

Numéro document * :	GT20201343
Date document * :	28/11/2013
N° Enregistrement Audio * :	GT20201344

GT20 Médicaments génériques et sur la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques				2013	4
Séance du * :	28/11/2013	de * :	14:00	à * :	18:00
en salle * :	A014				

Responsable du groupe de travail ou commission :	Direction :	DM-EVAL
	Pôle :	Pharmaceutique
	Personne en charge :	Antoine SAWAYA

	Noms des participants	Président / secrétaire	Présent	Absent / excusé	Copie	Rédacteur
	Véronique ANDRIEU			Excusée		
	Jerôme BARRE		X			
	Jean BERNADOU		X			
	Odile CHAMBIN			Excusée		
	Corinne DELAURENT			Absente		
	Huguette FABRE		X			
	Hatem FESSI		X			
	Anne GAYOT		X			
	Danièle GONCALVES		X			
	Alain GRAFTIEAUX		X			
	Bruno LACARELLE		X			
	Cécile LAUGEL		X			
	Ludovic LECOINTRE			Absent		
	Solange MICHAUD		X			
	Jean OUSTRIN		X			
	Pascal WEHRLE		X			
	Denis WOUESSI DJEWE			Excusé		
	Martine ZUBER		X			
	Antoine SAWAYA	X				
	Véronique DEFFARGES					X
	Maryam MEHMANDOUST		X			
	Lama SARGI		X			
	Rihda BELAIBA			X		
	Hafedh MAROUANI		X			
	Yseult Brun		X			
	Lotfi BOUDALI		X			
	Bénédicte HAY		X			
	Philippe VELLA		X			
	Cécile JACQUOT		X			
	Anne DUNAND		X			
	Francoise DEVAUX		X			
	Eva CAPON		X			

Programme de séance

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action	Avis EU nécessaire avant publication	Liens DPI
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption		*Sélec. val*
1.2	Adoption du CR de GT20 Médicaments génériques et sur la		Pour adoption		*Sélec. val*
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Comprimé à libération prolongée monolithique sécable	LSC	Pour discussion		*Sélec. val*
3.	Dossiers Produits - Substances (National)				
3.1	FLUIDIONE MYLAN 20 mg, comprimé quadriséable	CJA	Pour discussion		Oui
3.2	RABEPRAZOLE QUALIFARMA 10 mg et 20 mg,	ADU	Pour discussion		Non
3.3	TELMISARTAN/HCT INVENT FARMA	ECA	Pour discussion		Non
3.4	BETAHISTINE ZYDUS France 8 mg, comprimé	FDE	Pour discussion		Non
3.5	BETAHISTINE TEVA 8 mg, comprimé	FDE	Pour discussion		Non
3.6	TACROLIMUS ACCORD 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, gélule	FDE	Pour discussion		Non
4.	Dossiers Produits - Substances (Europe)				
4.1					
5.	Tour de table				

Déroulement de la séance

1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Oui
	<p>Commentaires :</p> <p>Après avoir accueilli l'ensemble des participants et vérifié que le quorum est atteint, le secrétaire de séance ouvre la séance.</p> <p>Il rappelle que la séance est enregistrée (enregistrement audio), conformément à la réglementation.</p> <p>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 pour les membres présents à ce groupe de travail. Seuls des liens d'intérêts mineurs (liens de type 1) ont été répertoriés pour deux des membres de ce GT pour l'un des dossiers à l'ordre du jour, ces liens ne sont pas susceptibles d'entraîner une situation de conflit d'intérêts et ces membres pourront participer aux débats sur le dossier concerné ainsi qu'au vote.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Il précise également 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.</p> <p>Il informe également les membres des dates retenues pour les prochains GT du premier semestre 2014 : 30 janvier, 27 mars, 22 mai et 10 juillet.</p>	
1.2	Adoption du CR de l'instance	Oui
	<p>Commentaires :</p> <p>Le secrétaire de séance procède à l'approbation du Compte rendu de séance du GT20201303 du 3 octobre 2013, ce compte rendu a été envoyé avec le programme de séance à tous les membres.</p> <p>Le compte rendu est adopté à l'unanimité sans modification.</p>	

Type de dossier : 3. dossier produits-substances (national)

Nom du dossier : FLUINDIONE MYLAN 20 mg, comprimé quadrisécable

Numéro de dossier NL : NL 43225

Firme concernée :	Mylan		
Nom de l'évaluateur :			
Horaire de passage :	De: 14h10	à : 15h10	

Liens d'intérêt							
Nom, Prénom	DPI > 1 an	Niveau du lien	Type de lien	Période	Traitement en séance		
					DPI > 1an *Sélec. val*	Si niveau 1 Absent	Si niveau 2 *Sélec. val*
Véronique Andrieu		Niveau 1	Travaux sc. produit (2.3.IP-RE)	1/03/2009 à 29/05/2009			
Hatem Fessi		Niveau 1	Travaux sc. produit (2.3.IP-RE)	févr-09		Présent	

Critère de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques :	Non
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire :	Oui
Caractère innovant du dossier :	Non
Impact majeur de santé publique :	Oui

Références documentaires
Module 3.2.P.2 Pharmaceutical Development
Module 2.3 QOS (substance active et produit fini)
Module 2.5 Clinical overview

