

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

En juillet 2019, les résultats d'un laboratoire privé aux États-Unis ont indiqué que la ranitidine pouvait générer de la NDMA comme produit de décomposition. En août 2019, les résultats préliminaires d'une sélection et de tests aléatoires effectués par des laboratoires officiels pour le contrôle des médicaments (OMCL) sur des lots de la substance médicamenteuse ranitidine et des produits finis contenant de la ranitidine disponibles dans l'UE ont montré des taux de NDMA à des niveaux préoccupants selon les principes de l'ICH-M7. En outre, des études *in vitro* ont été réalisées avec des solutions de ranitidine à différents pH avec et sans nitrites pour évaluer si des conditions de pH similaires à celles des conditions *in vivo* conduiraient à la formation de NDMA. Même si les concentrations de nitrites utilisées étaient bien supérieures à celles habituellement présentes dans l'estomac humain, les résultats semblent indiquer que la NDMA pourrait être formée à partir de la ranitidine à un pH acide en présence de nitrites. Sur la base des résultats d'analyse disponibles au début de la procédure de saisine, il est apparu que la NDMA peut également être formée à partir de la ranitidine au cours de certaines procédures d'analyse, en particulier celles qui utilisent des températures élevées.

Dans l'ensemble, il a été jugé possible que la NDMA puisse être générée sous certaines conditions lorsque la DMA libérée à partir de la ranitidine est exposée à une source de nitrites (par exemple, le nitrite de sodium).

La Commission européenne a estimé nécessaire d'évaluer la pertinence de ces constatations, les causes potentielles et leur impact sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la ranitidine.

Compte tenu de ce qui précède, la Commission européenne a déclenché, le 12 septembre 2019, une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE afin d'évaluer la pertinence de ces constatations, les causes potentielles et leur impact sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la ranitidine et de prendre toute mesure ultérieure si nécessaire.

Résumé général de l'évaluation scientifique

La NDMA est un puissant agent cancérigène et mutagène pour un certain nombre d'espèces animales différentes et, sur la base des données chez l'animal, la NDMA est classée par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) comme «probablement cancérigène pour l'homme». Bien que l'impact de la NDMA sur la santé humaine ne soit actuellement extrapolé qu'à partir d'études sur des animaux, il est prudent de supposer que les effets observés chez les animaux peuvent également se produire chez l'homme.

Presque tous les lots de ranitidine et de médicaments testés pour rechercher la présence de la NDMA en contiennent à une concentration supérieure à 0,16 ppm, calculée sur base d'une dose admissible de 96 ng/jour au cours d'une vie et d'une dose maximale journalière de ranitidine de 600 mg au cours d'une vie. Les informations nécessaires relatives à la présence de la NDMA dans le produit final, y compris la formation de la NDMA comme produit de dégradation et/ou métabolite, font toujours défaut. La question du risque de contamination par des nitrosamines potentiellement cancérigènes, en particulier par la NDMA, au-dessus de la dose journalière admissible, n'est pas résolue.

Sur la base de l'examen de toutes les données disponibles concernant la sécurité et l'efficacité et des informations supplémentaires reçues au cours des explications orales, le CHMP considère que la question du risque de présence de NDMA ne peut être réglée de manière adéquate à ce stade et que, par conséquent, la seule mesure acceptable visant à réduire les risques au minimum est d'éviter l'utilisation de produits contenant de la ranitidine jusqu'à ce que les incertitudes susmentionnées soient clarifiées. Le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la ranitidine est négatif compte tenu des incertitudes sur les causes de la présence de NDMA dans la substance active et dans les médicaments et compte tenu du fait que le risque de formation endogène de NDMA à la suite de l'administration de la ranitidine aux patients ne peut être exclu à ce stade.

Des réponses à ces questions relatives à la formation de la NDMA comme produit de dégradation et/ou métabolite et au potentiel de formation endogène doivent être trouvées. Par conséquent, le CHMP a recommandé de suspendre toutes les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la ranitidine. Le CHMP a noté que des traitements alternatifs sont disponibles pour la ranitidine.

