

Numero unique de document : GT202014013

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**

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

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Véronique ANDRIEU	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusée	
Jerôme BARRÉ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean BERNADOU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Odile CHAMBIN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusée	
Corinne DELAURENT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Huguette FABRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusée	
Hatem FESSI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne GAYOT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusée	
Danièle GONCALVES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alain GRAFTIEAUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bruno LACARELLE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cécile LAUGEL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ludovic LECOINTRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Solange MICHAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean OUSTRIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pascal WEHRLE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Denis WOUESSIDJEWE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Martine ZUBER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antoine SAWAYA	Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Véronique DEFFARGES	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dominique MASSET	Chef de pole	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Maryam MEHMANDOUST	Référent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lama SARGI	Evaluateur scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Rihda BELAIBA	Référent scientifique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Hafedh MAROUANI	Evaluateur scientifique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Yseult Brun	Evaluateur scientifique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Gaëlle LOUIN	Chef de pole	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Corinne KIGER	Chef de pole	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Olivier LEBLAYE	Inspecteur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eva CAPON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Héloïse PHAM	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie GERMINET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : mentionner pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication Mentionner Oui non	Liens DPI Mentionner Oui non
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour				
1.2	Adoption du CR du GT 202013-04 du 28/11/2013		Pour adoption		
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Retour du QWP	MME	Pour information		
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	AMOXICLAV ADULTES	ECA	Pour discussion		Non
3.2	AMOXICLAV NOURRISSONS AMOXICLAV ENFANTS	ECA	Pour discussion		Non
3.3	NAPROXENE SODIQUE MYLAN	SGE/HPH	Pour discussion		Oui
3.4	FENTANYL NIALEX	ECA	Pour discussion		Non
3.5	CARVEDILOL AUROBINDO	ECA	Pour discussion		Non
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
4.1	<nom>				
...					
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

### 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 deux 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'au vote.

De même, 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'intérêt doit être actualisée dès l'existence d'un nouveau lien d'intérêt 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'intérêt des membres de ce groupe est mis à disposition et consultable pendant cette séance.

Il rappelle que le prochain groupe de travail aura lieu le 27 mars 2014.

### Déroulement de la séance

#### Adoption du CR du GT 202013-04 du 28/11/2013

Le secrétaire de séance procède à l'approbation du Compte rendu de séance du GT 202013-04 du 28 novembre 2013, 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

<b>Nom du dossier &lt; nom&gt;</b>	<b>AMOXICLAV 500 mg/62,5 mg ADULTES, comprimé pelliculé (rapport amoxicilline/acide clavulanique:8/1)</b> DSM SINOCHEM PHARMACEUTICALS NETHERLANDS
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NL 50945
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	14h15-15h

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 <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

## Références documentaires

relevé d'avis du GTMG 207 du 16 février 2012

Rapports experts cinétiens

Réponses du laboratoire au projet de rejet – avril 2013 (module 1 + module 2.5)

Module 2.5 dossier Avril 2011

## 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 présenté. 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.**

*Un évaluateur ANSM rappelle que le protocole présenté prévoyait le traitement de 64 sujets avec une analyse intermédiaire statistique des 44 premiers sujets : si la bioéquivalence est démontrée, l'analyse statistique est arrêtée, si la bioéquivalence n'est pas démontrée, on calcule l'effectif supplémentaire nécessaire et on dose le nombre de sujets correspondant jusqu'à concurrence de 64 sujets. Il est simplement fait état des 44 premiers sujets sans plus de précisions alors que tous les sujets (64) ont été inclus dans l'étude et ont reçu le traitement.*

*Corinne Kiger fait remarquer que l'analyse intermédiaire a bien été prévue dans le protocole mais les sujets faisant l'objet de l'analyse intermédiaire n'ont pas été prévus dans le protocole. On ne peut exclure un biais éventuel si un choix a été fait sur ces sujets. Seule une inspection permettrait de le vérifier.*

*Toutefois, il est précisé que si le principe de cette étude n'est pas jugée recevable, il n'y a pas lieu de diligenter une inspection.*

*L'étude a été réalisée en 2001 en Afrique du Sud, le dossier d'AMM a été déposé en décembre 2011, après la date d'entrée en vigueur de la révision du « GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE ».*

*Le secrétaire de séance rappelle que c'est la date de dépôt du dossier (décembre 2011) qui doit être prise en considération et non la date de réalisation de l'étude de bioéquivalence (2001).*

