avril 2016, ainsi que le formulaire FDA 483 remis à l'issue de l'inspection, mis en ligne sur le site Internet de la FDA le 20 avril 2016 ;

Vu l'inspection de la société SEMLER RESEARCH menée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) du 2 au 5 décembre 2015 à la suite de laquelle cette société a reçu un courrier de «Notice of Concern», le 12 avril 2016, lequel a été rendu public par l'OMS le 22 avril 2016 ;

Vu les réponses apportées par la société SEMLER RESEARCH, d'une part les 29 octobre 2015 et 14 janvier 2016 lors de la phase contradictoire conduite par la FDA, et d'autre part les 25 février 2016, 17 et 21 mars 2016 lors de la phase contradictoire conduite par l'OMS, lesquelles n'ont pas permis de remettre en question les conclusions des deux inspections en ce qui concerne les manipulations graves survenues lors du traitement des échantillons biologiques ;

Vu la notification par les autorités sanitaires allemandes, danoises, anglaises, espagnoles et néerlandaises d'une demande d'arbitrage sur le fondement de l'article 31 de la directive 2001/83/CE susmentionnée, le 27 avril 2016, au motif que le rapport entre les bénéfices et les risques de l'ensemble des médicaments pour lesquels une étude de bioéquivalence a été réalisée par la société SEMLER RESEARCH, a été soumise aux autorités nationales compétentes en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), devait être revu ;

Vu la mise en œuvre par l'Agence européenne des médicaments (EMA) d'une procédure d'arbitrage sur le fondement de l'article 31 de la directive 2001/83/CE susmentionnée, le 28 avril 2016 ;

Vu la liste de questions transmises à la société SEMLER RESEARCH, dans le cadre de cette procédure d'arbitrage, le 28 avril 2016 ;

Vu les réponses apportées par cette même société en date du 9 juin 2016, lesquelles n'ont pas permis de lever les doutes soulevés lors des deux inspections, sur la fiabilité et la validité des résultats des études de bioéquivalence ;

Vu la lettre en date du 23 mai 2016 informant le titulaire de l'intention de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de procéder à la suspension de l'AMM des spécialités concernées, sans préjudice de l'issue de la procédure d'arbitrage communautaire susmentionnée, et l'invitant à présenter ses observations ;

Vu les observations présentées par ledit titulaire en date du 06 juin 2016 lesquelles n'apportent pas d'élément susceptible de remettre en cause le sens de la décision envisagée ;

Vu l'avis du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) en date du 21 juillet 2016, recommandant la suspension des AMM considérées ;

Considérant le principe général de prééminence de la protection de la santé publique énoncé par le second considérant de la directive 2001/83/CE précitée ;

Considérant la procédure prévue à l'article 31 de la même directive, actuellement en cours, à l'issue de laquelle, après avis du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) institué auprès de l'Agence européenne des médicaments, une décision définitive sera prise par la Commission européenne en ce qui concerne le devenir de l'AMM des spécialités précitées ;

Considérant que dans l'attente de la décision de la Commission européenne, les autorités sanitaires nationales peuvent, lorsqu'une action urgente est indispensable pour protéger la santé publique, suspendre à titre conservatoire l'AMM des spécialités concernées ;

Considérant qu'aux termes des articles L.5121-9 et R.5121-47 du code de la santé publique, l'AMM peut être suspendue notamment lorsque l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, sa sécurité ou son efficacité n'est pas considérée comme favorable ;

Considérant que les notions de nocivité et d'effet thérapeutique ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque et n'ont de signification qu'appréciées en fonction de l'état d'avancement de la science et compte tenu de la destination du médicament ;

Considérant que l'exigence d'une évaluation du rapport bénéfice/risque présenté par un médicament ne vise pas exclusivement l'octroi de l'AMM, mais implique une évaluation continue, et notamment dans le cadre d'une procédure de suspension ou de retrait d'AMM ;

Considérant en l'espèce que les résultats des inspections précitées, menées par la FDA d'une part et l'OMS d'autre part montrent qu'il ne peut être exclu que ce rapport soit désormais considéré comme défavorable.