Afin de lever la suspension de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), toutes les conditions suivantes doivent être remplies:

- le ou les titulaires de l'AMM doivent examiner la formation endogène potentielle et démontrer que le rapport bénéfice/risque qui en découle est positif;
- introduire dans le dossier d'AMM une limite adéquate pour le contrôle de la présence de nitrosamines; et
- mettre en place une stratégie de contrôle.
- La limite lors de la libération devra être basée sur la dose journalière maximale de ranitidine sous forme de base libre, en tenant compte de la voie d'administration conformément à la ligne directrice de l'ICH M7(R1), avec une dose journalière maximale de NDMA de 96 ng/jour. La limite lors de la libération doit prendre en compte toute augmentation des taux NDMA observée au cours des études de stabilité. Le ou les titulaires de l'AMM doivent également fournir des données de lot pour les médicaments afin de démontrer que la dégradation de la substance du médicament est contrôlée pendant toute la durée de conservation.

La ligne directrice de l'ICH M7(R1) établit des principes pour déterminer les limites des impuretés réactives de l'ADN/mutagènes. Les N-nitrosamines appartiennent aux composés de la «cohorte préoccupante» de cette ligne directrice. Sur la base des principes énoncés dans l'ICH M7, une exposition quotidienne à 96 ng de NDMA a été préalablement définie comme étant la dose journalière admissible (DJA), qui est associée à un risque tumoral supplémentaire de 10^{-5} . En supposant une dose journalière maximale de 600 mg pour toute une durée de vie (ou supérieure à 10 ans), cette DJA entraîne une limite de 0,16 ppm pour les médicaments contenant de la ranitidine.

Une limite basée sur la DJA serait justifiable sur le plan toxicologique étant donné que le risque tumoral excédentaire ne dépasserait pas 10^{-5} (ou 1:100 000 patients). Étant donné que la NDMA est un produit de dégradation, il est peu probable que des limites inférieures soient réalisables dans le cas de la ranitidine. Ce cas est différent de celui des sartans pour lesquels une modification des méthodes de synthèse pourrait adéquatement permettre d'éviter la formation de N-nitrosamines.

Cette limite est basée sur une exposition tout au long de la vie. L'approche LTL (Less-Than-Lifetime) fondée sur l'existence d'un facteur de correction entraînant une limite plus élevée n'est pas acceptable compte tenu des risques que présente la NDMA, du manque de clarté du profil de dégradation, des bénéfices de la ranitidine et de l'éventuelle utilisation chronique ou répétée tout au long de la vie.

Le ou les titulaires de l'AMM doivent également mettre en place une stratégie de contrôle qui doit inclure des mesures actuelles et prospectives visant à réduire au minimum le risque de production d'une nitrosamine ou de contamination par une nitrosamine (par exemple, changement du procédé de fabrication, introduction de spécifications appropriées et mise au point de méthodes appropriées, mesures relatives aux locaux et aux équipements, telles que les procédures de nettoyage, surveillance de l'environnement) et contrôler toute modification future susceptible d'avoir une incidence sur ce risque (par exemple, changement de fournisseur, changement de fabricant, changement d'emballage).

Dans le cadre de la stratégie de contrôle, le ou les titulaires de l'AMM doivent introduire toutes les modifications nécessaires pour maîtriser le risque de présence de N-nitrosamines et réduire autant que possible leur présence en dessous de la limite basée sur la dose admissible.

Procédure de réexamen

Suite à l'adoption de l'avis du CHMP lors de la réunion du PRAC d'avril 2020, un titulaire de l'AMM (S.A.L.F.) a fait savoir qu'il n'était pas d'accord avec l'avis initial du CHMP. En outre, à la suite de la demande de réexamen, S.A.L.F. avait soumis des motifs de réexamen. Le CHMP a confirmé qu'il avait examiné l'ensemble des données soumises par les titulaires de l'AMM dans le cadre de la procédure de saisine initiale. Néanmoins, compte tenu des motifs détaillés fournis par les titulaires de l'AMM, le CHMP a évalué les données disponibles une nouvelle fois dans le cadre du réexamen.

