

Numero unique de document : GT202014011
Date document : 20 01 2014
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° 2014-01**

Séance du 30 Janvier 2014 de 14h00 à 18h00 en salle A013

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 GT 20201304 du 28/12/2013	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Retour du QWP	Pour information
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	AMOXICLAV ADULTES	Pour discussion
3.2	AMOXICLAV NOURRISSONS AMOXICLAV ENFANTS	Pour discussion
3.3	NAPROXENE SODIQUE MYLAN	Pour discussion
3.4	FENTANYL NIALEX	Pour discussion
3.5	CARVEDILOL AUROBINDO	Pour discussion
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1	<nom>	
5.	Tour de Table	

Dossier (1)

Nom du dossier	AMOXICLAV 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique:8/1) DSM SINOCHEM PHARMACEUTICALS NETHERLANDS
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 DSM Sinochem Pharmaceuticals Netherlands a déposé une demande d'AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour la spécialité AMOXICLAV 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique:8/1)

La spécialité proposée est positionnée comme générique de la spécialité de référence AUGMENTIN 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé.

Une étude de bioéquivalence réalisée en prise unique à jeun chez 64 volontaires sains est versée à l'appui de la demande. La bioéquivalence est démontrée sur la seule base des résultats intermédiaires obtenus sur les 44 premiers sujets analysés, conformément au protocole. Aucune interprétation supplémentaire n'a été effectuée bien que 64 sujets aient participé à l'étude. Or les textes en vigueur stipulent que tous les prélèvements doivent faire l'objet d'une analyse statistique.

Question posée

Peut-on considérer que la bioéquivalence est démontrée malgré l'absence d'analyse statistique de tous les sujets inclus dans l'étude?

Dossier (2)

Nom du dossier	AMOXICLAV 100 mg/12,5 mg par ml NOURRISSONS, poudre pour suspension buvable en flacon (rapport amoxicilline/acide clavulanique:8/1) AMOXICLAV 100 mg/12,5 mg par ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable en flacon (rapport amoxicilline/acide clavulanique:8/1) DSM SINOCHEM PHARMACEUTICALS NETHERLANDS
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 DSM Sinochem Pharmaceuticals Netherlands a déposé une demande d'AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :

- AMOXICLAV 100 mg/12,5 mg par ml NOURRISSONS, poudre pour suspension buvable en flacon (rapport amoxicilline/acide clavulanique:8/1);
- AMOXICLAV 100 mg/12,5 mg par ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable en flacon (rapport amoxicilline/acide clavulanique:8/1).

Les spécialités proposées sont positionnées comme génériques des spécialités de référence suivantes:

- AUGMENTIN 100 mg/12,5 mg par ml NOURRISSONS, poudre pour suspension buvable en flacon (rapport amoxicilline/acide clavulanique:8/1);
- AUGMENTIN 100 mg/12,5 mg par ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable en flacon (rapport amoxicilline/acide clavulanique:8/1).

Une étude de bioéquivalence datant de 2001 réalisée en prise unique à jeun est versée à l'appui de la demande. Les 68 volontaires sains inclus dans l'étude étaient âgés de 15 à 18 ans. Lors de l'évaluation initiale du dossier, il a été demandé au laboratoire de justifier l'inclusion de ces sujets âgés de moins de 18 ans au regard des recommandations de la ligne directrice relative à l'étude de la biodisponibilité et de la bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98/Rev

01) et au texte d'eudralex volume 10: Ethnical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the pediatric population.

Le laboratoire n'apporte aucun élément nouveau sur ce point.

Question posée	Une étude de bioéquivalence faisant appel de façon non justifiée à des volontaires sains dont la totalité est âgée de moins de 18 ans peut-elle être acceptée en appui d'une demande d'AMM de génériques pour des spécialités destinées à des enfants et nourrissons ?
-----------------------	--

Dossier (3)

Nom du dossier	NAPROXENE SODIQUE MYLAN (ex-NAPROSODIQUE) 550 mg, comprimé pelliculé sécable / MYLAN SAS (ex-DISPHAR INTERNATIONAL BV)
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 a déposé une demande d'AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour la spécialité :
NAPROXENE SODIQUE MYLAN 550 mg, comprimé pelliculé sécable

Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence APRANAX 550 mg, comprimé pelliculé sécable.

Une étude de bioéquivalence a été déposée dans le dossier initial. La bioéquivalence était démontrée. Toutefois, l'effet matrice n'a pas été validé conformément aux recommandations décrites dans la guideline sur la validation des méthodes analytiques (EMA/CHMP/EWP/192217/2009) et aucun redosage des échantillons (Incurred Sample Reanalysis, ISR) n'a été réalisé.

Le laboratoire présente un argumentaire pour justifier l'absence de validation de l'effet matrice ainsi que l'absence d'ISR.

