

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la suspension des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Cilazapril Teva et noms associés (voir annexe I)

La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a informé l'Agence européenne des médicaments qu'à la suite d'une inspection, des préoccupations ont été soulevées à l'égard de la réalisation d'études de bioanalyse menées par le laboratoire Cetero Research de Houston (Texas, USA) pendant la période allant d'avril 2005 à juin 2010. L'inspection a identifié des cas significatifs de fautes et de violations des règlements fédéraux, y compris la falsification de documents et la manipulation d'échantillons. Les autres sites de Cetero Research n'étaient pas concernés.

Dans l'Union européenne, il a été estimé que cela pourrait potentiellement avoir une incidence sur les autorisations de mise sur le marché d'un certain nombre de médicaments. L'EMA, le CMD(h) et le CHMP ont entamé un processus d'identification et d'évaluation de tous les dossiers de médicament qui comprennent des études réalisées au laboratoire mentionné ci-dessus pendant la période identifiée. Le 1er août 2012, le Royaume-Uni a lancé une saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE relative aux médicaments concernés autorisés sur le plan national. Le CHMP a été invité à évaluer si les déficiences dans la réalisation des études de bioanalyse menées par le laboratoire Cetero Research de Houston (Texas, USA) ont un impact sur le rapport bénéfice/risque des médicaments concernés et à donner son avis sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché des médicaments autorisés pour lesquels des études ont été effectuées ou des échantillons ont été analysés par Cetero Research, pendant la période identifiée, doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

Cilazapril Teva contient du cilazapril, un inhibiteur de l'ACE (enzyme de conversion de l'angiotensine) de type pyridazine utilisé pour le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque congestive. Les demandes d'autorisation initiale de mise sur le marché des comprimés de Cilazapril Teva étaient appuyées par une seule étude pivot de bioéquivalence (étude 2005-980), comparant Cilazapril Teva avec le produit de référence de l'UE, Vascace, pour lequel des échantillons ont été analysés par BA Research International (à présent Cetero Research) entre le 26 mai 2005 et le 20 décembre 2005. Cilazapril Teva est disponible sous forme de comprimés de 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg et 5 mg.

En réponse à la liste des questions du CHMP, le titulaire de l'AMM a indiqué que l'étude pivot de bioéquivalence 2005-980 réalisée pour Cilazapril Teva répond aux critères de bioéquivalence (estimations ponctuelles de 93,4 % et de 100 % pour AUC_{0-4h} et C_{max}, respectivement) conformément aux lignes directrices relatives à l'examen de la bioéquivalence. La qualité du rapport de bioanalyse a été contrôlée en interne par le titulaire de l'AMM et a été considérée comme étant bonne, sur la base des lignes directrices applicables à cette époque («Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Validation des méthodes bioanalytiques», mai 2001). Seules des déficiences mineures ont été constatées, celles-ci n'étant pas considérées comme influençant le résultat de la bioéquivalence clinique (par exemple, matrice exacte dans l'EDTA non spécifiée, taille du lot validée non donnée, pas d'influence d'un plasma hémolysé ou lipémique montrée, effet de matrice montré dans 4 lots de plasma différents).

En outre, le titulaire de l'AMM a indiqué qu'il a déjà effectué un certain nombre de reproductions ou de nouveaux essais des études de bioanalyse potentiellement affectées par les conclusions de Cetero Research pour d'autres produits Teva en réponse aux préoccupations soulevées par la FDA. Le titulaire de l'AMM a considéré que les résultats satisfaisants de ces nouvelles analyses suggèrent que la conclusion finale de l'étude sur Cilazapril Teva n'était pas influencée par les analyses bioanalytiques effectuées au laboratoire Cetero Research de Houston. Cependant, pour Cilazapril Teva, le titulaire de l'AMM a indiqué qu'aucun échantillon n'était disponible pour réaliser l'étude 2005-980 et qu'il n'est donc pas possible d'effectuer une nouvelle analyse des données. Par conséquent, l'étude sera répétée, les résultats finaux devant être prêts d'ici fin juin 2013.

Le titulaire de l'AMM s'est également référé à des données de dissolution comparative des comprimés de Cilazapril Teva et du produit de référence, au moyen de trois milieux différents de dissolution (HCl à 0,1 N, tampon acétate à pH 4,5 et tampon phosphate à pH 6,8). Dans les trois milieux, les deux produits ont libéré plus de 85 % ou près de 85 % de substance médicamenteuse en 15 minutes et plus de 95 % en 20 minutes. Le titulaire de l'AMM a déclaré que les valeurs du facteur f₂ calculées ont indiqué une similarité des profils de dissolution entre les médicaments dans les trois milieux, et a donc considéré qu'il est fortement probable que la substance médicamenteuse soit libérée dans l'estomac. La solution résultante ne devrait pas précipiter à des pH supérieurs ultérieurement dans l'intestin, du fait de la bonne solubilité dans l'eau du composé. Le titulaire de l'AMM a donc estimé que la formulation de ce produit à libération immédiate n'aura que peu d'influence sur la biodisponibilité, ce qui est appuyé par de bonnes estimations ponctuelles d'AUC et de C_{max} dans l'étude 2005-980.