*Jérôme Barré indique que le guideline inclut un paragraphe concernant les études de bioéquivalence en 2 étapes ; celles-ci doivent être réalisées de la façon suivante : un 1<sup>er</sup> groupe de sujets est inclus dans une première étape et les prélèvements sont soumis à une analyse intermédiaire. En fonction des résultats et de la puissance statistique nécessaire pour démontrer la bioéquivalence, l'étude peut être complétée par l'inclusion d'un 2<sup>ème</sup> effectif. La 2<sup>ème</sup> inclusion doit se faire à la suite de la 1<sup>ère</sup>. Ce qui n'est pas le cas ici.*

*Le texte précise également que quand la totalité des sujets ont reçu le médicament, la totalité des sujets doit être prise en compte.*

*Un évaluateur ANSM* indique que selon lui, la question ne se pose pas en termes de bioéquivalence démontrée (si la bioéquivalence a été démontrée sur 44 sujets, elle le sera sur les 64) mais en termes d'éthique car dans cette étude, on a administré le médicament à une vingtaine de personnes pour rien.

Alain Graftieux fait remarquer que le protocole prévoyait cette possibilité et que ce protocole a été jugé recevable par le comité d'éthique (comité d'éthique d'Afrique du Sud). Dans quelle mesure pouvons-nous refuser cette étude ?

*Un évaluateur ANSM* informe que si des études sont réalisées selon des normes éthiques de certains pays moins strictes que les normes européennes, on ne doit pas accepter ces études, les normes éthiques devant être au moins équivalentes aux nôtres.

Jean Oustrin fait remarquer que si l'on refuse l'étude de bioéquivalence versée, le laboratoire devra refaire une étude de bioéquivalence avec des volontaires sains, cela serait-il plus éthique que de refuser cette étude ?

*Un évaluateur ANSM* indique que l'étude date de 2001, et que compte tenu du nombre de génériques présents sur le marché pour ce médicament, il est peut probable qu'une nouvelle étude soit réalisée. De plus, si l'on prend le dossier dans son ensemble, de nombreux problèmes bloquants ont été identifiés, notamment le lot de bioéquivalence a été fabriqué sur un site de fabrication autre que celui revendiqué pour le produit fini avec une substance active provenant d'un producteur qui n'est plus revendiqué.

<b>Question posée</b>	Peut-on accepter les résultats de l'étude de bioéquivalence malgré l'absence d'analyse statistique de tous les sujets inclus dans l'étude?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		11
Nombre d'abstention		1
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents jugent que l'on ne peut pas accepter les résultats de l'étude de bioéquivalence en l'absence d'analyse statistique de tous les sujets inclus dans l'étude. Les membres estiment qu'il faut suivre le niveau réglementaire exigé aujourd'hui. Le dossier ayant été déposé en décembre 2011 postérieurement à la date de mise en application de la révision du guideline sur la bioéquivalence (août 2010), l'étude de bioéquivalence déposée n'est pas acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre du GT s'abstient.	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b> < nom >	<b>AMOXICLAV 100 mg/12,5 mg par ml NOURRISSONS, poudre pour suspension buvable en flacon (rapport amoxicilline/acide clavulanique:8/1)</b> <b>AMOXICLAV 100 mg/12,5 mg par ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable en flacon (rapport amoxicilline/acide clavulanique:8/1)</b> DSM SINOCHEM PHARMACEUTICALS NETHERLANDS
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NL 50937-NL 50941
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	14h30-14h50

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b>	<b>Si niveau 1</b>	<b>Si niveau 2</b>
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

<b>Critères de passage</b>	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

### Références documentaires

relevé d'avis du GTMG 207 du 16 février 2012

Rapports experts cinéticiens

Réponses du laboratoire au projet de rejet – février 2013

Module 2.5 dossier Décembre 2011

Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population (Eudralex volume 10 Chapitre V)

Guideline on the investigation of bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98/Rev 01

## 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.

Un évaluateur ANSM indique que toutes les réglementations européennes interdisent ce type d'étude chez les enfants car jugées non éthiques, d'autant plus qu'elles sont sans bénéfice direct pour les volontaires engagés. Dans le cas des substances actives ayant des pharmacocinétiques totalement différentes entre adultes et jeunes enfants (par exemple un mécanisme d'absorption différent), l'inclusion de sujets mineurs pourrait éventuellement être justifiée, ce qui n'est pas le cas ici.