Question posée	L'argumentaire du laboratoire pour justifier l'absence de validation de l'effet matrice et l'absence d'ISR est-il acceptable ?
-----------------------	--

Dossier (4)

Nom du dossier	FENTANYL NIALEX 12 microgrammes/heure, dispositif transdermique / 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 Médipha Santé demande pour sa spécialité FENTANYL NIALEX 12 microgrammes/heure, dispositif transdermique, déposée le 22 février 2012, une AMM selon l'article 10(1) de la directive 2001/83/EC.

La spécialité proposée est positionnée comme générique de la spécialité de référence DUROGESIC 12 microgrammes/heure, dispositif transdermique.

Lors de l'évaluation initiale, conformément aux dispositions de la note explicative sur les essais de bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev 01) et de la note explicative sur la validation des méthodes bioanalytiques (EMEA/CHMP/EWP/199217/2009), il a été demandé au laboratoire de fournir les résultats de la réanalyse des échantillons (ISR) et d'apporter la preuve de la stabilité de ces échantillons. Le laboratoire répond que lorsque l'étude a été réalisée en 2005, ces points n'étaient pas exigés. Il fournit quelques données sur la validation de la méthode et conclut que tous les critères analytiques démontrent que la méthode est adéquate.

De plus, considérant qu'il n'est pas possible de démontrer avec suffisamment de puissance statistique le critère secondaire (tolérance locale) avec un effectif établi pour démontrer la bioéquivalence sur les critères principaux de biodisponibilité, il a été demandé au laboratoire de conduire une étude spécifique pour démontrer au moins la similarité de la tolérance locale des dispositifs transdermiques entre générique et référence.

Le laboratoire redonne les mêmes résultats que ceux déjà fournis, c'est à dire un argumentaire statistique et un rapport d'expert clinique.

Il fait également référence à un avis du CHMP "Opinion of the Committee for medicinal products for Human Use " qui précise : " it was considered to be reasonable and ethical to assess skin tolerability of opioid containing transdermal patches as part of comparative bioavailability studies"

Question posée 1	Les arguments fournis par le laboratoire sur l'absence de résultats de réanalyse des échantillons sont-ils acceptables ?
Question posée 2	Les arguments et données fournis par le laboratoire permettent-ils de conclure à la similarité de la tolérance locale des dispositifs transdermiques entre le générique et la référence ?

Dossier (5)

Nom du dossier	CARVEDILOL AUROBINDO 3,125 mg, comprimé pelliculé CARVEDILOL AUROBINDO 6,25 mg, comprimé pelliculé sécable CARVEDILOL AUROBINDO 12,5 mg, comprimé pelliculé sécable CARVEDILOL AUROBINDO 25 mg, comprimé pelliculé sécable AUROBINDO PHARMA France
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire Aurobindo Pharma France a déposé une demande d'AMM selon l'article 10(1) de la directive 2001/83/EC pour les spécialités suivantes: CARVEDILOL AUROBINDO 3,125 - 6,25 - 12,5 - 25 mg, comprimé pelliculé.

Les spécialités proposées sont positionnées comme génériques des spécialités de référence KREDEX 3,125-6,25-12,5-25 mg, comprimé sécable.

L'étude de bioéquivalence est réalisée avec le dosage 25 mg. Le laboratoire demande une exonération de l'étude de bioéquivalence pour les 3 autres dosages. Cette demande d'exonération est justifiée par l'homothétie des formules et par l'utilisation du même site et du même procédé de fabrication. Des essais de dissolution comparative ont été réalisés aux pH 1,2 et pH 4,5. Toutefois, aucune étude n'a été réalisée à pH 6,8 car la substance active est peu soluble à ce pH.

Or la démonstration de la similarité des résultats des essais de dissolution comparative aux 3 pH (1.2 ; 4.5 ; 6.8) fait partie des critères à remplir pour accepter l'exonération de la bioéquivalence en cas d'homothétie des formules.

Question posée 1	L'argumentaire du laboratoire portant sur la faible dissolution de la substance active à pH 6.8 pour justifier l'absence d'étude de dissolution comparative à ce pH est-il acceptable dans le cadre d'une demande d'exonération de la bioéquivalence ?
Question posée 2	Si non, la démonstration de la similarité de la dissolution à pH 6.8 doit-elle être apportée obligatoirement par le calcul de f2 (ou tout autre test statistique équivalent) ?
Question posée 3	Si oui à la question 2 : en cas d'échec de cette démonstration (car conditions de réalisation du test f2 non remplies), accepteriez-vous d'autres essais comparatifs pour justifier l'exonération de la bioéquivalence ?
Question posée 4	Si oui à la question 3, quels sont les d'autres essais comparatifs à demander pour justifier l'exonération de la bioéquivalence ?

Dossier (6)

Nom du dossier	Retour du QWP
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Retour d'information