Présentation de la problématique
<p>Le laboratoire Mylan demande pour sa spécialité 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 Previscan 20 mg, comprimé quadrisécable des laboratoires MERCK SANTE. Ce dossier fait partie des premières soumissions de génériques à base de fluindione.</p> <p>La fluindione est un anticoagulant antagoniste de la vitamine K qui présente une importante variabilité inter individuelle. La posologie est individuelle et nécessite une surveillance biologique. Or, l'interprétation statistique des résultats de bioéquivalence a été effectuée en utilisant les limites d'acceptation usuelle pour le Cmax et l'AUC.</p> <p>Le secrétaire de séance indique que concernant la sécurité d'emploi du Préviscan, seul médicament actuellement autorisé en France avec la substance active fluindione, de nombreuses hémorragies ont été rapportées au niveau de la base de pharmacovigilance. Suite à de nombreux</p>

substance active nominative), le nom de la substance active doit être rapporté au niveau de la boîte de pharmacopée afin de permettre à des patients victimes d'accidents déclarés aux erreurs médicamenteuses, l'ANSM a demandé au laboratoire du médicament princeps de modifier la couleur du comprimé (rouge brique), d'adopter un conditionnement en plaquette prédecoupée avec mention du nom du médicament derrière chaque alvéole. Ces mêmes exigences doivent également s'appliquer aux médicaments génériques. Lotfi Boudali indique qu'en France 80% des patients sous AVK sont traités avec PREVISCAN. Il précise que 60% des patients traités par ce médicament sont correctement équilibrés. La posologie est strictement individuelle et doit être ajustée en fonction des résultats de l'INR (International Normalized Ratio). Pour les cliniciens, ce médicament est considéré à marge thérapeutique étroite. Les variabilités inter et intra-individuelles, les nombreuses interactions médicamenteuses entraînent des difficultés pour équilibrer les patients. Une sur-exposition du patient à ce médicament est à l'origine d'accidents hémorragiques, une sous-exposition peut entraîner des risques d'AVC. Il précise que les AVK sont la 1^{ère} cause d'hospitalisations suite à des erreurs médicamenteuses (17 000 hospitalisations/5000 décès par an). La $\frac{1}{2}$ vie de ce médicament est longue, ce qui est un avantage pour équilibrer le patient mais de ce fait il y a un temps de latence important pour voir l'impact de la modification de la dose. Bruno Lacarelle et Jérôme Barré pensent également que cette molécule doit être considérée à marge thérapeutique étroite. Ceci est clairement noté dans la littérature. Bruno Lacarelle fait remarquer que pour les autres médicaments (ex: la digoxine), on est en zone thérapeutique étroite quand le quotient entre la borne haute et la borne basse est inférieure à 5, ici le facteur est bien inférieur à 5. Jérôme Barré indique que la warfarine (1/2 vie longue), AVK le plus souvent prescrit aux USA, a clairement été identifiée par la FDA comme étant à marge thérapeutique étroite dans une fiche spécifique conçue pour les demandeurs de génériques de warfarine en décembre 2012. Plusieurs membres du GT demandent s'il serait possible d'exiger des comprimés moins dosés correspondant à la demi dose ou au quart de dose du Previscan afin d'éviter les erreurs liées à la sécabilité du comprimé quadrisécable. Le secrétaire de séance répond que l'on ne peut exiger des génériqueurs ce qui n'a pas été imposé au laboratoire du médicament princeps. Jérôme Barré indique qu'il faut être très vigilant au moment de l'évaluation pharmaceutique en ce qui concerne la qualité de la sécabilité. Jean Bernadou indique également que la fluindione a 3 formes cristallines différentes (A, B et forme énolique) et que ceci devrait être bien contrôlé. Il fait remarquer que la forme énolique est rouge et que la coloration rouge brique demandée au laboratoire princeps ne permettra pas de mettre en évidence des différences de coloration des comprimés. Il demande également si le calcul statistique du nombre de sujets à inclure dans l'étude tient compte de la variabilité inter et intra-individuelle. Un *évaluateur ANSM* répond que les données de littérature pour définir la variabilité intra-individuelle a été prise en compte dans le calcul du nombre de sujets.

Questions

Numéro : 1

Faut-il considérer la fluindione comme une substance active à index thérapeutique étroit et exiger des limites d'acceptation resserrées pour l'étude de bioéquivalence ?

Votes

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

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires

A l'unanimité, le groupe de travail juge que la fluindione doit être considérée comme une substance active à index thérapeutique étroit et par conséquent des limites d'acceptation resserrées pour l'étude de bioéquivalence doivent être exigées.

Philippe Vella demande dans le cas d'octroi d'une AMM à ce médicament, si ce resserrement des bornes sera suffisant pour s'assurer d'une substitution sans risque. Jérôme Barré et Bruno Lacarelle répondent que si une substitution princeps-générique et inversement était envisagée, la réalisation d'INR serait nécessaire. Lotfi Boudali précise que dans ce cas, un dosage INR devrait être pratiqué avant et après la substitution. Bruno Lacarelle fait remarquer que compte tenu des nombreux facteurs de variabilité, il sera difficile de savoir si la variation de l'INR est due à la substitution ou à d'autres facteurs tels que l'alimentation, une interaction médicamenteuse par exemple. La substitution ajouterait un facteur de variabilité qui complexifierait la tâche du prescripteur. Le secrétaire de séance précise qu'en cas d'inscription au répertoire, celle-ci devra être accompagnée d'une mise en garde, comme le permet la réglementation.