Par ailleurs, il précise que dans les différentes versions successives de la « GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE » (versions 1991 2000 2010), il a toujours été noté que les sujets devaient avoir plus de 18 ans : 18-55 pour les 2 premières versions, plus de 18 ans dans la dernière version.

Il informe également que ce type d'étude en France pourrait valoir à ces auteurs 45 mille euros d'amende et 3 ans de prison, même si le protocole a été accepté par un comité d'éthique d'un pays tiers.

<b>Question posée</b>	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 ?
<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	12
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	12
Nombre d'abstention	0

<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité des membres présents, l'étude de bioéquivalence présentée ne peut être acceptée. En Europe, pour des raisons éthiques, les études de bioéquivalence devant être réalisées chez l'adulte, on ne peut accepter les résultats d'une étude faisant appel de façon non justifiée à des volontaires sains mineurs.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier &lt; nom &gt;</b>	<b>NAPROXENE SODIQUE MYLAN (ex-NAPROSODIQUE) 550 mg, comprimé pelliculé sécable / MYLAN SAS (ex-DISPHAR INTERNATIONAL BV)</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NL 42435
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	15h15-15h30

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
Andrieu Véronique		IP-RE. Travaux scientifique produit	Type 1	2009	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input checked="" type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Fessi Hatem		IP-RE. Travaux scientifique produit	Type 1	2009	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

## Références documentaires

Relevé d'avis du GTMG 215 du 15 novembre 2012

Document de réponse au projet de rejet

Guideline on bioanalytical method validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009)

## Présentation de la problématique

**Le laboratoire a déposé en mai 2012 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 (EMEA/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.**

Jérôme Barré fait remarquer que le laboratoire a essayé de répondre correctement à la question posée en tenant compte des recommandations émises par le PKWP (point 13 du « Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party ») suite à la mise en application de la Guideline sur la validation des méthodes analytiques.

Le laboratoire a analysé des données de littérature sur le métabolisme et les concentrations sanguines et plasmatiques du naproxène et de ses métabolites. Toutefois, les articles versés sont anciens, le plus récent datant de 1993. Ces articles font appel à des méthodes analytiques qui datent. Le naproxène est un médicament qui est éliminé dans les urines essentiellement sous forme glucuroconjuguée, une fraction du naproxène dans le sang est oxydée puis glucuroconjuguée mais aucune donnée concernant la concentration sanguine de ce glucuroconjugué n'est fournie. Le laboratoire se base uniquement sur des données anciennes de la littérature.

En absence d'analyse en ISR du glucuroconjugué, on ne peut pas mettre en évidence une éventuelle hydrolyse de ce glucuroconjugué qui régénérerait du naproxène. La question de la rétroconversion du glucuroconjugué en naproxène n'a pas été abordée dans la validation de la méthode, il y a donc un doute qui persiste.

*Un évaluateur ANSM* précise que les 4 publications auxquelles le laboratoire fait référence proviennent de la même équipe et utilisent toutes la même méthode de dosage. Le glucuroconjugué n'a pas été détecté dans le plasma, cependant la limite de quantification ou de détection du glucuroconjugué du naproxène dans le plasma de la méthode n'est pas précisée, contrairement à la limite de quantification du naproxène inchangé dans le plasma et la quantification du naproxène et des différents métabolites dans les urines. Il est donc difficile de savoir si le laboratoire pourrait réellement détecter et quantifier les conjugués et avec quelle limite de détection ou de quantification.

Alain Graftieux souhaite savoir si le glucuroconjugué a été dosé dans le dossier princeps.

Jérôme Barré répond qu'il n'a probablement pas été dosé car le princeps est ancien et il n'existait pas à l'époque de méthodes capables de mettre en évidence correctement les glucuroconjugués.

Le secrétaire de séance indique qu'il ne s'agit pas du même contexte. En effet, des études cliniques complètes ont démontré l'efficacité et la sécurité du princeps dans les conditions d'utilisation revendiquées. Dans le cas du générique, la preuve de sa sécurité et de son efficacité repose sur la démonstration de sa bioéquivalence versus le

princeps, d'où l'importance de baser cette démonstration sur des méthodes bioanalytiques performantes et validées. Jérôme Barré précise que la bioéquivalence doit être démontrée sur la base de la concentration en naproxène. Ici on ne sait pas si les concentrations en naproxène résultent uniquement de l'administration initiale du médicament ou si elles résultent à la fois de l'administration du médicament + d'une rétroconversion du métabolite

Un évaluateur ANSM indique que le Guideline demande que la bioéquivalence soit testée sur la molécule mère car elle est plus sensible que les métabolites pour repérer une différence entre les 2 formulations. Doser la molécule mère plus une partie des métabolites peut fausser la conclusion de l'étude de bioéquivalence.