En effet, selon les éléments d'information rendus publics par la FDA, l'inspection a mis en évidence des éléments documentaires (dont un fichier Excel) selon lesquels la société SEMLER RESEARCH aurait manipulé des résultats d'essais de bioéquivalence en remplaçant des échantillons biologiques de certains sujets par les échantillons d'autres sujets, déjà analysés une première fois ;

Ainsi, dans un des essais, les échantillons du sujet 41 qui aurait reçu le médicament générique, auraient été remplacés par les échantillons du sujet 10, ayant pour sa part reçu le médicament de référence. La comparaison des profils pharmacocinétiques des sujets pour lesquels des substitutions auraient été réalisées montre de très fortes similitudes, cohérentes avec ces substitutions et ce, dans les limites de la variabilité de la méthode de dosage utilisée.

Dans le même essai, la comparaison des résultats des sujets 41 à 60 pour lesquels des substitutions auraient été réalisées, avec ceux des sujets 1 à 40, montre des différences significatives notamment pour les résultats du paramètre pharmacocinétique  $C_{max}$  : le ratio des moyennes géométriques entre le médicament testé et le médicament de référence est de 1,3769 pour les sujets 1 à 20, 1,2895 pour les sujets 21 à 40 et 0,6218 pour les sujets 41 à 60 ;

Considérant de plus que l'inspection réalisée par l'OMS a également permis de trouver le fichier Excel mentionné par la FDA comportant des informations sur la substitution des échantillons biologiques au cours de quatre études de bioéquivalence ainsi que les instructions à suivre dans le cadre de ces manipulations. Le courrier de l'OMS du 12 avril 2016 fait également état de manipulations de données au cours d'une cinquième étude ;

Considérant que l'ensemble de ces éléments tend à confirmer que les substitutions d'échantillons biologiques décrites dans le fichier Excel mis en évidence lors des inspections, ont bien été mises en pratique ;

Considérant que les pratiques constatées pour plusieurs études ont impliqué un nombre significatif de membres du personnel de la société SEMLER RESEARCH, y compris à un niveau décisionnel, permettant d'exclure le cas d'erreurs isolées, et mettant en évidence une défaillance critique dans la gestion du système de données et d'assurance qualité de ladite société, générant un doute sérieux et global sur les pratiques de cette société dans la réalisation des études de bioéquivalence ;

Considérant qu'en définitive, les manipulations graves constatées et le nombre de personnes impliquées mettent en évidence un défaut de conformité et de formation du centre inspecté aux Bonnes pratiques Cliniques (BPC) telles que mentionnées à l'article L. 1121-3 du code de la santé publique et dans l'arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et les protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques et à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments. Or, les BPC visent à concourir à la protection des droits, à la sécurité et à la protection des personnes se prêtant aux essais cliniques, ainsi qu'à la crédibilité des données (c'est-à-dire à leur intégrité, leur authenticité, leur précision, leur exactitude et la possibilité de les vérifier) et la confidentialité des données à caractère personnel et des résultats de ces essais. Elles constituent un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, qui doit être respecté lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des essais cliniques ;

Considérant qu'en l'espèce, de la méconnaissance des BPC, du non-respect de l'intégrité des données conduisant à une atteinte à leur crédibilité et à leur authenticité et plus généralement du système d'assurance de la qualité défaillant (ce dernier consistant en l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre pour s'assurer que la recherche est réalisée et que les données sont générées, recueillies par écrit, documentées, enregistrées et rapportées conformément aux BPC et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur), découle un doute certain sur la fiabilité des données ;

Considérant qu'il résulte de ce qui précède, d'une part que la gestion inadéquate des données relatives aux essais de bioéquivalence inspectés par la FDA et l'OMS en 2015 ne peut être exclue, d'autre part que la fiabilité et l'authenticité de l'ensemble des résultats de ces essais sont remises en cause, et qu'enfin le doute quant à la fiabilité ne peut qu'être élargi à l'ensemble des données issues de la totalité des essais réalisés par la société litigieuse. En d'autres termes, est remise en cause la fiabilité des résultats de l'ensemble des essais de bioéquivalence conduits par la société SEMLER RESEARCH située à Bangalore, avec comme conséquence un manque de fiabilité des données correspondantes soumises aux autorités nationales compétentes, dont l'ANSM, dans le cadre des demandes d'AMM ;