Conclusions du CHMP sur les motifs de réexamen

Aspects cliniques

Sur le plan scientifique, il est vraisemblable que la maladie sous-jacente augmente le risque de cancers gastriques et pancréatiques chez les patients traités par des antagonistes des récepteurs H2. L'impact de la NDMA sur la santé humaine est donc extrapolé à partir des études menées chez l'animal. Les mécanismes d'altération de l'ADN documentés dans les études sur les animaux peuvent également s'appliquer chez l'homme; aussi, il est plausible de supposer que les effets observés chez les animaux peuvent également survenir chez l'homme après une exposition à des quantités suffisamment importantes de cette nitrosamine. Outre l'exposition à la ranitidine lorsqu'elle contient de la NDMA sous forme d'impureté, il ne peut être exclu qu'une exposition supplémentaire à la NDMA puisse s'expliquer par la formation endogène de NDMA à partir de la ranitidine. Ces facteurs doivent être considérés comme des facteurs de risque supplémentaires venant s'ajouter au risque tumoral total associé à l'exposition de fond aux nitrosamines. Néanmoins, tout risque potentiel de cancer dû à l'exposition à la NDMA associée à l'utilisation de la ranitidine est faible et ne sera probablement pas détecté par des études conventionnelles sur les animaux ou des études épidémiologiques, compte tenu de la latence de l'apparition du cancer, d'une part, et de ce que tout risque potentiel de cancer dû à l'exposition à la NDMA associée à l'utilisation de la ranitidine est faible par rapport au risque de fond de cancer tout au long de la vie. En conséquence, bien que les données épidémiologiques ou les données d'essais cliniques n'aient pas indiqué de risque accru de cancer chez l'homme après l'utilisation de la ranitidine, un risque théorique ne saurait être exclu.

Approche LTL (Less-Than-Lifetime)

Compte tenu de la proposition du titulaire de l'AMM d'utiliser l'approche LTL en prenant en considération la durée d'utilisation de Ranitidina S.A.L.F., le CHMP a réaffirmé sa position selon laquelle cette approche n'est acceptée qu'en présence de contaminations par des N-nitrosamines dans des circonstances exceptionnelles. Le CHMP n'a pas identifié pareilles circonstances exceptionnelles dans ce cas. Il y a lieu de noter également l'existence d'incertitudes quant à la potentielle formation endogène de NDMA à partir de la prise de ranitidine, ce qui empêche de recourir à l'approche LTL.

Conformément à l'avis antérieur du CHMP, la fixation d'une limite de NDMA dans la ranitidine fondée sur la dose journalière maximale, en supposant une exposition tout au long de la vie, est considérée comme scientifiquement fiable. Dans les cas où la durée d'utilisation est plus courte, cela permettrait de réduire davantage les risques réels pour les patients, mais pas de fixer des limites plus élevées. Le CHMP a également noté que, pour l'administration d'une dose unique, en considérant une limite de NDMA de 96 ng/jour et une dose unique de 50 mg utilisée dans le cadre d'une application unique avant une intervention chirurgicale pour prévenir le syndrome de Mendelson, la limite serait de 1,92 ppm de NDMA.

La NDMA n'est pas seulement présente dans des produits finis contenant de la ranitidine sous la forme d'impureté: elle semble également augmenter au fil du temps en raison de la dégradation de la substance active pendant la durée de conservation du produit fini. De plus, l'éventualité que la formation endogène de NDMA résulte de l'administration de ranitidine ne saurait être exclue.

L'évaluation de la sécurité clinique des produits contenant de la ranitidine ne peut donc pas être entièrement menée à son terme et des enquêtes complémentaires sur la formation endogène de NDMA doivent être menées.

Pour les raisons susmentionnées, le CHMP a estimé que la proposition du titulaire de l'AMM d'utiliser l'approche LTL ne peut être acceptée pour les raisons expliquées dans les paragraphes ci-dessus, et que toute limite (dès que des données adéquates sur la dégradation seront disponibles) devrait être définie en tenant compte de l'exposition pendant toute la durée de la vie, soit 96 ng de NDMA/jour.

