

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

L'urokinase est une protéase à sérine qui catalyse la conversion du plasminogène en plasmine, entraînant des propriétés fibrinolytiques et thrombolytiques. L'urokinase est utilisée pour la lyse des caillots sanguins dans les conditions suivantes: thrombose sur cathéter ou canule intravasculaire; thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue; embolie pulmonaire massive aiguë et maladie artérielle périphérique occlusive aiguë avec ischémie critique d'un membre.

L'urokinase est considérée comme ayant un usage bien établi dans les indications susmentionnées dans l'Union européenne. Le 29 septembre 2006, Syner-Kinase a obtenu une autorisation de mise sur le marché au Royaume-Uni conformément à l'article 10, point a), de la directive 2001/83/CE. En janvier 2018, Syner-Medica Ltd a déposé une demande de reconnaissance mutuelle pour Syner-Kinase, poudre pour solution injectable/solution pour perfusion, 10 000 UI, 25 000 UI, 100 000 UI, 250 000 UI et 500 000 UI en France, en Allemagne, en Espagne et aux Pays-Bas, l'État membre de référence (EMR) étant le Royaume-Uni.

La procédure de reconnaissance mutuelle s'est terminée le 90^e jour, les quatre États membres concernés ayant soulevé un risque potentiel grave pour la santé publique. Ce risque est lié à l'absence de données d'extrapolation entre le produit faisant l'objet de la demande et le ou les produits décrits dans la littérature qui ont été utilisés pour démontrer les bénéfices/risques de Syner-Kinase, l'innocuité des agents adventices en termes de clairance des virus et des prions, et à un défaut de qualité adéquate de la validation de la semi-purification de l'urokinase et de la durée de vie des colonnes utilisées pour la purification de l'urokinase. Une saisine a donc été formée auprès du CMD(h), mais au 60^e jour de la procédure, les questions relatives au risque potentiel grave pour la santé publique n'étaient pas résolues. Par conséquent, le Royaume-Uni a lancé une procédure de saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE.

Dans le cadre de cette procédure, le CHMP a invité le demandeur à justifier que les données disponibles sur Syner-Kinase, y compris la comparaison de Syner-Kinase avec les produits à base d'urokinase mentionnés dans la littérature, sont adéquates pour appuyer un rapport bénéfice-risque favorable pour les indications proposées. Le CHMP a également invité le TAMM/demandeur à fournir des informations supplémentaires pour étayer la capacité de clairance des virus et des prions du procédé et justifier l'adéquation des procédures pour étayer le caractère approprié de l'élimination des virus et des prions, notamment la réduction de l'inféctiosité des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST). Enfin, le CHMP a invité le TAMM/demandeur à fournir des informations supplémentaires pour démontrer que les étapes de fabrication de l'urokinase semi-purifiée ont été validées de façon satisfaisante et que la stratégie de contrôle de la durée de vie des colonnes utilisées pendant la fabrication de l'ingrédient pharmaceutique actif est appropriée. En outre, il a été exigé de confirmer que l'urokinase semi-purifiée est fabriquée conformément aux BPF.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Le TAMM/demandeur a fourni des données pertinentes pour justifier l'extrapolation des données disponibles dans la littérature sur les bénéfices et les risques de l'urokinase pour les indications qui font l'objet de la demande. Le TAMM/demandeur a fourni d'autres études comparatives entre l'ingrédient pharmaceutique actif de Syner-Kinase et les ingrédients pharmaceutiques actifs contenus dans les produits à base d'urokinase utilisés dans les études bibliographiques citées dans la demande, ainsi que des données démontrant l'uniformité du produit au fil du temps malgré les changements apportés au produit pendant son cycle de vie.

Sur la base des données fournies, il est considéré que la comparabilité de Syner-Kinase et des produits à base d'urokinase utilisés dans les études bibliographiques citées dans la demande a été suffisamment démontrée.

Le TAMM/demandeur a démontré avec succès que les étapes d'élimination/inactivation des virus sont contrôlées de manière appropriée. Il fournira aux autorités nationales compétentes concernées les rapports finaux des études d'élimination des virus et des EST ainsi que l'analyse d'évaluation des risques actualisée d'ici au 31 mai 2019.

Enfin, il a été prouvé que la fabrication de l'urokinase semi-purifiée est validée et contrôlée de manière adéquate et conformément aux bonnes pratiques de fabrication et que toutes les préoccupations soulevées concernant la qualité et la fabrication de Syner-Kinase sont considérées comme réglées.

En conséquence, le comité a estimé que le rapport bénéfice-risque de Syner-Kinase est favorable.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE.
- Le comité a examiné l'ensemble des données soumises par le TAMM/demandeur en ce qui concerne les objections soulevées quant à un risque potentiel grave pour la santé publique.
- Le comité a conclu que Syner-Kinase est comparable aux produits à base d'urokinase mentionnés dans les publications de la littérature et que les données disponibles sont adéquates pour étayer l'utilisation proposée.
- Le comité a conclu que le processus de purification du principe actif permet d'éliminer d'éventuels virus et prions.
- Le comité a conclu que la fabrication de l'urokinase semi-purifiée est validée et contrôlée de façon adéquate et que l'assurance que cet intermédiaire est fabriqué dans un site qui respecte les principes et les lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication (BPF) a été procurée.

En conséquence, le comité estime que le rapport bénéfice-risque de Syner-Kinase et noms associés est favorable et a donc recommandé l'octroi de la/des autorisation(s) de mise sur le marché pour les produits médicaux mentionnés à l'annexe I de l'avis du CHMP.

Les informations sur le produit restent identiques à la version finale obtenue au cours de la procédure du groupe de coordination, telle que mentionnée à l'annexe III de l'avis du CHMP.