<b>Question posée</b>	L'argumentaire du laboratoire pour justifier l'absence de validation de l'effet matrice et l'absence d'ISR est-il acceptable ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		10
Nombre d'abstention		2
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres du groupe juge que les argumentaires du laboratoire pour justifier l'absence de validation de l'effet matrice et l'absence d'ISR ne sont pas acceptables pour les raisons ci-dessus mentionnées.	
<i>Avis minoritaires</i>	Deux membres du GT s'abstiennent.	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier &lt; nom &gt;</b>	<b>FENTANYL NIALEX 12 microgrammes/heure, dispositif transdermique / MEDIPHA SANTE</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NL 42098
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	15h30-16h15

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 <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

<b>Critères de passage</b>		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

<b>Références documentaires</b>
NOTE FOR GUIDANCE ON MODIFIED RELEASE ORAL AND TRANSDERMAL DOSAGE FORMS (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1).
Relevé d'avis du GTMG 211 du 7 juin 2012
Réponses au Projet de rejet
Rapport expert cinéticien sur les réponses

**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"

Concernant la question relative aux résultats de la réanalyse des échantillons (ISR) et de la stabilité de ces échantillons, Jérôme Barré indique que le laboratoire n'a pas tenu compte dans sa réponse du document « Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party ». Il n'a donné aucun véritable argumentaire concernant l'absence de résultats de réanalyse des échantillons. Il s'est contenté de rappeler les validations effectuées sur sa méthode bioanalytique.

Concernant la question relative à la tolérance locale, le secrétaire de séance présente rapidement le contexte et les arguments versés par le laboratoire. Il précise que le demandeur d'AMM insiste sur le fait que les effets secondaires, même s'ils sont plus fréquents avec son produit, sont des irritations mineures compte tenu de leur score (<1) et met en avant une absence d'effets secondaires majeurs (score 7) pour son produit contrairement au produit de référence pour lequel l'étude a montré un peu plus de cas majeurs observés dont un cas de score 7.

Le laboratoire base son argumentaire sur les préconisations de la guideline sur les dispositifs transdermiques "Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms" qui indique notamment « *a generic transdermal product should demonstrate the same or less degree of local irritation than the reference. This means that minor differences in tolerability are accepted in case of a low degree of local irritation.* »

Il se base également sur un avis donné par le CHMP lors d'un arbitrage relatif à un dispositif transdermique de fentanyl pour lequel le CHMP a émis un avis favorable.

Le secrétaire de séance indique que l'arbitrage concernait un dossier non déposé en France. L'agence s'est renseignée sur le médicament ayant fait l'objet de l'arbitrage, il s'avère que les 2 médicaments ont la même formulation, la même étude de bioéquivalence et les mêmes données de tolérance, la seule différence étant le site de fabrication du produit fini.

Hatem Fessi fait remarquer que la composition de la solution adhésive est probablement différente de celle du médicament de référence.

Jean Bernadou fait un commentaire sur un problème de qualité concernant l'analyse des polymères adhésifs, les réponses apportées par le laboratoire concernant ces points ne sont pas satisfaisantes. Il se demande si le problème de tolérance ne pourrait pas être dû aux polymères adhésifs.

Jérôme Barré fait remarquer que l'étude a été réalisée sur un effectif de 36 personnes. Si l'effectif était plus élevé, les résultats pourraient être différents. Pour les autres dispositifs transdermiques de fentanyl, il y avait des études de tolérance sur des effectifs plus élevés.

Il précise que l'effectif de 36 sujets a été validé pour l'étude de bioéquivalence ; à l'occasion de ces études de bioéquivalence, il est de pratique courante d'associer des études de tolérance mais on a souvent des problématiques sur les conclusions à tirer de ces études compte tenu des effectifs trop faibles.

La réponse est moins précise, moins mesurable pour la tolérance que pour une mesure de concentration plasmatique.

