

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de l'avis positif

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Tibolona Aristo et noms associés (voir Annexe I)

La tibolone est une hormone stéroïde synthétique qui agit comme un agoniste, principalement sur les récepteurs des œstrogènes. Deux demandes ont été déposées dans le cadre de la procédure décentralisée pour les produits génériques Tibolona Aristo et Tibocina, qui se présentent chacun sous forme de comprimés à 2,5 mg avec l'indication «traitement des symptômes de déficit en œstrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus de 1 an». Une seule étude de bioéquivalence a été menée pour étayer ces deux demandes. Au cours de l'évaluation des dossiers de demande, une inspection BPC (Bonnes Pratiques Cliniques) du site d'essai clinique a mis en lumière le manque de preuves relatives à l'identification des échantillons pharmacocinétiques et à la date et au moment du transfert de ces échantillons de la boîte de neige carbonique employée pour la surcongélation au congélateur employé sur ce site dans l'attente du transfert des échantillons au site de bioanalyse. Ces observations ont été classées comme critiques, et l'un des États membres concernés a donc considéré qu'il était impossible de conclure à la fiabilité de l'étude de bioéquivalence. Une procédure de saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE a été entamée et le CHMP a été invité à rendre un avis sur la question de savoir si les produits proposés Tibolona Aristo et Tibocina peuvent être considérés comme bioéquivalents au produit de référence.

Le CHMP a reconnu que les observations relevées constituent bien un défaut critique, mais il a estimé que le fait de classer comme «critiques» les conclusions d'une inspection BPC ne doit pas automatiquement invalider les résultats d'une étude de bioéquivalence. De telles décisions doivent plutôt se prendre au cas par cas, après une évaluation des observations et des conclusions et de leur impact potentiel. Le CHMP a donc examiné les preuves cliniques supplémentaires disponibles, notamment l'évaluation conduite pendant la procédure du CMDh et les éléments de preuve présentés par le demandeur.

Après avoir examiné les données disponibles, le CHMP a estimé qu'il y avait suffisamment de preuves supplémentaires démontrant que les échantillons de l'étude n'avaient pas été exposés au moindre risque au cours de l'étude et avaient été conservés dans des conditions de température adéquates. De plus, l'étude de bioéquivalence réalisée a démontré la bioéquivalence, les concentrations de médicament observées étant comparables ou supérieures à celles décrites dans la littérature, et le CHMP a considéré que ces résultats indiquent qu'il n'y a pas eu de degré significatif de dégradation du médicament.

Le CHMP a donc conclu que malgré les écarts observés par rapport aux référentiels des BPC, la totalité des preuves disponibles confirme la fiabilité des résultats de l'étude de bioéquivalence et démontre la bioéquivalence des produits proposés et du produit de référence.

Motifs de l'avis positif

Considérant que

- le CHMP a examiné les données disponibles, notamment les rapports d'évaluation des rapporteurs et les explications présentées par le demandeur au cours de la procédure du CMDh,
- le CHMP a estimé que les données disponibles confirment la fiabilité des résultats de l'étude de bioéquivalence et démontrent la bioéquivalence des produits proposés et du produit de référence,

le CHMP a recommandé l'octroi des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice correspondent aux versions finales élaborées dans le cadre de la procédure du groupe de coordination et présentées à l'annexe III pour Tibolona Aristo et noms associés (voir Annexe I).