Enfin, le titulaire de l'AMM a noté que le rapport périodique de sécurité (PSUR) n° 383/01/12, daté du 13 février 2012, n'indique aucune augmentation du nombre de problèmes de sécurité liés au cilazapril. Le rapport couvre la période allant du 1er janvier 2009 au 31 décembre 2011 et a identifié deux études de cas, toutes deux étant des cas confirmés médicalement décrivant des effets indésirables non graves. Le titulaire de l'AMM a considéré que les données décrites dans le PSUR n'avaient pas d'impact sur le rapport bénéfice/risque de Cilazapril Teva.

Le CHMP a évalué les réponses du titulaire de l'AMM et noté que le titulaire de l'AMM a reproduit un certain nombre d'études, produisant des données correspondant à celles obtenues par Cetero Research, bien qu'aucun détail de ces études n'ait été introduit dans la documentation de réponse pour appuyer cela. Le CHMP a considéré que ces résultats ne pouvaient pas être extrapolés pour confirmer la fiabilité de l'étude pivot de bioéquivalence 2005-980. Le CHMP a également noté l'examen de l'étude 2005-980 du titulaire de l'AMM et la qualité du rapport de bioanalyse et la similarité rapportée entre les résultats produits par Cetero Research et ceux obtenus à partir des études/analyses reproduites pour d'autres médicaments. Le caractère fortement soluble de la substance médicamenteuse dans la gamme de pH physiologique et la similarité des profils de dissolution entre Cilazapril Teva et le produit de référence ont également été reconnus. Le CHMP n'a toutefois pas estimé ces données générales suffisantes pour apporter des garanties en particulier quant à la bioéquivalence entre Cilazapril Teva et son produit de référence de l'UE. Le CHMP a également noté que du fait du manque de disponibilité d'échantillons, il n'a pas été possible d'effectuer une nouvelle analyse des échantillons provenant de l'étude clinique afin de vérifier la validité des conclusions originales, mais le CHMP a reconnu l'intention du titulaire de l'AMM de reproduire l'étude, les résultats finaux devant être disponibles d'ici fin juin 2013. Le CHMP a également pris note des données du PSUR, qui n'ont indiqué aucun problème de sécurité; ceci étant toutefois insuffisant pour confirmer la bioéquivalence du produit.

En conclusion, le CHMP a considéré que les déficiences potentielles dans la réalisation des études de bioanalyse par le laboratoire Cetero Research invalident l'étude pivot de bioéquivalence. Par conséquent, étant donné les sérieux doutes quant à la fiabilité et l'exactitude des données issues de l'étude critique pivot de bioéquivalence 2005-980, fournies à l'appui de l'autorisation de mise sur le marché, et en l'absence d'une étude fiable de bioéquivalence ayant spécifiquement pour objet d'établir la bioéquivalence entre Cilazapril Teva et son produit de référence de l'UE, le CHMP n'a pas été en mesure de conclure sur la bioéquivalence de Cilazapril Teva. Le CHMP a estimé que les conclusions précédentes concernant la bioéquivalence devront être confirmées en reproduisant l'étude de bioéquivalence.

Conclusions générales et rapport bénéfice / risque

Après évaluation des données disponibles, le CHMP a émis de sérieux doutes, en raison des conclusions de l'inspection du laboratoire Cetero Research de Houston (Texas, USA), quant à la fiabilité et l'exactitude des données issues de l'étude critique pivot de bioéquivalence fournies à l'appui de l'autorisation de mise sur le marché. En conséquence, et en l'absence d'une étude fiable de bioéquivalence ayant spécifiquement pour objet d'établir la bioéquivalence entre Cilazapril Teva et son produit de référence de l'UE, le rapport bénéfice/risque de Cilazapril Teva ne peut être considéré favorable.

Le CHMP a donc recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché jusqu'à ce que des données de bioéquivalence soient mises à disposition.

Motifs de la suspension des autorisations de mise sur le marché

Considérant que

- Le comité a examiné la procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour Cilazapril Teva et noms associés.
- Le comité a estimé que les données disponibles ont suscité de sérieux doutes quant à l'évidence de la bioéquivalence entre Cilazapril Teva et noms associés, et le produit de référence de l'UE au vu des problèmes de fiabilité des données, en raison des conclusions de l'inspection du laboratoire Cetero Research.

- Le comité a considéré que les réponses du titulaire de l'AMM ne sont pas adéquates pour réfuter les sérieux doutes quant à l'évidence de la bioéquivalence entre Cilazapril Teva et noms associés, et le produit de référence de l'UE.
- Le comité est d'avis qu'en considérant les sérieux doutes quant à l'évidence de la bioéquivalence, le rapport bénéfice/risque de Cilazapril Teva et noms associés ne peut être confirmé.

Le comité, en conséquence, a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché de Cilazapril Teva et noms associés, en vertu de l'article 116 de la directive 2001/83/CE; étant donné

- a. que le rapport bénéfice/risque ne peut être considéré favorable et
- b. que les renseignements à l'appui de la demande prévus à l'article 10 de la directive 2001/83/CE ne peuvent pas être considérés comme corrects.

Les conditions de la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché sont définies dans l'annexe III de l'avis du CHMP.