Avis minoritaires

Proposition d'action

Par

Echéance

Numéro :

Avis minoritaires		
Proposition d'action	Par	Echéance
Numéro :		
Votes		
Nombre de votants sur nombre global :		
Nombre d'avis favorables :		
Nombre d'avis défavorables :		
Nombre d'abstention :		
Avis relatif à la question posée		
Avis majoritaires		
Avis minoritaires		
Proposition d'action	Par	Echéance

Type de dossier :	3. dossier produits-substances (national)		
Nom du dossier :	RABEPRAZOLE QUALIFARMA 10 mg et 20 mg, comprimé gastro-résistant		
Numéro de dossier NL :	NL 43731 et NL 43732		
Firme concernée :	Médipha Santé		
Nom de l'évaluateur :			
Horaire de passage :	De: 15h50	à : 16h15	

Liens d'intérêt

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Niveau du lien	Type de lien	Période	Traitement en séance		
					DPI > 1an	Si niveau 1	Si niveau 2

Critère de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques :	Non
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire :	Oui
Caractère innovant du dossier :	Non
Impact majeur de santé publique :	Non

Références documentaires
Module 5 volume 1/2 Bioequivalence study
Module 2.7 Clinical Summary

Présentation de la problématique
<p>Le laboratoire Médipha santé a déposé une demande d'AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - RABEPRAZOLE QUALIFARMA 10 mg, comprimé gastro-résistant ; - RABEPRAZOLE QUALIFARMA 20 mg, comprimé gastro-résistant, <p>Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence PARIET 10 mg et 20 mg, comprimé gastro-résistant des laboratoires JANSSEN CILAG.</p> <p>Deux études de bioéquivalence réalisées sur le dosage 20 mg sont versées à l'appui de la demande :</p> <p>1/ étude RAB/07-7 (dose unique à jeun) : les résultats de l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques sont dans l'intervalle habituel d'acceptation.</p> <p>Toutefois, 4 profils individuels, sujets 25, 28, 31 et 34 après administration de la référence PARIET 20 mg, ont le Cmax comme premier point quantifiable.</p> <p>2/ étude RAB/07-08 (dose unique avec nourriture) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le paramètre Cmax sort de l'intervalle habituel d'acceptation (IC). - un élargissement de l'IC pour le Cmax est demandé. - le sujet n°32 est exclu, - 11 profils individuels, sujets N° 2, 7, 12, 13 après administration du Test Rabeprazole alter 20 mg et les sujets N° 6, 14, 17, 18, 24, 33 et 34 après administration de la référence PARIET 20 mg, ont comme premier point quantifiable, le Cmax. <p>Une exonération d'étude est revendiquée pour le dosage 10 mg.</p> <p>Un évaluateur ANSM fait un rappel des données fournies par le laboratoire. Il précise que selon la "GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIO-EQUIVALENCE" CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/ Corr**, l'élargissement de l'intervalle de confiance pour le paramètre Cmax n'est pas acceptable. Si un élargissement d'IC sur Cmax devait être accepté, le CV intra-sujet devant être utilisé est celui de l'étude en cours (étude avec nourriture) et non celui de l'étude à jeun. Selon la guideline, il est clairement stipulé dans paragraphe 4.1.10, que l'élargissement de l'IC doit être uniquement étudié sur des protocoles d'études cliniques répliqués. Ce qui n'est pas le cas de la présente étude. Il est également précisé dans ce guideline que la variabilité intra-sujet calculée ne doit pas résulter de la présence de sujets atypiques. Ce qui semble être le cas dans cette</p>

étude puisque la variabilité intra-sujet du Cmax est fortement diminuée après exclusion du sujet N°32 désigné comme atypique. Concernant le sujet exclu, la valeur atypique étant observée dans le groupe test, Jérôme Barré confirme que ce n'est pas acceptable. Ceci peut être dû à un problème lié la formulation du produit test, donc on ne peut exclure le sujet.
Un évaluateur ANSM indique que ce dossier est identique à un dossier déposé en juin 2010 pour lequel ces mêmes points avaient été soulevés mais avaient été jugés acceptables. Jérôme Barré précise que le dossier précédent avait été déposé avant la date de mise en application de la note explicative (1er août 2010), c'est la raison pour laquelle le groupe précédent avait accepté l'élargissement de l'IC pour le Cmax.

Questions

Numéro : 1

Dans l'étude RAB/07-08 (en présence de nourriture) l'exclusion du sujet n°32 et l'élargissement de l'intervalle d'acceptation sont-ils acceptables ?

Votes

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

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires

A l'unanimité, le groupe de travail juge que l'exclusion du sujet n°32 et l'élargissement de l'intervalle d'acceptation ne sont pas acceptables.

Avis minoritaires

Proposition d'action

Par

Échéance

Numéro : 2

La bioéquivalence entre les spécialités RABEPRAZOLE 20 mg et PARIET 20 mg est-elle démontrée ?