Utilisation de la ranitidine par voie parentérale dans la prévention du syndrome de Mendelson uniquement

Le titulaire de l'AMM a proposé, comme alternative à la définition d'une limite de NDMA pour ses produits en se fondant sur l'approche LTL, de limiter les indications thérapeutiques actuelles à la seule prémédication anesthésique pour les patients risquant de développer un syndrome d'inhalation bronchique (syndrome de Mendelson). Le titulaire de l'AMM a fait valoir que, dans la mesure où il s'agit d'une administration unique, la teneur en nitrosamine est infime.

Dans le cadre de cette procédure de réexamen, la seule mesure de minimisation des risques identifiée par le titulaire de l'AMM pour réduire l'exposition à la NDMA consistait à limiter l'utilisation de la ranitidine à une administration unique pour la prémédication anesthésique des patients risquant de développer un syndrome d'inhalation bronchique (syndrome de Mendelson). Comme mentionné ci-dessus, la mesure proposée permettrait de réduire l'exposition, mais pas le risque pour les patients exposés. Le CHMP n'a pas non plus identifié de circonstances exceptionnelles pour cette indication qui justifieraient l'approche LTL dans ce contexte pour les mêmes raisons que celles explicitées plus haut.

Le CHMP a estimé qu'il existe trop d'incertitudes quant au risque de formation endogène de NDMA à partir de la ranitidine et de dégradation dans le temps de la substance active entraînant la formation de NDMA. Le CHMP a estimé que ces risques l'emportent sur les bénéfices. Il a donc réaffirmé sa position initiale, selon laquelle le rapport bénéfice/risque dans toutes les formulations contenant de la ranitidine (y compris les formulations parentérales) est actuellement négatif.

Le CHMP a toutefois admis l'argument du titulaire de l'AMM selon lequel le risque lié à l'utilisation de la ranitidine pourrait être plus faible si elle était administrée par voie parentérale en une seule fois et à faible dose. En effet, il pourrait être recevable qu'en administrant une dose plus faible (une dose unique qui plus est), le risque de formation endogène de NDMA dans les reins dans ce contexte clinique soit moins élevé en raison de la plus faible exposition consécutive à une administration unique. Il ne saurait donc être exclu que le risque potentiel associé à une utilisation unique est très faible voire négligeable.

Le CHMP a accepté de prendre cet élément en considération parmi les exigences pour établir un rapport bénéfice/risque positif et d'adapter les données devant être soumises afin de justifier du rapport bénéfice-risque positif de ces produits. Par conséquent, la 1^{re} condition de la levée de la suspension des médicaments contenant de la ranitidine à usage parentéral unique requiert uniquement du titulaire de l'AMM qu'il évoque l'importance de la formation endogène de NDMA pour ces médicaments comme suit:

1. Aux fins d'étayer un rapport bénéfice/risque positif pour ces médicaments, le titulaire de l'AMM devrait aborder la pertinence de la formation endogène de NDMA en s'appuyant, par exemple, sur des données relatives à la formation endogène de NDMA chez l'homme à partir de la ranitidine, des données expérimentales supplémentaires (*in vitro/in vivo*) ou d'informations tirées de la littérature.

Les autres conditions requises lors de la phase initiale de cette procédure sont maintenues pour tous les produits:

2. «Il convient de fixer une limite pour la NDMA dans la spécification liée à la libération du médicament. Cette limite doit prendre en compte toute augmentation des taux de NDMA observée au cours des études de stabilité. La limite à la fin de la durée de conservation doit être basée sur la dose journalière maximale de ranitidine sous forme de base libre, en tenant compte de la voie d'administration conformément à l'ICH M7(R1), avec une dose journalière maximale de NDMA de 96 ng/jour.
3. La conformité au regard de la limite fixée pour la NDMA jusqu'à la fin de la durée de conservation du médicament doit être démontrée par des données appropriées provenant des lots de médicament.
4. Le titulaire de l'AMM doit mettre en œuvre une stratégie de contrôle concernant les N-nitrosamines pour les médicaments contenant de la ranitidine.»

Dans tous les autres cas (formulations orales ou autres indications pour des formulations parentérales), la 1^{re} condition à la levée d'une suspension convenue lors de la phase initiale de la saisine doit s'appliquer:

1. «Le titulaire de l'AMM doit soumettre des données quantitatives sur la formation endogène de la NDMA chez l'homme à partir de la ranitidine et démontrer que le rapport bénéfice/risque découlant des résultats est positif pour le produit.»

