

Numero unique de document : GT20201601-3

Date document : 28/01/2016

Direction : Direction de l'Evaluation

Pôle : Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Non Clinique

Personne en charge : Véronique Deffarges / Dominique Masset

## GT20 Médicaments génériques et sur la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques—N° 2016-01

Séance du 28 janvier 2016 de 14h00 – 18h00 en salle A012

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Jérôme BARRÉ	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Jean BERNADOU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Odile CHAMBIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eléna DRIGNEI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Huguette FABRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hatem FESSI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne GAYOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Danièle GONCALVES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alain GRAFTIEAUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bruno LACARELLE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cécile LAUGEL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Solange MICHAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean OUSTRIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pascal WEHRLÉ	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusé	
Denis WOUESSIDJEWE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Martine ZUBER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dominique MASSET	Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Véronique DEFFARGES	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Maryam MEHMANDOUST	Référent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jessica LE-VEN	Référent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ridah BELAIBA	Référent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yseult BRUN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Olivier LE BLAYE	Inspecteur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eva CAPON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle VAN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Florence MERLE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Héloïse PHAM OUDINET	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusée	
Anne CHARDON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne-Cécile AULA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hélène LY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Pascale LEBLEIS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lama SARGI CAIZERGUES	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 GT202015-05 du 26 novembre 2015		Pour adoption		
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1			Pour discussion		
...					
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	LISOMIP 2 mg/125 mg, comprimé	ECA	Pour discussion		non
3.2	MIDODRINE PHARMAKI GENERICS 2,5 mg, comprimé	IVA	Pour discussion		non
3.3	FEBUSOL 100 000 UI, solution buvable	FME	Pour discussion		non
3.4	OXYCODONE PHARMADYNE 50 mg/ml, solution injectable OXYCODONE PHARMADYNE 10 mg/ml, solution injectable	IVA	Pour discussion		non
3.5	VANCOMYCINE DEXTREG 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion VANCOMYCINE DEXTREG 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion	HPH	Pour discussion		non
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
<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 avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié par le gestionnaire de séance. 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 GT202015-05 du 26 novembre 2015

Le secrétaire de séance procède à l'approbation du Compte rendu de séance du GT202015-05 du 26 novembre 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

<b>Nom du dossier</b> < nom >	LISOMIP 2 mg/125 mg, comprimé DXTREG
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>	14h10-14h45

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 <Arguments : champ texte>	<input type="checkbox"/>
	Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <Arguments : champ texte>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Caractère innovant du dossier <Arguments : champ texte>	<input type="checkbox"/>
	Impact majeur de santé publique <Arguments : champ texte>	<input type="checkbox"/>

<b>Références documentaires</b>
Clinical Overview (dossier initial)
Extrait Module 5 (dossier initial)
Réponse au Projet de rejet

<b>Présentation de la problématique</b>
<p>Le laboratoire DEXTREG a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité LISOMIP 2 mg/125 mg, comprimé.</p> <p>Il s'agit d'une demande générique de la spécialité suivante IMODIUM DUO, comprimé des laboratoires JOHNSON &amp; JOHNSON SANTE BEAUTE FRANCE.</p> <p><b><u>Au plan biopharmaceutique</u></b></p> <p>Une étude de bioéquivalence a été versée :</p> <p>Etude à dose unique 2 mg/125 mg à jeun</p> <p><b><u>Test:</u></b> LOPERAMIDE/SIMETICONE 2 mg/125 mg, comprimé, issu d'un lot de taille industrielle.</p> <p><b><u>Référence :</u></b> IMODIUM PLUS 2 mg/125 mg, comprimé du laboratoire McNeil Products en Grande-Bretagne.</p> <p>Le schéma expérimental est classique : cross-over, 2 bras, randomisé avec une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.</p> <p>Les valeurs des intervalles de confiance des paramètres des deux formulations étudiées se situent tous au sein de l'intervalle de référence 80-125%. Les deux formulations étudiées peuvent donc être considérées comme bioéquivalentes. Cependant, seulement 5,47% (n=35) du total des échantillons ont été réanalysés, soit environ deux fois moins que ce qui est exigé réglementairement.</p> <p>A l'issue de l'évaluation, des compléments d'information dans le cadre d'un projet de rejet ont été demandés au laboratoire.</p> <p>Sur le plan biopharmaceutique, il a été notifié au laboratoire :</p> <p><b><i>Conformément aux dispositions de la note explicative sur les essais de bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 REV01) et de la note explicative sur la validation des méthodes bioanalytique (EMEA/CHMP/EWP/199217/2009), la réanalyse de 10% des échantillons est à réaliser et la stabilité des échantillons jusqu'à leur réanalyse est à démontrer.</i></b></p> <p><b><i>A défaut, l'absence de cette réanalyse doit être justifiée conformément au point 13 « requirements to performed incurred samples reanalysis » du document « questions and answers : positions on specific questions adressed to the pharmacokinetics working party » du 10 décembre 2012, EMEA/618604/2008/rev 6.</i></b></p> <p><b>Dans le dossier de réponse, le laboratoire fournit une justification à l'absence de redosage des échantillons (Incurred Samples Reanalysis ISR).</b></p>