Votes

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

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires	A l'unanimité, le groupe de travail juge que la bioéquivalence entre les spécialités RABEPRAZOLE 20 mg et PARIET 20 mg n'est pas démontrée.		
Avis minoritaires			
Proposition d'action			Par
Numéro : 3			
Les résultats des études réalisées sur le dosage 20 mg peuvent-ils être extrapolés au dosage 10 mg ? L'absence d'étude réalisée sur le dosage 10 mg est-elle acceptable ?			
Votes			
Nombre de votants sur nombre global :		13	
Nombre d'avis favorables :		13	
Nombre d'avis défavorables :		0	
Nombre d'abstention :		0	
Avis relatif à la question posée			
Avis majoritaires	<p>Anne Gayot indique que les essais de dissolution montrent des résultats différents entre la référence 10mg et la référence 20mg et que les mêmes différences sont observées entre le générique 10mg et le générique 20mg. Les courbes de dissolution comparatives de la référence 10mg et du générique 10mg sont superposables, ainsi que pour le 20mg. Elle confirme que les essais de dissolution ont également été réalisés à pH 4,5 en tenant compte de la nouvelle exigence relatives aux essais de dissolution pour les formes gastrorésistantes publiée dans le Q&A « Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party). Cette Q&A indique que dans le cas des comprimés gastrorésistants, les essais de dissolution doivent être réalisés d'une part à pH 1,2 pendant 2h suivi de 45 mn à pH 6,8 et d'autre part à pH 4,5 pendant 2h suivi de 45 mn à pH 6,8 pour simuler l'effet de la nourriture. Les études comparatives de dissolution sont jugées acceptables. Les cinétiques sont linéaires et la bioéquivalence a été réalisée avec le dosage le plus fort.</p> <p>A l'unanimité, le groupe de travail juge que les résultats des études réalisées sur le dosage 20 mg pourraient être extrapolés au dosage 10 mg et que l'absence d'étude réalisée sur le dosage 10 mg serait acceptable. Toutefois, la bioéquivalence entre les spécialités RABEPRAZOLE 20 mg et</p>		
Avis minoritaires	PARIET 20 mg n'étant pas démontrée, la bioéquivalence entre les spécialités RABEPRAZOLE 10 mg et PARIET10 mg n'est pas démontrée.		
Proposition d'action			Par

Type de dossier :	3. dossier produits-substances (national)		
Nom du dossier :	TELMISARTAN/HCT INVENT FARMA 40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg et 80 mg/25 mg		
Numéro de dossier NL :	NL 43402-43403-43404		
Firme concernée :	INVENT FARMA		
Nom de l'évaluateur :			
Horaire de passage :	De: 16h15	à : 16h45	

Liens d'intérêt							
Nom, Prénom	DPI > 1 an	Niveau du lien	Type de lien	Période	Traitement en séance		
					DPI > 1an	Si niveau 1	Si niveau 2

Critère de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques :	Non
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire :	Oui
Caractère innovant du dossier :	Non
Impact majeur de santé publique :	Non

Références documentaires
QOS
Rapport cinétique
Module 2,5 clinical overview

Présentation de la problématique

Le laboratoire INVENT FARMA a déposé des demandes d'AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE INVENT FARMA 40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg et 80 mg/25 mg. Il s'agit de demandes génériques des spécialités de référence MICARDISPLUS 40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg et 80 mg/25 mg des laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM.

Les dosages 40/12,5 et 80/25 sont homothétiques. En revanche, le dosage 80/12,5 n'est pas homothétique aux 2 autres et n'a ni la même masse finale ni la même composition quantitative en filmogène avec l'un ou l'autre des 2 autres dosages.

Une seule étude de bioéquivalence a été réalisée avec le dosage 80/25 mg.

Le laboratoire présente l'argumentation suivante :

1. The pharmaceutical products are manufactured by the same manufacturing process.
2. The qualitative composition of the different strengths is the same.
3. The fixed combination developed is a bilayer tablet.

Telmisartan is in the core and hydrochlorothiazide in the layer. Considering the core and the layer independently, the composition of the strengths are quantitatively proportional (i.e the ratio between the amount of each core excipient to the amount of telmisartan, and between layer excipients and hydrochlorothiazide, is the same for all strengths).

4. In vitro dissolution data confirms the adequacy of waiving in vivo bioequivalence testing for the 40/12.5 mg and the 80/12.5 strengths. Similarity of in vitro dissolution between all strengths is demonstrated.

Hatem Fessi indique qu'il n'y a pas de réelle justification de l'incorporation de l'une des substances actives dans le pelliculage. Ceci n'est pas justifié par des raisons de stabilité. Les membres du groupe discutent de la définition du comprimé bicouche. Un évaluateur ANSM indique que dans le cas de vrai comprimé bicouche c'est-à-dire quand il y a 2 grains que l'on comprime séparément, il y a moins d'interaction entre les 2 couches que dans ce cas. Il est également dit que dans le cas de vrai comprimé bicouche, la libération des 2 substances actives commence en même temps alors qu'ici il faut attendre la dissolution de l'enrobage et la libération de l'hydrochlorothiazide pour obtenir la libération de la 2ème substance active (telmisartan).

Hatem Fessi fait également remarquer que les essais de dissolution ont été réalisés avec un appareillage différent de celui préconisé par la Pharmacopée Européenne. L'appareillage utilisé entraîne une dissolution plus rapide et moins discriminante, ce qui n'est pas acceptable, notamment dans le cadre d'une demande d'exonération de la bioéquivalence. Le laboratoire aurait dû réaliser des études de dissolution comparatives à partir de la méthode préconisée par la Pharmacopée Européenne.

