Numéro unique de document : GT20201504-3
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 14h00 à 18h00 en salle 1

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Véronique ANDRIEU	Membre	☒	☐	
Jérôme BARRÉ	Membre	☒	☐	
Jean BERNADOU	Membre	☒	☐	
Odile CHAMBIN	Membre	☒	☐	
Huguette FABRE	Membre	☒	☐	
Hatem FESSI	Membre	☒	☐	
Anne GAYOT	Membre	☒	☐	
Danièle GONCALVES	Membre	☒	☐	
Alain GRAFTIEAUX	Membre	☒	☐	
Bruno LACARELLE	Membre	☐	☒	
Cécile LAUGEL	Membre	☒	☐	
Solange MICHAUD	Membre	☐	☒ Excusée	
Jean OUSTRIN	Membre	☒	☐	
Pascal WEHRLÉ	Membre	☐	☒ Excusé	
Denis WOUESSIDJEWE	Membre	☒	☐	
Martine ZUBER	Membre	☒	☐	
Antoine SAWAYA	Secrétaire de séance	☒	☐	
Véronique DEFFARGES	Gestionnaire scientifique	☒	☐	
Anne-Laure CAMARA	Référent scientifique	☒	☐	
Jessica LE-VEN	Référent scientifique	☒	☐	
Maryam MEHMANDOUST	Référent scientifique	☒	☐	
Gaelle LOUIN	Chef produit	☒	☐	
Eva CAPON	Evaluateur	☒	☐	
Sophie GERMINET	Evaluateur	☒	☐	
Cécile JACQUOT	Evaluateur	☒	☐	
Yseult BRUN	Evaluateur	☒	☐	
Yvan GRANGE	Scientifique	☒	☐	
Anne CHARDON	Evaluateur	☒	☐	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Hélène LY	Evaluateur	☒	☐	
Pascale LEBLEIS	Evaluateur	☒	☐	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
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				
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	MEROPENEM ARROW, poudre pour solution injectable/pour perfusion	SGE	Pour discussion		oui
3.2	QUETIAPINE CLEXNI comprimé à libération prolongée MEDIPHA SANTE	CJA	Pour discussion		non
3.3	ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENON E AUTHOU comprimé pelliculé ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENON E CLEXNI comprimé pelliculé MEDIPHA SANTE	ECA	Pour discussion		non
3.4	SERTRALINE ARROW, gélule	ECA	Pour discussion		oui
...					
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1					
...					
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Adoption de l'ordre du jour

Après avoir accueilli l'ensemble des participants et vérifié que le quorum est atteint, le secrétaire de séance ouvre la séance.

Il rappelle que la séance est enregistrée (enregistrement audio), conformément à la réglementation.

Il procède à la vérification des conflits d'intérêts. Selon l'analyse des liens d'intérêt réalisée, aucun lien susceptible d'entraîner une situation de conflit d'intérêts (lien de type 2 ou 3) avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié par le gestionnaire de séance. Seuls des liens d'intérêts mineurs (liens de type 1) ont été répertoriés pour plusieurs membres, ces liens ne sont pas susceptibles d'entraîner une situation de conflit d'intérêts et ces membres pourront participer aux débats sur les dossiers concernés ainsi qu'aux votes.

Il est demandé aux membres présents de signaler tout conflit avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance qui n'aurait pas été répertorié.

Le secrétaire de séance rappelle que la déclaration publique d'intérêts doit être actualisée dès l'existence d'un nouveau lien d'intérêts et au moins 1 fois par an, avant la date d'échéance de la précédente déclaration, même en l'absence de nouveaux éléments.

Il précise que conformément aux règles de fonctionnement des groupes, l'ensemble des déclarations publiques d'intérêts des membres de ce groupe est mis à disposition et consultable pendant cette séance.

Il informe les membres du GT que des experts externes ponctuels vont être auditionnés lors de la séance de ce jour.

Il précise que ces experts ne seront présents que pour les dossiers les concernant et qu'ils ne participeront pas au vote.

Déroulement de la séance

Adoption du CR du GT 202015-03 du 18 juin 2015

Le secrétaire de séance procède à l'approbation du Compte rendu de séance du GT 202015-03 du 18 juin 2015, ce compte rendu a été envoyé avec le programme de séance à tous les membres.

Le compte rendu est adopté à l'unanimité sans modification.