Considérant qu'il résulte de la remise en cause de l'acceptabilité des données issues des études menées par la société concernée, des indices sérieux permettant raisonnablement de douter à ce jour de la démonstration de la bioéquivalence déclarée de chaque spécialité concernée avec sa spécialité de référence et donc de la conformité du dossier de demande d'AMM avec les dispositions législatives et réglementaires telles qu'issues de la transposition de la directive 2001/83/CE précitée ;

Considérant que l'article R.5121-28 1° du code de la santé publique prévoit que lorsque la demande porte sur un médicament générique d'une spécialité de référence qui est ou a été autorisée depuis au moins huit ans en France ou dans un Etat membre de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen, le dossier fourni à l'appui de sa demande comprend, outre les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les études de biodisponibilité démontrant la bioéquivalence à la spécialité de référence ;

Considérant que l'article R. 5121-1 du même code définit la bioéquivalence comme l'équivalence des biodisponibilités et la biodisponibilité comme la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, de la substance active ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action ;

Considérant que du doute sérieux quant à la démonstration de la bioéquivalence découle une remise en cause de la sécurité et de l'efficacité des spécialités concernées. En effet, une absence de bioéquivalence d'une spécialité générique par rapport à sa spécialité de référence peut être à l'origine d'une moindre efficacité pouvant entraîner une perte de chance pour les patients, comme elle peut engendrer, notamment par surdosage, un risque plus important en termes de sécurité ;

Considérant que les éléments disponibles ne permettent plus en l'état de considérer la bioéquivalence des spécialités génériques avec leurs spécialités de référence comme établie, avec pour conséquence que les conditions d'octroi de l'AMM pour les spécialités concernées ne sont plus remplies, que les renseignements fournis à l'appui des demandes d'autorisation sont erronés, voire qu'il résulte du doute quant à la sécurité et à l'efficacité des spécialités concernées, que ne peut être exclue une appréciation désormais défavorable du rapport entre les effets thérapeutiques positifs desdites spécialités au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique, liés à leur qualité, à leur sécurité ou à leur efficacité ;

Considérant que, suite à la procédure contradictoire, le titulaire des AMM s'est engagé à fournir les résultats d'une nouvelle étude de bioéquivalence entre les spécialités génériques concernées et leurs spécialités de référence ;

Considérant toutefois que les délais dans lesquels ces résultats seront disponibles aux fins d'évaluation sont incompatibles, au vu des arguments préalablement développés, avec le maintien des spécialités sur le marché ;

Considérant que, suite à la procédure contradictoire, le titulaire des AMM invoque que seules la partie clinique de l'essai et l'analyse pharmacocinétique et statistique des données ont été réalisées par la société SEMLER RESEARCH alors que la partie bioanalytique a été réalisée par MYLAN dans son propre laboratoire d'Hyderabad et que les manipulations de données constatées par la FDA et l'OMS lors des inspections ne concernent que la partie bioanalytique des essais ;

Considérant toutefois que l'alerte émise par la FDA ne fait pas de distinction entre les activités cliniques et bioanalytiques et que la procédure d'arbitrage mise en œuvre au niveau européen sur le fondement de l'article 31 de la directive 2001/83/CE concerne les deux sites clinique et bioanalytique de la société SEMLER RESEARCH ;

Considérant que les manipulations de données survenues lors des essais réalisés par la société SEMLER RESEARCH n'ont pu être réalisées par des personnes isolées sans être connues de leur hiérarchie à un niveau élevé, dans la mesure où elles nécessitent une vision globale des résultats de l'essai, la connaissance de la liste de randomisation, ainsi que des connaissances en pharmacocinétique et statistiques ;

Considérant que l'implication du personnel à un niveau élevé de la hiérarchie conduit à remettre en cause l'ensemble des données provenant des essais réalisés par la société SEMLER RESEARCH, quelle que soit l'activité conduite par ladite société ;

Considérant que les manipulations graves constatées mettent en évidence un défaut de conformité et de formation aux BPC telles que mentionnées à l'article L. 1121-3 du code de la santé publique et dans l'arrêté du 23 avril 2004 précité et que dès lors, la fiabilité et l'authenticité de l'ensemble des résultats de la totalité des essais réalisés sur les centres litigieux sont remises en cause ; ainsi, la bioéquivalence entre les spécialités génériques et les spécialités de référence n'est plus considérée comme établie ;

Considérant de plus que le titulaire des AMM se prévaut des résultats d'une autre étude de bioéquivalence réalisée dans le cadre d'une demande d'AMM aux Etats-Unis ;