Questions		
Numéro : 1		
Etant donné la formulation particulière de ce produit qui est une association de 2 substances actives dont l'une, le telmisartan se trouve dans le noyau et l'autre l'hydrochlorothiazide, dans le pelliculage, les résultats de l'étude de bioéquivalence réalisée avec le dosage 80/25 mg peuvent-ils être extrapolés aux autres dosages 40/12,5 mg et 80/12,5 mg, sous réserve que tous les critères d'exonération soient réunis ?		
Votes		
Nombre de votants sur nombre global :		13
Nombre d'avis favorables :		0
Nombre d'avis défavorables :		13
Nombre d'abstention :		0
Avis relatif à la question posée		
Avis majoritaires	<p>Jérôme Barré indique que la non-homothétie globale des dosages pourrait être acceptée dans le cas des comprimés bicouches. On considère alors chaque couche séparément et l'homothétie est alors discutée couche par couche. Or a priori il ne s'agit pas de véritable comprimé bicouche.</p> <p>Les membres du GT considèrent que ce comprimé ne devrait pas être considéré comme un comprimé bicouche. Il n'est pas acceptable de considérer le noyau et l'enrobage comme 2 entités différentes. Dans le cas d'un pelliculage, il y a une influence de la surface des comprimés. Dans le cas des véritables comprimés bicouches, il n'y a pas de problème de surface.</p> <p>A l'unanimité, le groupe de travail juge :</p> <ul style="list-style-type: none"> - que les dosages 40/12,5 et 80/25 étant homothétiques, les résultats de l'étude de bioéquivalence réalisée avec le dosage 80/25 mg pourraient être extrapolés au dosage 40/12,5 mg sous réserve que tous les critères d'exonération soient réunis. - que les résultats de l'étude de bioéquivalence réalisée avec le dosage 80/25 mg ne peuvent pas être extrapolés au dosage 80/12,5, ce dernier n'étant ni homothétique ni considéré comme un comprimé bicouche. 	
Avis minoritaires		
Proposition d'action	Par	Echéance

Numéro : 2		
Les critères d'ordre pharmaceutique (composition excipiendaire, essais de dissolution....) et pharmacocinétique sont-ils tous réunis pour accorder une exonération de la bioéquivalence pour le dosage 40/12,5 mg ?		
Votes		
Nombre de votants sur nombre global :		13
Nombre d'avis favorables :		0
Nombre d'avis défavorables :		13
Nombre d'abstention :		0
Avis relatif à la question posée		
Avis majoritaires	<p>Il est noté que les 2 formules (40/12,5mg et 80/25mg) sont homothétiques et que la cinétique est linéaire. Par contre, les études de dissolution comparatives réalisées avec un appareillage différent de celui préconisé par la Pharmacopée Européenne ne sont pas acceptables.</p> <p>A l'unanimité, le groupe de travail juge que toutes les conditions permettant l'exonération de la bioéquivalence ne sont pas réunies. Par conséquent, l'exonération de la bioéquivalence pour le dosage 40/12,5mg n'est pas acceptable.</p>	
Avis minoritaires		
	Proposition d'action	Par
		Échéance
Numéro : 3		
Les critères d'ordre pharmaceutique (composition excipiendaire, essais de dissolution....) et pharmacocinétique sont-ils tous réunis pour accorder une exonération de la bioéquivalence pour le dosage 80/12,5 mg ?		
Votes		
Nombre de votants sur nombre global :		13
Nombre d'avis favorables :		0
Nombre d'avis défavorables :		13
Nombre d'abstention :		0
Avis relatif à la question posée		
Avis majoritaires	<p>D'une part, les formules 80mg/12,5mg et 80mg/25mg ne sont pas homothétiques. D'autre part, les études de dissolution comparatives n'ayant pas été réalisées à partir de la méthode préconisée par la Pharmacopée Européenne, celles-ci ne sont pas acceptables.</p> <p>A l'unanimité, le groupe de travail juge donc que les critères d'ordre pharmaceutique ne sont pas réunis pour pouvoir accorder une exonération de la bioéquivalence pour le dosage 80/12,5 mg.</p>	

Références documentaires

Relevé d'avis du GTMG N°209 du 05/04/2012
Extraits des réponses à la Mesure d'Instruction
Relevé d'avis du GTMG N°209 du 05/04/2012

Présentation de la problématique

Le laboratoire ZYDUS FRANCE demande pour ses spécialités BETAHISTINE ZYDUS France 8 mg et 24 mg, comprimé des AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/EC. Les spécialités proposées sont positionnées comme génériques des spécialités de référence SERC 8 mg, comprimé et BETASERC 24 mg, comprimé des laboratoires ABBOTT PRODUCTS SAS.
L' étude de bioéquivalence a été effectuée seulement sur le métabolite inactif, acide 2-pyridyl acétique. Or la note explicative CPMP/EWP/QWP/1401/REV 1 précise que la bioéquivalence doit être démontrée sur la molécule mère.

Un évaluateur ANSM présente la problématique. // indique qu'à ce jour, les méthodes analytiques ne sont pas encore assez sensibles pour mesurer la betahistine (pic dans les 100/300 pg/mL).