Déroulement de la séance

Nom du dossier / Laboratoire	MEROPENEM ARROW LAB 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion MEROPENEM ARROW LAB 1 g, poudre pour solution injectable/pour perfusion
Dossier thématique	☐
Dossiers Produits – Substances (National)	☒
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
Bernadou, Jean		IP-AC	Type 1	1/07/2010-30/08/2012	Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐ DPI actualisée en séance ☐	Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☒	Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐
Fessi Hatem		IP-AC/ IP-RE	Type 1	1/04/2010-30/04/2012	Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐ DPI actualisée en séance ☐	Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☒	Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐

Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques <Arguments : champ texte>	☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <Arguments : champ texte>	☒
Caractère innovant du dossier <Arguments : champ texte>	☐
Impact majeur de santé publique <Arguments : champ texte>	☐

Références documentaires

QOS

Extraits module 3 (3.2.S.2/3.2.P.2/3.2.P.3/3.2.P.8)

Stérilisation substance active

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.

Un expert ponctuel est auditionné pour la partie galénique du dossier.

Un résumé des points clés sur le plan analytique et galénique du dossier est présenté.

Le développement galénique et le procédé de fabrication sont discutés. Il est précisé que la fabrication de la substance active stérile et la fabrication du produit fini se font sur un même site en Inde. La validation de la stérilisation de la substance active versée en partie ouverte de l'ASMF est satisfaisante. Les validations de la stérilisation de l'excipient, du mélange aseptique excipient-substance active et du remplissage aseptique sont complètes.

Il est également indiqué que des comparaisons des paramètres pharmaco-techniques et des profils d'impuretés entre le générique et la référence ont été versées et montrent des résultats similaires.

Une discussion a lieu sur la partie non confidentielle de l'ASMF versée au dossier. Aucune objection n'est formulée. Concernant la partie produit fini, plusieurs questions sont soulevées sur le plan analytique, notamment concernant les spécifications en impuretés dans le produit fini à libération et à péremption qui devraient être resserrées au vu des résultats obtenus. De même, les résultats des essais de stabilité de la poudre après reconstitution dans l'eau pour préparations injectables ont été discutés. Ces résultats montrent une augmentation de la coloration et une augmentation importante de la teneur en impuretés.

Un membre indique qu'au vu des résultats fournis, une utilisation immédiate de la solution reconstituée doit être préconisée. Il est fait remarquer que des données de compatibilité avec le NaCl 0.9% et le glucose 5% sont fournies en module 3.2.P.6, les résultats montrent également une augmentation non négligeable de la coloration et des impuretés surtout à la concentration de 20 mg/ml.

Il est souligné que les résultats présentés de la solution après reconstitution/dilution fournis en 3.2.P.2.6 et 3.2.P.8 sont confus, certains résultats semblent discordants entre les différentes parties du dossier et le QOS.

Plusieurs membres estiment que ce point doit être éclairci et que des données comparatives claires entre le générique et la référence avec les différents solvants et aux 2 températures devront être présentées afin de pouvoir statuer sur une durée de conservation après reconstitution/dilution.

Le secrétaire de séance remercie l'expert externe ponctuel auditionné pour sa participation à la discussion sur le dossier. Celui-ci quitte la séance avant la mise au vote des questions.

Question posée 1

La similarité entre le générique et la référence (produit fini non reconstitué) est-elle démontrée ?

Votes

Nombre de votants sur nombre global	13/13
Nombre d'avis favorables	13
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que la similarité entre le générique et la référence (produit fini non reconstitué) est démontrée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Le procédé de fabrication du produit fini (substance active stérile, mélange avec l'excipient et répartition aseptique) est-il maîtrisé ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13/13
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		1
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que le procédé de fabrication du produit fini (substance active stérile, mélange avec l'excipient et répartition aseptique) est maîtrisé.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre s'abstient.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

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 ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13/13
Nombre d'avis favorables		1
Nombre d'avis défavorables		8
Nombre d'abstention		4
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la durée de conservation proposée pour la solution après reconstitution de la poudre dans l'eau n'est pas acceptable au vu des résultats présentés.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre estime que la durée de conservation proposée pour la solution après reconstitution de la poudre dans l'eau est acceptable. 4 membres s'abstiennent.	
Proposition d'action :	Par DP5	Échéance
	La durée de conservation après reconstitution est à revoir après une vérification des données fournies par le laboratoire et de la cohérence entre la partie développement et la partie stabilité.	

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	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	☐
Dossiers Produits – Substances (National)	☒
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie ☐	Sortie ☐	Sortie ☐
					Absent ☐	Absent ☐	Absent ☐
					Présent ☐	Présent ☐	Présent ☐
					DPI actualisée en séance ☐		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques <Arguments : champ texte>		☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <Arguments : champ texte>		☒
Caractère innovant du dossier <Arguments : champ texte>		☐
Impact majeur de santé publique <Arguments : champ texte>		☐

Références documentaires

Extraits du dossier initial (QOS et Clinical overview)

Réponse à projet de rejet

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.

