PUBLIÉ LE 26/08/2020

Decision du 26/08/2020 portant suspension de l’autorisation de mise sur le marché de la spécialité IFOSFAMIDE EG 40mg/ml, solution pour perfusion

MESURES ADMINISTRATIVES - DÉCISIONS DE POLICE SANITAIRE - MÉDICAMENTS

Le directeur général de l'Agence nationale e sécurité du médicament et ds produits de santé

Vu le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments ;

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, notamment son article 31;

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L. 5121-9, R. 5121-47 et R. 5121-51-9 ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) octroyée le 5 avril 2005, modifiée ;

Vu l’analyse des données liées à la sécurité et à la qualité de la spécialité IFOSFAMIDE EG 40 mg/ml, solution pour perfusion (dénommée ci-après IFOSFAMIDE EG) réalisée par l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), compte tenu de la fréquence élevée de signalements d’effets indésirables neurologiques centraux de type encéphalopathie chez l’enfant comme chez l’adulte et présentée à EG LABO – LABORATOIRES EUROGENERICS le 12 novembre 2015 ;

Vu la décision de l’ANSM en date du 27 mai 2016 de réduire la durée de conversation de la spécialité précitée de 18 à 7 mois, à titre conservatoire, en application des dispositions des articles L. 5121-9 et R. 5121-47 du code de la santé publique ;

Vu l’étude d’impact réalisée par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier et Clermont Ferrand afin d’évaluer l’efficacité de la mesure conservatoire de réduction de la durée de conservation, dont les résultats, publiés dans la revue *Thérapie* (*Hillaire-Buys et al* 2019), montrent la persistance d’un sur-risque résiduel d’encéphalopathie chez les patients traités par la spécialité précitée qui se présente sous forme de solution, comparé à ceux traités par une spécialité de même substance active mais qui se présente sous forme de poudre pour usage parentéral ;

Vu la lettre en date du 26 septembre 2019 informant en conséquence EG LABO – LABORATOIRES EUROGENERICS de l’intention de l’ANSM de procéder à la suspension de l’AMM de la spécialité précitée et l’invitant à présenter ses observations ;

Vu l’information adressée par l’ANSM au comité pour l’évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), institué auprès de l’Agence européenne des médicaments, afin qu’il soit procédé au niveau européen à un examen approfondi de toutes les données scientifiques disponibles se rapportant à l’évaluation du signal du sur-risque d’encéphalopathies avec IFOSFAMIDE EG (versus la forme poudre d’ifosfamide) ;

Vu les observations présentées par EG LABO – LABORATOIRES EUROGENERICS par lettres en date des 29 octobre et 8 novembre 2019 ;

Vu la lettre de l’ANSM en date du 20 décembre 2019 informant EG LABO – LABORATOIRES EUROGENERICS qu’il n’était plus envisagé de suspendre l’AMM précitée, dans l’attente des conclusions du PRAC ;

Vu les informations complémentaires produites par EG LABO – LABORATOIRES EUROGENERICS le 22 janvier 2020, lesquelles n’apportent pas d’élément scientifique nouveau susceptible de remettre en cause la constatation du sur-risque résiduel d’encéphalopathie ;

Vu la recommandation du PRAC émise le 13 février 2020 et disponible sur le site de l'EMA, confirmant l'existence d'un sur-risque d'encéphalopathie avec les formes d'ifosfamide en solution au vu des données de pharmacovigilance et des études épidémiologiques disponibles, et invitant en conséquence les Etats membres à poursuivre l'évaluation ;

Vu la mise en œuvre le 9 mars 2020 par l'Agence européenne des médicaments d'une procédure d'arbitrage sur le fondement de l'article 31 de la directive 2001/83/CE précitée, saisie en ce sens par l'ANSM ;

Vu le courriel en date du 8 avril 2020 informant EG LABO – LABORATOIRES EUROGENERICS de l'intention de l'ANSM de procéder à la suspension de l'AMM de la spécialité précitée suite à la recommandation du PRAC et l'invitant à présenter ses observations ;