Toutefois, // indique qu'un CRO Indien est en train de réaliser une étude de bioéquivalence où il mesure le profil de la betahistine en plus du dosage du métabolite. Rien n'a encore été publié. // informe également que, lors d'une présentation faite à EBF Symposium en novembre 2012, un CRO Néerlandais a décrit une méthode analytique suffisamment basse pour voir le profil de la betahistine.

Jérôme Barré confirme qu'il n'y a pas moyen actuellement de faire autrement au vu des méthodes analytiques existant à ce jour. La valeur de Cmax de la betahistine est de l'ordre de 200pg/mL alors que celui de l'acide 2-pyridyl acétique est de l'ordre de 1000 pg/mL. Le métabolite dosé est un marqueur indirect de l'activité de la molécule mère.

Alain Graftieaux demande s'il est préférable d'évaluer la bioéquivalence sur la molécule mère ou bien sur le métabolite actif, si celui-ci est en quantité plus importante que la molécule mère. Jérôme Barré indique que ce sujet a été débattu lors de la rédaction de la note explicative sur la bioéquivalence et qu'il a été conclu que, lorsque c'est possible, il faut faire reposer la décision de la bioéquivalence sur la molécule mère en cas d'écart sur la molécule mère, ceci est plus discriminant que sur le métabolite.

Questions

Numéro : 1

Peut-on accepter les justifications données par les laboratoires concernant la démonstration de la bioéquivalence sur la base du dosage du métabolite et non de la molécule mère ?

Votes

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

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires

A l'unanimité, le groupe de travail juge que les justifications données par les laboratoires ZYDUS concernant la démonstration de la bioéquivalence sur la base du dosage du métabolite et non de la molécule mère sont acceptables

Avis minoritaires			
	Proposition d'action	Par	Echéance

	Type de dossier :	3. dossier produits-substances (national)		
	Nom du dossier :	BETAHISTINE TEVA SANTE 8 mg, comprimé		
	Numéro de dossier NL :	NL 50779		
	Firme concernée :	TEVA SANTE		
	Nom de l'évaluateur :			
	Horaire de passage :	De: 17h	à : 17h15	

Liens d'intérêt						
Nom, Prénom	DPI > 1 an	Niveau du lien	Type de lien	Période	Traitement en séance	
					DPI > 1an	Si niveau 1
						Si niveau 2

Critère de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques :	Non
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire :	Oui
Caractère innovant du dossier :	Non
Impact majeur de santé publique :	Non

Références documentaires

Relevé d'avis du GTMG N°210 du 03/05/2012
Extraits des réponses à la Mesure d'Instruction

Présentation de la problématique

Le laboratoire TEVA SANTE demande pour sa spécialité BETAHISTINE TEVA SANTE 8 mg, comprimé une AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/EC. La spécialité proposée est positionnée comme demande générique de la spécialité de référence SERC 8 mg, comprimé des laboratoires ABBOTT PRODUCTS SAS.
L'étude de bioéquivalence a été réalisée avec le dosage 24 mg et a été effectuée seulement sur le métabolite inactif, acide 2-pyril acétique. Le laboratoire le justifie par l'absence de méthode analytique assez sensible pour doser les concentrations plasmatiques de la bétahistine. Or la note explicative CPMP/EWP/QWP/1401/REV 1 précise que la bioéquivalence doit être démontrée sur la molécule mère.

Questions

Numéro : **1**

Peut-on accepter les justifications données par les laboratoires concernant la démonstration de la bioéquivalence sur la base du dosage du métabolite et non de la molécule mère ?

Votes

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

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires

Sur la base des discussions sur le dossier précédent, le groupe de travail juge à l'unanimité que les justifications données par les laboratoires TEVA concernant la démonstration de la bioéquivalence sur la base du dosage du métabolite et non de la molécule mère sont acceptables.

Avis minoritaires			
Proposition d'action	Par	Echéance	
Numéro :	2		
Les arguments du laboratoire concernant l'absence d'étude de bioéquivalence sur le dosage 8 mg sont-ils acceptables ?			
Votes			
Nombre de votants sur nombre global :	13		
Nombre d'avis favorables :	10		
Nombre d'avis défavorables :	0		
Nombre d'abstention :	3		
Avis relatif à la question posée			
Avis majoritaires	<p>La justification des laboratoires Téva est fondée sur les éléments suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> - le dosage à 8 mg est homothétique aux dosages 16 et 24 mg qui ont démontré la bioéquivalence avec les produits de référence. - la cinétique est linéaire entre 16 et 24 mg. - la dissolution de la forme dosée à 8 mg est très rapide (100% en 5 min) et comparable à celle de la référence et aux formes dosées à 16 et 24 mg. <p>La majorité des membres présents jugent que les arguments concernant l'absence d'étude de bioéquivalence sur le dosage 8 mg seraient acceptables à condition que le laboratoire apporte la preuve que la bétahistine a une solubilité et une perméabilité élevée.</p> <p>Le secrétaire de séance fait remarquer qu'il est indiqué dans le document de la firme qu'une étude de bioéquivalence sur le dosage 8 mg est versée en annexe. Il attire l'attention de la Direction Produit concernée sur la nécessité d'évaluer l'étude versée avant de conclure sur le dossier.</p>		
Avis minoritaires	Solange Michaud, Anne Gayot et Huguette Fabre s'abstiennent.		
Proposition d'action	Par	Echéance	