Le secrétaire de séance fait remarquer que l'un des points soulevés par un Etat Membre lors de l'arbitrage européen était le nombre de sujets inclus dans l'étude jugé insuffisant pour permettre une comparaison fiable de la tolérance locale. Il rajoute que le CHMP a toutefois accepté l'étude sur la base des arguments du laboratoire. Le CHMP a notamment considéré que sur le plan éthique, il était raisonnable de ne pas refaire une étude de tolérance avec du fentanyl, qui pour rappel est un opioïde.

Le secrétaire de séance précise que même si le CHMP a accepté un produit quasi identique, ceci ne devra pas empêcher les membres du groupe de travail de s'exprimer sur le sujet et d'avoir leur propre opinion.

Danièle Goncalves fait remarquer que dans la mesure où l'étude de bioéquivalence ne paraît pas acceptable pour les raisons bioanalytiques évoquées, il semble cohérent de ne pas accepter l'étude de tolérance qui fait partie intégrante de l'étude de bioéquivalence.

<b>Question posée 1</b>	Les arguments fournis par le laboratoire sur l'absence de résultats de réanalyse des échantillons sont-ils acceptables ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	<p>A l'unanimité des membres présents, les arguments fournis par le laboratoire sur l'absence de résultats de réanalyse des échantillons sont jugés non acceptables.</p> <p>Le laboratoire n'a pas tenu compte dans sa réponse du « Questions &amp; Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party ». Il n'a donné aucun véritable argumentaire concernant l'absence de résultats de réanalyse des échantillons.</p>	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 2</b>	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 ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12
Nombre d'avis favorables		8
Nombre d'avis défavorables		1
Nombre d'abstention		3
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	<p>La majorité des membres du groupe considèrent que les arguments et données fournis par le laboratoire permettent de conclure à la similarité de la tolérance locale des dispositifs transdermiques entre le générique et la référence.</p> <p>L'avis du CHMP concernant l'arbitrage européen d'un générique de fentanyl a été suivi pour ce générique de fentanyl pour les raisons exposées ci-dessus, malgré un effectif jugé toutefois insuffisant pour comparer une tolérance locale entre 2 produits.</p>	
<i>Avis minoritaires</i>	<p><i>Un membre du GT</i> juge que l'on ne peut accepter les arguments fournis par le laboratoire concernant la similarité de la tolérance locale des dispositifs transdermiques entre le générique et la référence</p> <p>L'étude de bioéquivalence ayant été jugée non recevable pour des raisons bioanalytiques et l'étude de tolérance faisant partie de l'étude de bioéquivalence, on ne peut dissocier les conclusions de ces deux études. De plus, l'échantillonnage est insuffisant pour pouvoir comparer la tolérance locale entre la référence et le générique, le test de tolérance est un test subjectif sans valeurs chiffrées.</p> <p><i>Trois membres du GT</i> s'abstiennent.</p>	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

## Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom>	CARVEDIOL AUROBINDO 3,125 mg, comprimé pelliculé CARVEDIOL AUROBINDO 6,25 mg, comprimé pelliculé sécable CARVEDIOL AUROBINDO 12,5 mg, comprimé pelliculé sécable CARVEDIOL AUROBINDO 25 mg, comprimé pelliculé sécable AUROBINDO PHARMA France
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NL 42107-NL 42108- NL 42109-NL 42110
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	16h15-17h00

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 <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

### Références documentaires

Rapport expert cinéticien

Modules 3.2.P.1 Description and composition of the drug product et 3.2.P.2 Pharmaceutical development

QOS-Module 2.3.P

Module 2.5 Clinical overview

## 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.

Martine Zuber commente les données relatives aux essais de dissolution versés dans le dossier.

Les essais de dissolution réalisés à pH 1.2 et 4.5, montrent une dissolution très rapide à ces 2 pH. La solubilité de la substance active chute fortement au delà de pH 4.5. Le laboratoire indique que le produit est insoluble à pH 6.8 mais aucune tentative d'essai n'a été réalisée à ce pH.

Les essais comparatifs de dissolution ont été réalisés versus la référence pour tous les dosages mais pas à pH 6.8.

Hatem Fessi fait remarquer que dans d'autres dossiers avec des produits insolubles à un des pH exigés, des études de dissolution comparatives ont été réalisées à tous les pH même avec une solubilité proche de zéro.