Vu les observations présentées par EG LABO – LABORATOIRES EUROGENERICS le 17 avril 2020, lesquelles n'apportent aucun élément susceptible remettre en cause le sens de la décision envisagée et prennent acte que la suspension serait prise à titre conservatoire ;

Vu le courriel en date du 27 juillet 2020 dans lequel EG LABO – LABORATOIRES EUROGENERICS annonce expressément sa volonté de remettre sur le marché français la spécialité précitée ;

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 que dans l'attente qu'une décision définitive soit prise à l'issue de la procédure décrite à l'article 31 de la directive 2001/83/CE précitée, les autorités nationales peuvent, lorsqu'une action urgente est nécessaire pour protéger la santé publique, suspendre à titre conservatoire l'AMM de la spécialité concernée et en interdire l'utilisation sur leur territoire ;

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 qu'il résulte des données scientifiques à ce jour disponibles, telles que présentées, d'une part, dans le courrier précité du 26 septembre 2019 adressé à EG LABO – LABORATOIRES EUROGENERICS et complétées dans le courrier de notification de la présente décision, auxquels il convient de se reporter également aux fins de motivation de la suspension et, d'autre part, dans la recommandation du PRAC susmentionnée, qu'il persiste un sur-risque résiduel d'encéphalopathie chez les patients traités par la spécialité en cause comparé à ceux traités par une spécialité de même substance active mais qui se présente sous forme de poudre pour usage parentéral, ce qui n'est pas acceptable en termes de protection des patients atteints de cancers ; ce sur-risque d'atteinte du système nerveux central (encéphalopathie) ne peut être attribué ni aux pathologies traitées, ni aux différentes doses administrées, ni aux co-médications, à une localisation méningée et/ou à une irradiation du système nerveux central et semble être causé par une impureté de dégradation présente en plus grande quantité dans les spécialités à base d'ifosfamide en solution par rapport aux formes poudre ;

Considérant la volonté de EG LABO – LABORATOIRES EUROGENERICS de reprendre de façon imminente la commercialisation sur le marché français de la spécialité précitée, exposant à nouveau les patients à un sur-risque de développer une encéphalopathie ;

Considérant que la sortie temporaire de l'arsenal thérapeutique de la spécialité précitée n'est pas de nature à occasionner une difficulté dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de sarcomes des tissus mous et sarcomes ostéogéniques chez l'enfant et l'adulte, de lymphomes non hodgkiniens, de cancer de l'ovaire en rechute, de cancers bronchiques à petites cellules et non à petites cellules, de rechutes de lymphome hodgkinien, de carcinome testiculaire, de cancer du col utérin métastatique, cancer du sein métastatique, de cancer de la sphère ORL en rechute ou métastatique, rechute de leucémie aiguë lymphoblastique, ou une perte de chance pour les patients dans la mesure où une alternative thérapeutique ne présentant pas, au vu des éléments dont l'ANSM dispose à ce jour, le même niveau de risque est disponible en quantités suffisantes sur le territoire français ;

Considérant en conséquence qu'à ce jour, l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique et au regard des alternatives disponibles, n'est plus considérée comme favorable, les effets thérapeutiques attendus ne permettant plus de contrebalancer le sur-risque identifié d'encéphalopathie auxquels les patients (adultes et enfants) peuvent être exposés lors de son administration ;

Considérant que ce médicament est également autorisé et disponible dans un autre Etat membre de l'Union, dans des indications thérapeutiques similaires ;

Considérant qu'il y a donc lieu, au vu de l'ensemble de ces éléments, de suspendre à titre conservatoire l'AMM de la spécialité précitée, 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 ;

D E C I D E :

ARTICLE 1er

L'autorisation de mise sur le marché octroyée pour la spécialité pharmaceutique :

IFOSFAMIDE EG 40 mg/ml, solution pour perfusion,

dont le titulaire est EG LABO – LABORATOIRES EUROGENERICS,

est suspendue sous toutes ses présentations.

ARTICLE 2

Conformément au 3ème alinéa de l'article L. 5124-11 du Code de la santé publique, l'exportation de la spécialité est interdite.

ARTICLE 3

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

Fait le 26/08/2020

Dominique Martin

Directeur général