Type de dossier :	3. dossier produits-substances (national)		
Nom du dossier :	TACROLIMUS ACCORD 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, gélule		
Numéro de dossier NL :	NL 50705-6-7		
Firme concernée :	ACCORD HEALTHCARE France SAS		
Nom de l'évaluateur :			
Horaire de passage :	De: 17h15	à : 17h30	

Liens d'intérêt

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Niveau du lien	Type de lien	Période	Traitement en séance		
					DPI > 1an	Si niveau 1	Si niveau 2

Critère de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques :	Non
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire :	Oui
Caractère innovant du dossier :	Non
Impact majeur de santé publique :	Non

Références documentaires
Relevé d'avis GTMG N°212 du 05/07/2012
Extraits des réponses à la Mesure d'Instruction

Présentation de la problématique
<p>Le laboratoire ACCORD HEALTHCARE France SAS demande pour ses spécialités TACROLIMUS ACCORD 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, gélule des AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/EC. Les spécialités proposées sont positionnées comme génériques des spécialités de référence PROGRAF 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, gélule des laboratoires ASTELLAS PHARMA,</p> <p>Le tacrolimus est un immunosupresseur à marge thérapeutique étroite. Sa posologie doit être adaptée en fonction des concentrations sanguines individuelles et nécessite un contrôle clinique attentif. La bioéquivalence a été démontrée sur la base du critère de décision habituel de [80-125%] pour le paramètre Cmax et sur un critère de décision resserré à [90-111%] pour l'AUC. De plus les valeurs de Cmax sont légèrement supérieures pour la spécialité générique par rapport à la spécialité de référence. Les éventuelles conséquences sur la tolérance n'ont pas été discutées.</p> <p>Bruno Lacarelle et Jérôme Barré rappellent la position de l'EMA concernant les critères de bioéquivalence exigés pour les génériques de tacrolimus. Le tacrolimus appartient aux médicaments à marge thérapeutique étroite. L'Efficacy Working Party (EWP) a recommandé le resserrement de l'intervalle de confiance pour l'AUC à 90-111% et a accepté un intervalle de confiance classique pour le Cmax (soit 80-125%).</p> <p>Bruno Lacarelle indique que lors de l'évaluation initiale du dossier, il avait été noté que les Cmax observées pour le générique ACCORD étaient légèrement supérieures à ceux de la spécialité de référence. Il avait été demandé au laboratoire de discuter des conséquences de cette différence sur la tolérance. Le Laboratoire répond en fournissant une analyse bibliographique complète, montrant qu'il n'y a pas de corrélation entre Cmax du Tacrolimus et toxicité. Le Cmax n'est pas non plus corrélé avec le risque de rejet de greffe. Bruno Lacarelle indique que l'argumentation semble acceptable, c'est l'AUC (l'exposition totale) qui est importante.</p> <p>Jérôme Barré précise que la 1/2 vie du tacrolimus est longue et que les différences observées en dose unique sur le Cmax sont lissées en doses répétées.</p>

--	--

Questions

Numéro : 1

Les valeurs de Cmax légèrement supérieures pour la spécialité générique par rapport aux valeurs de la spécialité de référence peuvent-elles avoir des conséquences sur la tolérance de la spécialité ?

Votes

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

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires

A l'unanimité, le groupe de travail juge que les valeurs de Cmax légèrement supérieures pour la spécialité générique par rapport aux valeurs de la spécialité de référence n'ont pas de conséquence sur la tolérance de la spécialité.

Avis minoritaires

Proposition d'action	Par	Échéance

Numéro : 2

Doit-on exiger un critère de décision resserré pour le Cmax ?

Votes

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

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires	A l'unanimité, le groupe de travail juge que l'on ne doit pas exiger un critère de décision resserré pour le Cmax. Les recommandations de l'EWP de l'EMA doivent être suivies.		
Avis minoritaires			
Proposition d'action		Par	Echéance

Type de dossier :	2. dossier thématique		
Nom du dossier :	comprimé à libération prolongée monolithique sécable		
Numéro de dossier NL :			
Firme concernée :			
Nom de l'évaluateur :			
Horaire de passage :	De: 15h10	à : 15h50	

Liens d'intérêt							
Nom, Prénom	DPI > 1 an	Niveau du lien	Type de lien	Période	Traitement en séance		
					DPI > 1an	Si niveau 1	Si niveau 2

Critère 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 type="checkbox"/> Oui
Caractère innovant du dossier :	<input type="checkbox"/>

Impact majeur de santé publique :	
-----------------------------------	--

Références documentaires

Présentation de la problématique

La problématique concerne les demandes d'AMM pour des produits génériques, lorsque ces produits sont des comprimés à libération prolongée monolithiques et qu'une sécabilité du comprimé est revendiquée.

La note explicative "Note for guidance on modified release oral and transdermal forms: section II (Pharmacokinetic and clinical evaluation)" précise que pour les formes à libération prolongée monolithiques, lorsque plusieurs dosages sont revendiqués, une étude de bioéquivalence en dose unique à jeun doit être effectuée pour chacun des dosages. Par conséquent, dans le cas d'un comprimé à libération prolongée monolithique sécable, cette exigence doit-elle s'appliquer aussi au demi-comprimé ?