Un expert ponctuel est auditionné pour la partie biopharmaceutique du dossier.

Après une présentation des arguments apportés par le laboratoire pour justifier l'élargissement de l'intervalle de référence du Cmin, l'expert ponctuel indique que les arguments présentés par la firme ne permettent pas d'accepter que l'IC à 90% du Cmin ne se situe pas au sein de l'intervalle de référence (80-125%). Les règles d'acceptabilité doivent être appliquées.

En effet, concernant les arguments du laboratoire pour justifier que le Cmin est moins important que les autres paramètres pharmacocinétiques, l'expert ponctuel souligne que même si la corrélation entre les concentrations et les effets thérapeutiques est difficile à démontrer, cela ne signifie pas qu'elle n'existe pas.

De plus, il n'existe aucun argument solide permettant de s'écarter de la guideline sur les formes à libération modifiée.

Par ailleurs, le laboratoire indique notamment que les valeurs moyennes du Cmin sont de 129 ng/ml et de 106 ng/ml et les juge comparables, toutefois l'expert ponctuel note que l'étude statistique ne permet pas de démontrer qu'ils sont équivalents. Le laboratoire indique également que la valeur du Cmin légèrement supérieure pour le test ne remet pas en cause l'évaluation de la bioéquivalence et donc de l'équivalence thérapeutique. Il note que la sortie de l'IC est très probablement un « artéfact » due à la forte variabilité et apparaît négligeable d'un point de vue thérapeutique. L'expert ponctuel estime que ce résultat remet en cause la bioéquivalence. La forte variabilité n'est pas un « artéfact » mais un problème classique prévu dans la Guideline avec possibilité d'écarter les bornes de l'intervalle de confiance. Encore aurait-il fallu que le protocole soit en replicate pour mesurer la variabilité intra-individuelle et non que cette variabilité soit calculée a posteriori à partir de l'analyse de variance.

Un membre indique qu'il partage l'opinion de l'expert ponctuel. Il ajoute que dans les données des évaluations d'autres dossiers génériques quétiapine au niveau européen, les Cmin étaient compris dans l'intervalle de référence (80-125%). Il ajoute que dans l'ancienne guideline à laquelle le laboratoire a dû faire référence vu l'ancienneté de l'étude, il est bien précisé que concernant les Cmin et les autres paramètres, on applique les mêmes procédures et règles statistiques que les formes à libération immédiate et que tout élargissement d'un des paramètres doit être expliqué préalablement à l'étude et justifié sur des arguments cliniques, ce qui n'a pas été fait.

Le secrétaire de séance remercie l'expert externe ponctuel auditionné pour sa participation à la discussion sur le dossier. Celui-ci quitte la séance avant la mise au vote des questions.

Question posée	Les arguments du laboratoire concernant l'élargissement de l'intervalle de référence du Cmin sont- ils acceptables ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		13
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que les arguments du laboratoire concernant l'élargissement de l'intervalle de référence du Cmin ne sont pas acceptables.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	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
Dossier thématique	☐
Dossiers Produits – Substances (National)	☒
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie ☐	Sortie ☐	Sortie ☐
					Absent ☐	Absent ☐	Absent ☐
					Présent ☐	Présent ☐	Présent ☐
					DPI actualisée en séance ☐		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<Arguments : champ texte>	☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<Arguments : champ texte>	☒
Caractère innovant du dossier	<Arguments : champ texte>	☐
Impact majeur de santé publique	<Arguments : champ texte>	☐

Références documentaires

Extrait du Module 2 (QOS – 2.5 – 2.7)

Module 3.2.P.2

Réponse à la mesure d'instruction

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

JASMINE 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 (EMA/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.

Un expert ponctuel est auditionné pour la partie biopharmaceutique du dossier.

Après une présentation des arguments apportés par le laboratoire pour justifier l'absence d'ISR, l'expert ponctuel indique que 2 des 5 conditions présentées dans la Q&A relative aux ISR (question 13) et permettant de justifier l'absence d'ISR ne sont pas remplies. Pour la drospirénone, aucun autre ISR obtenu avec cette substance active sur le même site d'analyse n'a été versé. De plus, concernant les données de réanalyse, le laboratoire indique qu'aucune donnée ne peut être fournie car les valeurs qui auraient pu être reanalysées ont été reportées dans les rapports comme « valeur non rapportable », cette argumentation n'est pas jugée acceptable par l'ensemble des membres. Or l'absence d'ISR ne peut être acceptée que si tous les critères répertoriés dans la Q&A relative aux ISR (question 13) sont remplis, ce qui n'est pas le cas.