Pour ce produit, quand on regarde les solubilités, les 3 plus faibles dosages sont dans des conditions sink à pH 6.8 contrairement au 25mg. Si on regarde la solubilité de la dose, on voit également que les 3 plus faibles dosages sont considérés comme solubles aux différents pH contrairement au 25 mg qui est insoluble. La substance active peut donc être considérée comme soluble selon la classification BCS sauf pour le dosage 25 mg.

Pour les dosages faibles les conditions « sink » étant réunies, on aurait pu avoir une cinétique correcte à pH 6.8 Par ailleurs, il est fait remarquer que les conditions « sink » n'étaient pas atteintes pour le dosage 25 mg avec un volume standard de dilution mais si le volume de dilution est doublé, les conditions « sink » avec le dosage 25mg pourraient être atteintes.

Jean Bernadou fait remarquer que le produit étant soluble à pH acide et à pH4.5 quel que soit le dosage, le comprimé dans l'organisme sera complètement dissous avant de franchir le pyllore et d'être exposé à des pH alcalins, donc est-ce vraiment important de tester la dissolution à pH 6.8 ?

Hatem Fessi fait remarquer que rien ne permet de s'assurer qu'à pH6.8 il n'y aura pas reprecipitation.

Jérôme Barré pense que dans ce cas, la reprecipitation aura lieu aussi avec la référence.

Denis Wouessidjewe fait remarquer qu'il y a du polysorbate 80 dans l'enrobage du générique contrairement au princeps. Il indique également que des publications ont montré qu'un enrobage avec du polysorbate 80 permettait une dissolution en milieu alcalin (donc pH 6.8).

Martine Zuber note qu'une dissolution comparative à pH6.8 aurait peut-être permis de mettre en évidence des différences entre les 2 spécialités. Elle indique également que l'utilisation du polysorbate 80 dans la formule n'est pas justifiée.

Le secrétaire de séance fait un rappel des exigences concernant les études de dissolution comparatives à réaliser dans le cadre des demandes d'exonération d'étude de bioéquivalence. Il mentionne l'arbre de décision qui va être publié prochainement dans un « Question and Answer », cet arbre de décision reflète ce qui est indiqué dans la guideline.

Un évaluateur ANSM rappelle qu'il est noté dans la guideline que la dissolution in vitro peut différer entre les différents dosages, toutefois la comparaison avec le dosage correspondant du médicament de référence doit alors confirmer que cette observation est liée à la substance et non à la formulation. Le cas est prévu, le laboratoire doit réaliser une dissolution comparative à pH 6.8.

<b>Question posée 1</b>	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 ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité des membres présents, l'argumentaire du laboratoire sur la faible dissolution de la substance active à pH 6.8 pour justifier l'absence d'étude de dissolution comparative à ce pH n'est pas jugé acceptable dans le cadre d'une demande d'exonération de la bioéquivalence.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
<b>Question posée 2</b>	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) ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité des membres présents, la démonstration de la similarité de la dissolution à pH 6.8 doit être apportée obligatoirement par le calcul de f2 ou tout autre test statistique équivalent.  En effet, dans l'appendix I de la guideline sur la bioéquivalence, il est bien indiqué que lorsque le test f2 n'est pas adéquat, la similarité doit être comparée en utilisant des méthodes modèles-dépendants ou modèles-indépendants.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 3</b>	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 ?
-------------------------	---

<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	11
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	11
Nombre d'abstention	0

**NB : Cécile Laugel a quitté la séance avant le vote de la question 3**

<b>Avis relatif à la question posée</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité des membres présents, en cas d'échec de cette démonstration par la réalisation du test f2 ou d'un autre test statistique, aucun autre essai comparatif pour justifier l'exonération de la bioéquivalence ne serait acceptable.  Si les résultats des études de dissolution comparative ne sont pas pertinents, on ne peut accepter l'exonération des études de bioéquivalence.
<i>Avis minoritaires</i>	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b> <span style="float: right;"><b>Échéance</b></span>

<b>Question posée 4</b>	Si oui à la question 3, quels sont les d'autres essais comparatifs à demander pour justifier l'exonération de la bioéquivalence ?  <b>Compte tenu de la réponse à la question 3, la question 4 n'est pas posée.</b>
-------------------------	---

#### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier &lt; nom&gt;</b>	<b>Retour du QWP</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	17h00-17h30

#### Présentation de la problématique

Un évaluateur ANSM présente un résumé des principales discussions qui ont eu lieu lors de la dernière réunion du « Quality Working Party » à l'Agence Européenne du Médicament.