

Direction des médicaments génériques, homéopathiques,  
à base de plantes et des préparations

MEDGEN

Réf. : NL43590 / CIS 6 387 497 0

## DECISION

portant suspension de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

**HYDROXYZINE ZENTIVA 25 mg, comprimé pelliculé sécable**

### LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE

Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, et notamment l'article 31 ;

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L. 5121-9, L. 5121-20, R. 5121-21 et suivants, R. 5121-47 et R. 5121-51-9 ;

Vu l'inspection de la société MICRO THERAPEUTIC RESEARCH LABS PVT (MTR), dont les deux centres sont respectivement situés à Chennai et à Coimbatore en Inde, menée conjointement par les autorités sanitaires autrichienne et néerlandaise entre le 8 et le 16 février 2016, ayant plus particulièrement porté sur des études de bioéquivalence conduites dans le centre situé à Chennai ainsi que sur une étude de bioéquivalence conduite dans le centre situé à Coimbatore ;

Vu la mise en œuvre par l'Agence européenne des médicaments (EMA) d'une procédure d'arbitrage sur le fondement de l'article 31 de la directive 2001/83/CE précitée, le 15 décembre 2016, en vue de la réévaluation du rapport entre les bénéfices et les risques de l'ensemble des médicaments pour lesquels une étude de bioéquivalence, réalisée par la société MTR entre juin 2012 et juin 2016, a été soumise en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), et ce du fait des défaillances constatées lors de l'inspection précitée ;

Vu l'avis du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) institué auprès de l'EMA, en date du 23 mars 2017, recommandant la suspension des AMM ;

Vu la lettre en date du 5 avril 2017 informant le titulaire de l'intention de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de procéder à la suspension de l'AMM de la spécialité précitée, sans préjudice de la décision de la Commission européenne qui sera adoptée à la suite de la recommandation du CHMP, et l'invitant à présenter ses observations ;

Vu l'absence de réponse dudit titulaire dans le délai imparti ;

Considérant le principe général de prééminence de la protection de la santé publique énoncé par le second considérant de la directive 2001/83/CE précitée ;

Considérant que dans l'attente de la décision de la Commission européenne, les autorités sanitaires nationales peuvent, lorsqu'une action urgente est indispensable pour protéger la santé publique, suspendre à titre conservatoire l'AMM des spécialités concernées par une procédure européenne d'arbitrage ;

Considérant qu'aux termes des articles L. 5121-9 et R. 5121-47 du code de la santé publique, l'AMM peut être suspendue notamment lorsque l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, sa sécurité ou son efficacité n'est pas considérée comme favorable, lorsque les renseignements fournis à l'occasion de la demande d'AMM sont erronés, ou encore lorsque les conditions de délivrance de l'AMM ne sont plus remplies ;

Considérant que les notions de nocivité et d'effet thérapeutique ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque et n'ont de signification qu'appréciées en fonction de l'état d'avancement de la science et compte tenu de la destination du médicament ;

Considérant que l'exigence d'une évaluation du rapport bénéfice/risque présenté par un médicament ne vise pas exclusivement l'octroi de l'AMM, mais implique une évaluation continue, et notamment dans le cadre d'une procédure de suspension ou de retrait d'AMM ;

Considérant en l'espèce que les constatations effectuées lors de l'inspection montrent des défaillances dans le système de gestion de la qualité de la société MTR, notamment des anomalies dans le système d'enregistrement et de traçabilité des électrocardiogrammes (ECG) exposant des incohérences et un défaut d'identification des sujets correspondant aux ECG réalisés, lesquelles ont été considérées par les inspecteurs comme intentionnelles. Or, même si les ECG ne sont pas des informations nécessaires à l'évaluation de la démonstration de la bioéquivalence entre une spécialité générique et une spécialité de référence, ils font partie des documents permettant une inter-comparaison objective et la détection d'éventuelles altérations des données. Ces anomalies démontrent le défaut de contrôle qualité des données de la part de la société MTR ;

Considérant qu'ont également été mis en évidence une défaillance dans le système de vérification de l'identité des sujets participant aux études de bioéquivalence, ainsi qu'une insuffisance de validation des bases de données relatives aux informations des sujets et d'autres anomalies du système de traitement des données, notamment la génération de données de façon rétrospective sans aucune justification, la présence de documentation comportant des informations incorrectes (telles que numéros d'études erronés), ou encore des modifications non justifiées des données brutes ;

