

Numero unique de document : GT202015041
Date document : 17 09 2015
Direction : Direction de l'Evaluation
Pôle : Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Non Clinique
Personne en charge : Véronique Deffarges / Antoine Sawaya

GT20 Médicaments génériques et sur la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques–N° 2015-04

Séance du 17 septembre 2015 de de 14h00 à 18h00 en salle 1

Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	
1.2	Adoption du CR du GT202015-03 du 18 juin 2015	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	<nom>	
...		
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	MEROPENEM ARROW, poudre pour solution injectable/pour perfusion	Pour discussion
3.2	QUETIAPINE CLEXNI comprimé à libération prolongée MEDIPHA SANTE	Pour discussion
3.3	ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE AUTHOU comprimé pelliculé ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE CLEXNI comprimé pelliculé MEDIPHA SANTE	Pour discussion
3.4	SERTRALINE ARROW, gélule	Pour discussion
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1		
...		
5.	Tour de Table	

Dossier (-1-)

	Nom du dossier	MEROPENEM ARROW LAB 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion MEROPENEM ARROW LAB 1 g, poudre pour solution injectable/pour perfusion
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire ARROW GENERIQUES a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités MEROPENEM ARROW LAB 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion et MEROPENEM ARROW LAB 1 g, poudre pour solution injectable/pour perfusion. Les spécialités de référence sont MERONEM 500 mg, poudre pour solution injectable et MERONEM 1 g, poudre pour solution injectable des laboratoires ASTRAZENECA.

Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active stérile (meropenem trihydrate stérile).

La fabrication de la substance active stérile et la fabrication du produit fini se font sur un même site en Inde.

Question posée 1	La similarité entre le générique et la référence est-elle démontrée ?
Question posée 2	Le procédé de fabrication du produit fini (substance active stérile, mélange avec l'excipient et répartition aseptique) est-il maîtrisé ?
Question posée 3	La durée de conservation proposée pour la solution après reconstitution de la poudre dans l'eau (à une concentration de 50mg/ml), pour une utilisation en injection IV, est-elle être acceptable ?

Dossier (-2-)

	Nom du dossier	QUETIAPINE CLEXNI LP 50 mg, comprimé à libération prolongée QUETIAPINE CLEXNI LP 200 mg, comprimé à libération prolongée QUETIAPINE CLEXNI LP 300 mg, comprimé à libération prolongée QUETIAPINE CLEXNI LP 400 mg, comprimé à libération prolongée Laboratoire MEDIPHA SANTE
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire MEDIPHA SANTE a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités QUETIAPINE CLEXNI LP 50 mg, 200 mg, 300 mg et 400 mg sous forme de comprimé à libération prolongée.

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence XEROQUEL LP 50 mg, 200 mg, 300 mg et 400 mg, comprimé à libération prolongée des laboratoires ASTRA ZENECA BV.

A l'analyse de leur dossier, il ressort que l'IC à 90% du Cmin ne se situe pas au sein de l'intervalle de référence (80-125%). En conséquence, une objection majeure a été soulevée au plan biopharmaceutique.

En réponse, le laboratoire apporte les arguments suivants :

En ce qui concerne le Cmin :

- 1) Une Guideline n'est jamais obligatoire et peut être contredite par des arguments scientifiques.
- 2) La Guideline sur les formulations à libération modifiée est ancienne, ne représente plus les connaissances scientifiques et n'est plus cohérente avec la Guideline sur la bioéquivalence. Dans la Guideline sur la bioéquivalence, le Cmin n'est plus mentionné comme il l'est dans la Guideline en vigueur sur les formes à libération modifiée ce qui démontre l'intérêt mineur de ce paramètre.
- 3) D'un point de vue scientifique, le Cmin est moins important que les autres paramètres pharmacocinétiques.

Par ailleurs, des simulations ont été réalisées à partir des résultats de la dose unique en administration à jeun en utilisant un modèle à un compartiment avec une absorption et une élimination d'ordre 1.

Comme dernier argument de réponse, le laboratoire annonce que des dossiers ont été acceptés précédemment en Europe avec un intervalle élargi pour le Cmin.

Question posée 1

Les arguments du laboratoire concernant l'élargissement de l'intervalle de référence du Cmin sont-ils acceptables ?

Dossier (-3-)

Nom du dossier	ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE AUTHOU 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE AUTHOU 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE CLEXNI 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE CLEXNI 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé Laboratoire MEDIPHA SANTE
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire MEDIPHA SANTE a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités :

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE AUTHOU 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE AUTHOU 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE CLEXNI 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE CLEXNI 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé

il s'agit d'une demande générique des spécialités suivantes :

JASMINELLE 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé

JASMINELLE 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé sécable

des laboratoires Bayer Healthcare.

La demande initiale a été examinée par le GTMG 214 du 18 octobre 2012. A l'issue de cette évaluation, des compléments d'information dans le cadre d'une mesure d'instruction ont été demandés au laboratoire.