Un résumé des éléments de réponse apportés par le laboratoire sur le plan galénique est présenté. Un membre indique que le nouveau développement pharmaceutique plus détaillé n'est pas rationnel. Aucune justification des nombreux changements apportés lors du développement, soit au niveau de la formulation, soit au niveau du procédé n'est versée. Le choix qualitatif et quantitatif des excipients, notamment du polysorbate qui n'est pas présent dans la référence, ainsi que le protocole de fabrication ne sont pas expliqués. Les profils de dissolution versés sont jugés similaires par le demandeur sans que cela soit démontré, de même lors de l'étude du changement de fournisseur d'Ethinylestradiol avec changement de procédé (tamisage du granulé).

Il est également fait remarquer que les compositions qualitatives des 2 spécialités génériques sont différentes mais ces différences ne sont pas justifiées.

Le secrétaire de séance remercie l'expert externe ponctuel auditionné pour sa participation à la discussion sur le dossier. Celui-ci quitte la séance avant la mise au vote des questions.

Question posée 1	La justification de l'absence des ISR est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		1
Avis relatif à la question posée		

<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la justification de l'absence des ISR apportée par le laboratoire n'est pas acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre s'abstient.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Le nouveau développement pharmaceutique est-il suffisant ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré n'était pas présent lors la mise au vote de la question.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que le nouveau développement pharmaceutique n'est pas suffisant.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	SERTRALINE ARROW LAB 25 mg, gélule SERTRALINE ARROW LAB 50 mg, gélule
Dossier thématique	☐
Dossiers Produits – Substances (National)	☒
Dossiers Produits – Substances (Europe)	☐
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
Bernadou, Jean		IP-AC	Type 1	1/07/2010-30/08/2012	Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐ DPI actualisée en séance ☐	Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☒	Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐
Fessi Hatem		IP-AC/ IP-RE	Type 1	1/04/2010-30/04/2012	Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐ DPI actualisée en séance ☐	Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☒	Sortie ☐ Absent ☐ Présent ☐

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<Arguments : champ texte>	☐
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<Arguments : champ texte>	☒
Caractère innovant du dossier	<Arguments : champ texte>	☐
Impact majeur de santé publique	<Arguments : champ texte>	☐

Références documentaires

Extrait du Module 2 (QOS et Clinical overview)

Module 3.2.P.2

Module 3.2.P.3

Module 3.2.P.5

Module 5

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.

Un résumé des points clés du dossier sur le plan analytique, galénique et biopharmaceutique est présenté.

Une discussion a lieu concernant l'étude de bioéquivalence versée sur le dosage 50 mg. Il est noté des informations contradictoires dans le dossier concernant la taille du lot de bioéquivalence, dans certaines parties du dossier il est fait état d'une taille très inférieure à 100 000 unités. Il ne peut donc être statué sur l'acceptation de la taille de ce lot de bioéquivalence. La justification à l'absence de redosage des échantillons (Incurred Samples Reanalysis ISR) est débattue. Un évaluateur de l'ANSM estime que la justification versée est acceptable.

Un membre précise que lorsque l'on regarde le métabolisme de la sertraline, il y a peu de risque de retroconversion. Le secrétaire de séance rappelle la position prise sur le dossier discuté précédemment et souligne qu'aucun autre ISR obtenu avec cette substance active sur le même site d'analyse n'a été versé. Or, selon la Q&A relative aux ISR (question 13), l'absence d'ISR ne peut être acceptée que si tous les critères répertoriés sont remplis.

Un évaluateur de l'ANSM estime que l'ensemble des autres critères étant remplis (contrairement au dossier précédent pour lequel 2 critères n'étaient pas remplis), on n'est pas dans le même cas de figure. De plus, il cite le libellé de ce critère tel que mentionné dans le Q&A « other ISR data obtained in the same laboratory :

ISR data obtained for the same analyte from other studies carried out in the same laboratory and with the same analytical method may be used as supportive data to justify the lack of ISR.» et souligne l'utilisation du terme "may" laissant entendre que ce critère peut dans certains cas ne pas être rempli.

Suite à cette discussion, il a été décidé que la DP concernée solliciterait l'avis de l'inspection avant de prendre sa décision et qu'elle informerait les membres du GT de la décision prise lors du prochain GTE.