Considérant que ces éléments mettent en évidence un défaut de conformité et de formation des centres inspectés aux Bonnes pratiques Cliniques (BPC) telles que mentionnées à l'article L. 1121-3 du code de la santé publique et dans l'arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et les protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques et à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments. Or, les BPC visent à concourir à la protection des droits, à la sécurité et à la protection des personnes se prêtant aux essais cliniques, ainsi qu'à la crédibilité des données (c'est-à-dire à leur intégrité, leur authenticité, leur précision, leur exactitude et la possibilité de les vérifier) et la confidentialité des données à caractère personnel et des résultats de ces essais. Elles constituent un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, qui doit être respecté lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des essais cliniques ;

Considérant qu'en l'espèce, de la méconnaissance des BPC, du non-respect de l'intégrité des données conduisant à une atteinte à leur crédibilité et à leur authenticité et plus généralement du système d'assurance de la qualité défaillant (ce dernier consistant en l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre pour s'assurer que la recherche est réalisée et que les données sont générées, recueillies par écrit, documentées, enregistrées et rapportées conformément aux BPC et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur), découle un doute certain sur la fiabilité des données soumises aux autorités nationales compétentes, dont l'ANSM, dans le cadre des demandes d'AMM ;

Considérant qu'il résulte de la remise en cause de l'acceptabilité des données issues de ces études menées entre juin 2012 et juin 2016 par la société concernée, des indices sérieux permettant raisonnablement de douter à ce jour de la démonstration de la bioéquivalence déclarée de chaque spécialité concernée avec sa spécialité de référence et donc de la conformité du dossier de demande d'AMM avec les dispositions législatives et réglementaires telles qu'issues de la transposition de la directive 2001/83/CE précitée ;

Considérant que du doute sérieux quant à la démonstration de la bioéquivalence découle une remise en cause de la sécurité et de l'efficacité des spécialités concernées. En effet, la bioéquivalence se définit comme l'équivalence des biodisponibilités, c'est-à-dire comme l'équivalence de la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, de la substance active ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action. Or, une absence de bioéquivalence d'une spécialité générique par rapport à sa spécialité de référence peut être à l'origine d'une moindre efficacité pouvant entraîner une perte de chance pour les patients, comme elle peut engendrer, notamment par surdosage, un risque plus important en termes de sécurité ;

Considérant au vu de l'ensemble de ce qui précède, que les éléments disponibles ne permettent plus en l'état de considérer la bioéquivalence de la spécialité générique avec la spécialité de référence comme établie, avec pour conséquence que les conditions d'octroi de l'AMM pour la spécialités concernée ne sont plus remplies, que les renseignements fournis à l'appui de la demande d'autorisation sont erronés, voire qu'il résulte du doute quant à la sécurité et à l'efficacité de la spécialité concernée, que ne peut être exclue une appréciation désormais défavorable du rapport entre les effets thérapeutiques positifs de la spécialité au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique, liés à sa qualité, à sa sécurité ou à son efficacité ;

Considérant qu'en conséquence, en application des dispositions des articles 31 et 32 de la directive 2001/83/CE susmentionnée, le CHMP recommande à la Commission européenne la suspension de l'AMM concernée ;

Considérant au surplus que la sortie de l'arsenal thérapeutique de la spécialité concernée, n'est pas de nature à occasionner une perte de chance pour les patients ;

Considérant qu'il y a donc lieu, au vu de l'ensemble de ces éléments et, sans préjudice de la décision de la Commission européenne qui sera prise dans le cadre procédural de l'article 31 de la directive 2001/83/CE précitée, de suspendre à titre conservatoire l'AMM de la spécialité précitée en application des articles L. 5121-9, R. 5121-47 et R. 5121-51-9 du Code de la santé publique, une telle mesure étant, en l'état des connaissances acquises à ce jour, rendue nécessaire au regard de l'objectif de protection de la santé publique ;

## DECIDE :

### ARTICLE 1<sup>er</sup>

L'autorisation de mise sur le marché octroyée pour la spécialité pharmaceutique :

**HYDROXYZINE ZENTIVA 25 mg, comprimé pelliculé sécable,**

dont le titulaire est **SANOFI AVENTIS FRANCE,**

est suspendue sous toutes ses présentations à compter du 3 mai 2017, dans l'attente de la décision de la Commission européenne prise dans le cadre procédural de l'article 31 de la directive 2001/83/CE précitée.

### ARTICLE 2

Le titulaire doit prendre toutes dispositions, notamment auprès des détenteurs de stocks, en vue de faire cesser la délivrance au public de la spécialité précitée dès lors qu'elle est commercialisée.

### ARTICLE 3

Conformément au 3<sup>ème</sup> alinéa de l'article L. 5124-11 du code de la santé publique, l'exportation de la spécialité est interdite à compter du 3 mai 2017.

### ARTICLE 4

La présente décision est notifiée à l'intéressé et sera publiée sur le site internet de l'ANSM.

Fait, le 25 AVR. 2017

Dr Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL

Directrice générale adjointe