Rapport final bénéfice/risque

Le 3 juin 2020, un titulaire de l'AMM (S.A.L.F) a produit des motifs détaillés aux fins du réexamen de l'avis initial du CHMP.

Le CHMP, après avoir examiné les motifs du titulaire de l'AMM ainsi que les données relatives à sécurité clinique disponibles, a confirmé sa position antérieure selon laquelle rien ne prouve un lien de causalité entre le traitement par la ranitidine et le développement d'un cancer chez les patients et que, partant, il est inutile de modifier la déclaration correspondante. Néanmoins, tout risque potentiel de cancer dû à l'exposition à la NDMA associée à l'utilisation de la ranitidine est faible et ne sera probablement pas détecté par des études conventionnelles sur les animaux ou des études épidémiologiques. Bien que les données épidémiologiques ou les données d'essais cliniques n'aient pas indiqué de risque accru de cancer chez l'homme après l'utilisation de la ranitidine, un risque théorique ne saurait être exclu.

Compte tenu de toutes les données disponibles et après avoir soigneusement apprécié les motifs de réexamen, le CHMP a confirmé le caractère inapproprié de l'approche LTL pour justifier une quantité plus élevée de NDMA dans les formulations parentérales contenant de la ranitidine.

Le titulaire de l'AMM n'a identifié aucune autre mesure de minimisation des risques en dehors de la limitation de l'utilisation à une administration unique à des fins de prémédication anesthésique chez les patients risquant de développer un syndrome d'inhalation bronchique (syndrome de Mendelson). Quoi qu'il en soit, si une durée d'utilisation plus courte permettrait de réduire davantage les risques réels pour les patients, elle ne permet pas de fixer des limites plus élevées.

Par conséquent, compte tenu des incertitudes quant au risque de formation endogène de NDMA à partir de la ranitidine et de dégradation dans le temps de la substance active entraînant la formation de NDMA, le CHMP a estimé que les risques liés à la présence de NDMA dans les produits contenant de la ranitidine l'emportent sur les bénéfices. Le CHMP estime donc que le rapport bénéfice/risque de tous les médicaments contenant de la ranitidine est négatif.

Le CHMP a considéré que, s'agissant des formulations intraveineuses à usage unique, il pourrait être recevable qu'en administrant une dose plus faible (une dose unique qui plus est), le risque de formation endogène de NDMA dans les reins soit moins élevé en raison de la plus faible exposition

consécutives à une administration unique. Le CHMP a révisé les conditions de la levée de la suspension des AMM afin de tenir compte de cet élément pour ces médicaments spécifiques.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le CHMP a pris en considération la procédure visée à l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant de la ranitidine.
- Les essais réalisés par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, les fabricants de principes actifs, les laboratoires officiels pour le contrôle des médicaments et les autorités internationales compétentes ont montré que la NDMA, classée par le CIRC comme «probablement cancérigène pour l'homme» (cancérigène de classe 2A), a été détectée dans presque tous les lots de substances médicamenteuses contenant de la ranitidine et de médicaments contenant de la ranitidine testés à des concentrations supérieures aux taux acceptables sur la base des principes actuels établis dans l'ICH M7 (R1).
- Le CHMP a examiné toutes les données disponibles pour évaluer les causes potentielles pouvant conduire à la présence de NDMA dans la substance médicamenteuse et dans les médicaments contenant de la ranitidine. Le CHMP a également pris en considération les motifs soumis par un titulaire de l'AMM (S.A.L.F) comme base de sa demande de réexamen de l'avis du CHMP.
- Le CHMP a conclu que non seulement la NDMA est présente dans les médicaments contenant de la ranitidine sous forme d'impureté pouvant se former au cours du processus de fabrication, mais qu'elle était également formée suite à la dégradation de la ranitidine sous forme de substance médicamenteuse. La dégradation de la ranitidine, en tant que substance médicamenteuse et contenue dans des médicaments, n'est actuellement pas suffisamment caractérisée.
- En outre, le CHMP a conclu que le risque de formation endogène de NDMA à la suite de l'administration de la ranitidine ne pouvait être exclu à ce stade et qu'il convenait de mener une enquête plus approfondie.
- Bien que les données épidémiologiques ou les données d'essais cliniques n'aient pas indiqué de risque accru de cancer chez l'homme après l'utilisation de la ranitidine, un risque ne peut être exclu, car il est possible que les données actuellement disponibles ne permettent pas de détecter un tel risque.
- L'ampleur de la formation de NDMA, en particulier suite à la dégradation de la substance médicamenteuse et de la formation endogène potentielle, suscite de sérieuses inquiétudes quant à la sécurité des médicaments contenant de la ranitidine. Compte tenu de ces incertitudes concernant la présence de NDMA dans le médicament, du risque de formation *in vivo* et de son ampleur, le CHMP n'a pas identifié, à ce stade, de mesure visant à réduire les risques au minimum, à un niveau acceptable, autres que celle consistant à éviter son utilisation. Par conséquent, le CHMP a estimé que les risques liés à la présence de NDMA dans les produits contenant de la ranitidine l'emportent sur les bénéfices. De plus, en raison des préoccupations susmentionnées, le CHMP n'a pas soutenu le recours à l'approche LTL pour fixer les futures limites de la NDMA dans la ranitidine.
- Le CHMP a estimé que, pour les formulations parentérales à usage unique, il pourrait être vraisemblable que le risque de formation endogène de NDMA dans les reins soit moins élevé en raison de la plus faible exposition consécutive à une administration unique.