Considérant que la ligne directrice relative aux études de bioéquivalence édictée par l'Agence européenne du médicament (EMA) le 20 janvier 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98/rev01 à laquelle renvoie l'arrêté du 23 avril 2004 précité, précise, au point 4.1.2 *Reference and test product* (pouvant être traduit par spécialité de référence et spécialité testée), que la spécialité de référence doit être une spécialité autorisée dans un Etat membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'espace économique européen, afin notamment que sa composition précise soit identifiée et qu'elle puisse être comparée à celle de la spécialité de référence autorisée en France ;

Considérant qu'en l'espèce, l'étude de bioéquivalence fournie n'est pas recevable dans la mesure où la spécialité de référence utilisée est autorisée aux Etats-Unis et non en France, et qu'en conséquence sa formule, son procédé de fabrication et ses spécifications sont inconnus et ne peuvent être comparés à ceux de la spécialité de référence française. Le choix du comparateur n'étant pas adéquat, cette étude n'est pas acceptable dans la mesure où elle ne permet pas de démontrer la bioéquivalence entre les spécialités génériques concernées et les spécialités de référence autorisées en France ;

Considérant enfin, que le titulaire des AMM a fourni des données de dissolution comparative afin de démontrer que le profil de dissolution des spécialités génériques est identique à celui des spécialités de référence ;

Considérant que ces données de dissolution additionnelles soumises ne sont pas suffisantes pour établir la démonstration de la bioéquivalence entre les spécialités génériques et les spécialités de référence et que le titulaire des AMM n'a pas soumis de demande d'exonération d'étude de bioéquivalence selon les critères et requis définis par la ligne directrice relative aux études de bioéquivalence sus-citée édictée par l'Agence européenne du médicament (EMA) le 20 janvier 2010 CPMP/EWP/QWP/1401/98/rev01 ;

En effet, cette ligne directrice précise, au point 4.1.2 *Reference and test product* (pouvant être traduit par spécialité de référence et spécialité testée), qu'une exonération d'étude de bioéquivalence peut être acceptable, dans le cas de formes pharmaceutiques solides destinées à la voie orale et à libération immédiate, contenant une substance active hautement soluble dont les caractéristiques d'absorption sont connues et qui ne présente pas une marge thérapeutique étroite, dès lors que les résultats des données *in vitro* permettent de démontrer que la spécialité générique est bioéquivalente à la spécialité de référence ;

Considérant qu'en l'absence d'une telle démonstration, une étude de bioéquivalence doit être réalisée *in vivo* ;

Considérant au surplus que la sortie de l'arsenal thérapeutique des spécialités concernées, n'est pas de nature à occasionner une perte de chance pour les patients ;

Considérant qu'il y a donc lieu, au vu de l'ensemble de ces éléments et, sans préjudice de l'issue de la procédure d'arbitrage communautaire, de suspendre à titre conservatoire l'AMM des spécialités précitées, une telle mesure étant, en l'état des connaissances acquises à ce jour, rendue nécessaire au regard de l'objectif de protection de la santé publique ;

#### DECIDE :

##### ARTICLE 1<sup>er</sup>

Les autorisations de mise sur le marché octroyées pour les spécialités pharmaceutiques :

**ELETRIPTAN MYLAN 20 mg, comprimé pelliculé**  
**ELETRIPTAN MYLAN 40 mg, comprimé pelliculé,**

dont le titulaire est : MYLAN SAS,

sont suspendues sous toutes leurs présentations à compter du 27 juillet 2016, dans l'attente de la décision de la Commission européenne prise dans le cadre procédural de l'article 31 de la directive 2001/83/CE précitée.

##### ARTICLE 2

Le titulaire doit prendre toutes dispositions, notamment auprès des détenteurs de stocks, en vue de faire cesser la délivrance au public des spécialités précitées dès lors qu'elles sont commercialisées.

##### ARTICLE 3

Conformément au 3<sup>ème</sup> alinéa de l'article L. 5124-11 du code de la santé publique, l'exportation des spécialités est interdite à compter du 27 juillet 2016.

##### ARTICLE 4

La présente décision est notifiée à l'intéressé et sera publiée sur le site internet de l'ANSM.

Fait, le **25 JUL. 2016**

François HEBERT

Directeur général adjoint