Il est également indiqué que les études de stabilité long-terme des échantillons de la sertraline ne couvrent pas la durée de stockage de 127 jours à -70°C. De plus, elles semblent avoir été effectuées avec du CPDA, un autre anticoagulant que celui utilisé pour les dosages (K-EDTA).

La demande d'exonération de la bioéquivalence pour le dosage 25mg est discutée. Un évaluateur de l'ANSM précise qu'aucune information sur la linéarité en dessous de 50 mg n'est versée au dossier et qu'en l'état le biowaiver n'est pas acceptable pour les gélules à 25 mg.

Un membre indique que les dissolutions comparatives versées à l'appui de la demande de biowaiver n'ont été réalisées qu'à un seul pH (4.5).

La partie pharmaceutique du dossier est discutée.

Concernant la forme polymorphique (polymorphe I), il est notamment indiqué que le laboratoire n'apporte pas la preuve de la stabilité de la forme morphique dans le produit fini, la reconversion d'une forme à l'autre dans le produit fini n'est pas discutée, la forme cristalline n'est pas contrôlée ni à libération ni à péremption du produit fini.

Un membre indique que la spécification granulométrique D10 est manquante, or les essais de dissolution réalisés avec des lots de granulométries différentes ont montré des différences.

Il est également noté que le choix du milieu de dissolution n'est pas argumenté, le pH 4.5 retenu en développement galénique et pour la bioéquivalence n'est pas discriminant.

La fabrication du produit fini a lieu sur un site en Inde. Il est notamment indiqué que les holding times ne sont pas justifiés par les résultats et que les résultats de la validation du procédé de fabrication n'ont été versés que pour 2 lots de chaque dosage et sur la plus petite taille industrielle revendiquée (lots de 2004-2005).

Question posée 1

La taille du lot de bioéquivalence est-elle acceptable ?

Votes

Nombre de votants sur nombre global	
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

Avis relatif à la question posée	Compte tenu des discordances dans le dossier concernant la taille du lot de bioéquivalence, il n'est pas possible, à ce stade de répondre à la question posée.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	L'absence d'ISR est-elle correctement justifiée ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13/13
Nombre d'avis favorables		13
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité les membres présents estiment que l'absence d'ISR est correctement justifiée sous réserve de l'avis de l'inspection concernant l'absence d'autres ISR obtenus sur le même site d'analyse.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 3	La stabilité des échantillons plasmatiques conservés à -70°C est-elle bien démontrée ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		13
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité les membres présents estiment que la stabilité des échantillons plasmatiques n'est pas correctement démontrée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 4	Peut-on conclure à la bioéquivalence entre les deux spécialités dosées à 50 mg ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		1

Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que l'on ne peut pas conclure à la bioéquivalence entre le générique et la référence dosées à 50 mg.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre s'abstient.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 5	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 ?	
-------------------------	---	--

Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		13
Nombre d'abstention		0

Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité les membres présents estiment que la demande d'exonération de l'étude de bioéquivalence pour le dosage 25 mg n'est pas acceptable, en l'absence de profils de dissolution comparatifs sur plusieurs pH et en l'absence d'information quant à la linéarité de la cinétique de la sertraline entre 25mg et 50mg	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 6	Le développement pharmaceutique est-il suffisant, notamment sur le choix de la forme polymorphique et la discriminance de l'essai de dissolution ?	
-------------------------	--	--

Votes		
Nombre de votants sur nombre global		11/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		10
Nombre d'abstention		1

Jérôme Barré et Hatem Fessi n'étaient pas présents lors la mise au vote de la question.

Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que le développement pharmaceutique est insuffisant, notamment du fait de l'absence de preuve de la stabilité de la forme morphique dans le produit fini et la non-discriminance de la méthode de dissolution.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre s'abstient.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 7	La validation du procédé de fabrication est-elle satisfaisante ?	
-------------------------	--	--

Votes		
Nombre de votants sur nombre global		11/13
Nombre d'avis favorables		2

Nombre d'avis défavorables	9
Nombre d'abstention	0
Jérôme Barré et Hatem Fessi n'étaient pas présents lors la mise au vote de la question.	
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la validation du procédé de fabrication n'est pas satisfaisante. Le procédé de fabrication devra être validé sur un 3 ^{ème} lot de taille industrielle, selon le protocole fourni.
<i>Avis minoritaires</i>	2 membres estiment que la validation du procédé de fabrication est satisfaisante.
Proposition d'action :	Par
	Échéance