Au plan biopharmaceutique

Deux études de bioéquivalence ont été versées :

- Une étude à dose unique (0,02 mg/3 mg) à jeun

Test: Ethinylestradiol/Drosperinone 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé, issu d'un lot de taille industrielle.

Référence : Jasminelle comprimé dosé à 0,02 mg/3 mg, France.

Le schéma expérimental est classique : cross-over, 2 bras, randomisé avec une période de wash-out de 28 jours entre les deux séquences de traitement.

- Une étude à dose unique (0,03 mg/3 mg) à jeun

Test: Ethinylestradiol/Drosperinone 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé, issu d'un lot de taille industrielle.

Référence : Jasminelle comprimé dosé à 0,03 mg/3 mg, France.

Le schéma expérimental est classique : cross-over, 2 bras, randomisé avec une période de wash-out de 28 jours entre les deux séquences de traitement.

Les valeurs des Intervalles de Confiance des paramètres C_{max} et AUC des 2 formulations étudiées se situent tous au sein de l'intervalle de référence (80-125%) pour les 2 molécules. Les 2 formulations peuvent donc être considérées comme bioéquivalentes. Cependant, sur le plan analytique, il n'y a pas eu de réanalyse des échantillons.

La demande initiale a été examinée par le GTMG 214 du 18 octobre 2012. A l'issue de cette évaluation, des compléments d'information dans le cadre d'une mesure d'instruction ont été demandés au laboratoire. Ainsi :

- sur le plan biopharmaceutique, il a été notifié au laboratoire :

Conformément aux dispositions de la note explicative sur les essais de bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 REV01) et de la note explicative sur la validation des méthodes bioanalytique (EMEA/CHMP/EWP/199217/2009), la méthode de dosage dans les milieux biologiques doit être validée. La réanalyse de 20% des échantillons est à réaliser et la stabilité des échantillons jusqu'à leur réanalyse est à démontrer. A défaut, une nouvelle étude de bioéquivalence est à fournir.

- sur le plan pharmaceutique, il a été demandé au laboratoire de fournir un nouveau développement pharmaceutique

En réponse, le laboratoire présente une justification à l'absence de redosage des échantillons (Incurred Samples Reanalysis ISR) et fournit un développement pharmaceutique plus détaillé.

Question posée 1

Le nouveau développement pharmaceutique est-il suffisant ?

Question posée 2

La justification de l'absence des ISR est-elle acceptable ?

Dossier (-4-)

	Nom du dossier	SERTRALINE ARROW LAB 25 mg, gélule SERTRALINE ARROW LAB 50 mg, gélule
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire ARROW GENERIQUE a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités SERTRALINE ARROW LAB 25 mg, gélule et SERTRALINE ARROW LAB 50 mg, gélule

Il s'agit d'une demande générique des spécialités ZOLOFT 25 mg, gélule et ZOLOFT 50 mg, gélule des laboratoires PFIZER HOLDING France.

Les dosages sont homothétiques.

Le dossier fait référence à un CEP pour la substance active, le chlorhydrate de sertraline, fabriquée par un site en Inde.

La substance active a un polymorphisme, celui utilisé est le polymorphe I.

A l'appui de la demande, une étude de bioéquivalence a été réalisée en dose unique à jeun, dose de 50 mg.

Elle compare :

Test: Sertraline 50 mg gélule, dont la taille de lot est inférieure à 100 000 gélules.

Référence : ZOLOFT 50 mg, gélule, du laboratoire PFIZER en France.

Le schéma expérimental est classique : cross-over, 2 bras, randomisé avec une période de wash-out de 17 jours entre les deux séquences de traitement.

Le laboratoire présente une justification à l'absence de redosage des échantillons (Incurred Samples Reanalysis ISR).

De plus, le laboratoire demande une exonération de l'étude de bioéquivalence pour le dosage 25 mg et fournit des argumentaires sur la linéarité au-delà de 50 mg. De même, des essais de dissolution comparative ont été réalisés à pH 4,5, milieu dans lequel la sertraline est plus soluble. Cependant, aucun autre milieu n'a été étudié.

Question posée 1	Le développement pharmaceutique est-il suffisant, notamment sur le choix de la forme polymorphique et la discriminance de l'essai de dissolution ?
Question posée 2	La validation du procédé de fabrication est-elle satisfaisante ?
Question posée 3	La taille du lot de bioéquivalence est-elle acceptable ?
Question posée 4	L'absence d'ISR est-elle correctement justifiée ?
Question posée 5	La stabilité des échantillons plasmatiques conservés à -70°C est-elle bien démontrée ?
Question posée 6	Peut-on conclure à la bioéquivalence entre les deux spécialités dosées à 50 mg ?

Question posée 7

Sous réserve d'acceptabilité de l'étude à 50 mg, la demande d'exonération de l'étude de bioéquivalence pour le dosage 25 mg est-elle acceptable ?