Un évaluateur ANSM présente la problématique. Dans le cas des comprimés à libération prolongée sécables, le comprimé entier et le demi-comprimé représentent chacun un dosage différent. Donc, si on applique la guideline à la lettre, il faudrait exiger une étude de bioéquivalence en dose unique sur le comprimé entier ET sur le demi-comprimé. L'agence n'exige pas à ce jour d'étude de bioéquivalence en dose unique sur les demi-comprimés d'une forme à libération prolongée. Ainsi des comprimés à libération prolongée sécables à base de carbamazépine, ketoprofène, valproate de sodium ou vérapamil ont déjà été acceptés. Récemment, l'évaluation d'un dossier pour un comprimé à libération prolongée contenant 60 mg de gliclazide, revendiqué sécable et positionné en générique de Diamicon 60 mg, comprimé à libération prolongée sécable amène l'agence à s'interroger sur la position à adopter à ce sujet. Pour ce dossier déposé en procédure européenne FR état membre concerné, l'équivalence entre le comprimé entier et le demi-comprimé avait été faite uniquement sur la base de profils de dissolution comparatifs aux 3 pH physiologiques. Mais, en parallèle, le même laboratoire a déposé un dosage 30 mg pour lequel la France n'était pas concernée (seul le 60 mg sécable était demandé en France). Pour ce dosage 30 mg, le laboratoire avait fait les mêmes études que pour le demi-comprimé, c'est-à-dire des études de dissolution comparatives aux 3 pH physiologiques. Le RMS a émis une objection majeure demandant une étude de bioéquivalence en dose unique pour le comprimé à 30 mg alors que le demi-comprimé du dosage 60 mg a été accepté uniquement sur la base d'études in-vitro. Autrement dit, la sécabilité a permis au laboratoire d'avoir le dosage 30 mg en France sans faire d'étude de bioéquivalence.

Hatem Fessi fait remarquer que le gliclazide est un cas particulier car c'est une substance active insoluble et dans le cas du 1/2 comprimé, la surface de diffusion n'est pas la même. Jérôme Barré précise que dans le draft du "guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified-release dosage forms" la sécabilité n'est pas évoquée, il est seulement fait référence aux "dosages". Il indique également que dans le guideline des autorités canadiennes sorti en juin 2012, le problème de la sécabilité des comprimés à libération prolongée a été abordé et il est demandé que dans le cas des comprimés sécables à libération modifiée, la teneur en substance active dans chaque demi comprimé soit vérifiée. Cette note ne recommande pas des études de bioéquivalence sur le demi comprimé. Plusieurs membres font remarquer que le contrôle de l'uniformité de masse selon la Pharmacopée Européenne a autant de valeur pour contrôler la sécabilité des comprimés que l'uniformité de teneur. En effet, on part du principe que le mélange est homogène si la fabrication est maîtrisée. Jérôme Barré pense que cette question peut être posée au niveau européen dans le cadre de la révision de la note explicative. Il précise toutefois que le PKWP (Pharmacokinetics Working Party) n'apportera peut-être pas de réponse précise à la question.

Anne Gayot fait remarquer que pour un princeps sécable, on ne demande pas systématiquement une étude de bioéquivalence.

Questions

Numéro : 1

Dans le cas d'un comprimé à libération prolongée monolithique sécable, faut-il exiger en plus des études de bioéquivalence sur le comprimé entier une étude de bioéquivalence à dose unique à jeun sur le demi-comprimé ou peut-on se contenter d'études de dissolution comparatives aux 3 pH physiologiques entre le comprimé entier et le demi-comprimé ?

Votes	
Nombre de votants sur nombre global :	13
Nombre d'avis favorables :	1
Nombre d'avis défavorables :	3
Nombre d'abstention :	9
Avis relatif à la question posée	

Avis majoritaires	<p>La majorité des membres du GT préfère s'abstenir. Ils estiment qu'il n'est pas possible de se prononcer dans un sens ou dans un autre de façon systématique mais que la question est à envisager au cas par cas, en fonction du médicament concerné.</p> <p>En effet, les paramètres suivants doivent être discutés : mécanisme de la libération prolongée, taille/forme du comprimé, marge thérapeutique de la substance active...</p> <p>L'ensemble des membres du GT pense que la question doit également être posée au niveau européen, la question de la sécabilité devrait être abordée dans le "guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified-release dosage forms"</p>		
Avis minoritaires	<p>Jean Bernadou pense qu'une étude de bioéquivalence sur le 1/2 comprimé serait souhaitable. Il indique qu'il y a des différences de comportement quand la taille du comprimé change. Des études de bioéquivalence pour les différentes doses sont demandées, ceci devrait s'appliquer pour les 1/2 comprimés comme pour les comprimés demi-dose.</p> <p>Jean Oustrin, Pascal Wehrle et Alain Graffieux pensent que l'on ne devrait pas imposer une étude de bioéquivalence sur le 1/2 comprimé.</p>		
Proposition d'action		Par	Echéance
Numéro : <input style="width: 100px;" type="text"/>			
Votes Nombre de votants sur nombre global : <input style="width: 100px;" type="text"/> Nombre d'avis favorables : <input style="width: 100px;" type="text"/> Nombre d'avis défavorables : <input style="width: 100px;" type="text"/> Nombre d'abstention : <input style="width: 100px;" type="text"/>			
Avis relatif à la question posée			
Avis majoritaires			
Avis minoritaires			
Proposition d'action		Par	Echéance

5.			
N°	Question	Demandeur	Réponse