Avis du CHMP

En conséquence, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la ranitidine n'est pas favorable.

Par conséquent, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le CHMP recommande la suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la ranitidine.

En vue de la levée de la suspension des médicaments contenant de la ranitidine, le ou les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché doivent soumettre:

Pour les médicaments à usage unique contenant de la ranitidine:

1. Aux fins d'étayer un rapport bénéfice/risque positif pour ces médicaments, le titulaire de l'AMM devrait aborder la pertinence de la formation endogène de NDMA en s'appuyant, par exemple, sur des données relatives à la formation endogène de NDMA chez l'homme à partir de la ranitidine, des données expérimentales supplémentaires (in vitro/in vivo) ou d'informations tirées de la littérature.
2. Il convient de fixer une limite pour la NDMA dans la spécification liée à la libération du médicament. Cette limite doit prendre en compte toute augmentation des taux de NDMA observée au cours des études de stabilité. La limite à la fin de la durée de conservation doit être basée sur la dose journalière maximale de ranitidine sous forme de base libre, en tenant compte de la voie d'administration conformément à l'ICH M7(R1), avec une dose journalière maximale de NDMA de 96 ng/jour.
3. La conformité au regard de la limite fixée pour la NDMA jusqu'à la fin de la durée de conservation du médicament doit être démontrée par des données appropriées provenant des lots de médicament.
4. Le titulaire de l'AMM doit mettre en œuvre une stratégie de contrôle concernant les N-nitrosamines pour les médicaments contenant de la ranitidine.

Pour tous les autres produits contenant de la ranitidine:

1. Le titulaire de l'AMM doit soumettre des données quantitatives sur la formation endogène de la NDMA chez l'homme à partir de la ranitidine et démontrer que le rapport bénéfice/risque découlant des résultats est positif pour le produit.
2. Il convient de fixer une limite pour la NDMA dans la spécification liée à la libération du médicament. Cette limite doit prendre en compte toute augmentation des taux de NDMA observée au cours des études de stabilité. La limite à la fin de la durée de conservation doit être basée sur la dose journalière maximale de ranitidine sous forme de base libre, en tenant compte de la voie d'administration conformément à l'ICH M7(R1), avec une dose journalière maximale de NDMA de 96 ng/jour.
3. La conformité au regard de la limite fixée pour la NDMA jusqu'à la fin de la durée de conservation du médicament doit être démontrée par des données appropriées provenant des lots de médicament.
4. Le titulaire de l'AMM doit mettre en œuvre une stratégie de contrôle concernant les N-nitrosamines pour les médicaments contenant de la ranitidine.