

Annexe IV
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Dans le cadre de l'examen de la procédure de saisine au titre de l'article 31 concernant les sartans à anneau tétrazole, le comité a recommandé la révision des conditions applicables aux sartans à anneau tétrazole de façon à tenir compte des recommandations visées à l'article 5, paragraphe 3, sur les nitrosamines. Le 29 juillet 2020, la Commission européenne a adressé une lettre à l'EMA demandant l'évaluation de l'incidence des conclusions de l'examen des nitrosamines au titre de l'article 5, paragraphe 3, adoptées le 25 juin 2020, sur l'avis du CHMP du 31 janvier 2019 pour l'évaluation scientifique et le réexamen au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE concernant les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) contenant un groupe tétrazole (EMA/H/A-31/1471).

Résumé général de l'évaluation scientifique

Sur la base des connaissances acquises sur la présence de nitrosamines dans les médicaments depuis la procédure de saisine relative aux sartans et compte tenu des données évaluées dans le cadre de l'examen au titre de l'article 5, paragraphe 3, notamment pour ce qui concerne la méthode de calcul des limites en cas de contamination (multiple) et les causes sous-jacentes potentielles, le CHMP a estimé que les conclusions de la saisine relative aux sartans devaient être modifiées de façon à tenir compte des conclusions de l'examen au titre de l'article 5, paragraphe 3. Ayant estimé que le cas du sartan est très bien étudié et que les procédés des substances actives ont été identifiés comme étant la principale et souvent unique cause sous-jacente, le CHMP est d'avis qu'aucun aspect spécifique ne justifierait une exception générale pour les sartans à anneau tétrazole.

Dans l'examen au titre de l'article 5, paragraphe 3, le CHMP n'a pas soutenu l'approche du contrôle des nitrosamines fondée sur la capacité analytique (c'est-à-dire la limite technique appliquée au niveau de la substance active), car cette dernière ne tient pas compte des données toxicologiques, et les limites peuvent être différentes pour les différentes nitrosamines; qui plus est, elle pourrait conduire à des expositions réelles différentes selon la dose journalière du médicament. Les nitrosamines devraient aussi être contrôlées habituellement au niveau du produit fini, car plusieurs causes sous-jacentes liées à la fabrication du produit fini sont apparues. Le point de contrôle des nitrosamines devrait être choisi de manière à garantir la présence de l'impureté en dessous de la limite acceptable dans le produit fini.

Le CHMP considère donc que les recommandations adoptées dans le cadre de l'examen au titre de l'article 5, paragraphe 3, s'appliquent également aux sartans à anneau tétrazole.

Compte tenu de ce qui précède, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice-risque des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) contenant un groupe tétrazole (candésartan, irbésartan, losartan, olméstartan, valsartan) est favorable, sous réserve des modifications des conditions des autorisations de mises sur le marché décrites ci-dessus.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le CHMP a examiné la lettre adressée par la CE à l'EMA en date du 29 juillet 2020
- Le CHMP a examiné les conditions fixées par la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) contenant un groupe tétrazole (candésartan, irbésartan, losartan, olméstartan, valsartan) dans le cadre des recommandations faisant suite à l'examen au titre de l'article 5, paragraphe 3, du

règlement (CE) n° 726/2004 portant sur les impuretés de nitrosamines dans les médicaments à usage humain.

- Le CHMP a estimé qu'aucun aspect spécifique ne justifierait une exception générale pour les sartans à anneau tétrazole, et a accepté de déplacer les spécifications de la NDMA et de la NDEA de la substance active au produit fini, avec une limite conforme aux principes ICH M7(R1) pour la cohorte des substances préoccupantes concernées par une exposition à vie.
- En outre, les recommandations formulées conformément à l'article 5, paragraphe 3, concernant les contaminations multiples par les nitrosamines, l'omission des essais et la possibilité de faire fi des essais sont également applicables.
- De manière générale, l'évaluation des risques posés par les sartans à anneau tétrazole des produits finis peut respecter le calendrier de l'appel à réexamen des produits contenant des substances actives fabriquées chimiquement, compte tenu de l'effort nécessaire pour expliciter pleinement tout risque potentiel et réaliser des essais, par exemple pour d'autres nitrosamines. Le délai pour fournir une évaluation des risques associés à la substance active peut toutefois être maintenu à deux ans après la décision initiale de la Commission, car l'on peut s'attendre à ce que les titulaires de l'AMM aient déjà progressé dans le respect de cette condition.

Avis du CHMP

Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) contenant un groupe tétrazole (candésartan, irbésartan, losartan, olmésartan, valsartan) reste favorable, sous réserve des modifications des conditions décrites ci-dessus.

Le CHMP recommande donc que les termes des autorisations de mise sur le marché pour les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) contenant un groupe tétrazole (candésartan, irbésartan, losartan, olmésartan, valsartan) soient modifiés.