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

Les 5 critères prévus dans le document Q&A de l'EMA permettant de justifier l'absence d'ISR sont rappelés :

- le risque de back-conversion d'un métabolite, en fonction notamment de la structure du métabolite et de sa concentration par rapport à l'analyte ;
- les données d'ISR obtenues dans d'autres études par le même laboratoire avec la même méthode de dosage ;
- les résultats de redosage, en fonction de la fiabilité du dosage initial ;
- les données de l'étude, par rapport aux données d'autres études et notamment des données de la littérature ;
- les résultats des intervalles de confiance à 90 %.

Après une présentation des arguments apportés par le laboratoire pour justifier l'absence de redosage des échantillons (Incurred Samples Reanalysis ISR), l'expert ponctuel indique que le laboratoire n'apporte des réponses que sur 1 des 5 points, les autres points ne sont pas documentés.

Il indique que le laboratoire a fait une autre étude avec des ISR dans le même laboratoire et les résultats étaient très bons.

Un inspecteur ANSM en charge de l'inspection des études de bioéquivalence souligne que dans le Clinical overview fourni par le laboratoire, on voit apparaître la notion de métabolite glucuroconjugué, or le risque de back-conversion d'un métabolite n'est pas discuté, ce point est crucial. Par ailleurs, il n'y a aucune comparaison avec d'autres données d'études publiées alors que des données sont disponibles sur internet.

De plus, il est fait remarquer que le guideline sur la validation sur les méthodes bioanalytiques est paru le 1<sup>er</sup> août 2011 et est entré en vigueur le 1<sup>er</sup> février 2012. Dans ce dossier, les dosages ont été réalisés en novembre 2011, plusieurs mois après la publication du guideline.

Un évaluateur ANSM fait remarquer que des ISR avaient été réalisées sur un nombre trop faible d'échantillons (5.47%) mais que les résultats étaient satisfaisants.

Un inspecteur ANSM en charge de l'inspection des études de bioéquivalence indique qu'en effet la formulation du guideline donne à titre indicatif le chiffre de 10% et que cela laisse une certaine souplesse, par exemple si on est à 9%, mais il souligne qu'il ne faut pas regarder uniquement en % mais également en valeur absolue et que le nombre d'échantillons réanalysés (inférieur à 50) ne permet pas d'avoir une analyse statistique significative.

**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	La réponse concernant la justification de l'absence des ISR est-elle acceptable ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		8
Nombre d'abstention		4
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la réponse du laboratoire n'est pas acceptable et que l'absence de justification concernant les ISR est de nature à remettre en cause la bioéquivalence entre la spécialité de référence et la spécialité générique.	
<i>Avis minoritaires</i>	4 membres s'abstiennent.	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b> < nom >	MIDODRINE PHARMAKI GENERICS 2,5 mg, comprimé PHARMAKI GENERICS LTD
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" 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>	14h45-15h30

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					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 <Arguments : champ texte>	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <Arguments : champ texte>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier <Arguments : champ texte>	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique <Arguments : champ texte>	<input type="checkbox"/>

Références documentaires
Modules 2 (QOS + clinical summary)
Extraits Module 3 (sections 2.S.1 à 3.2.S.4 et sections 3.2.P.2 et 3.2.P.3)
Module 5

**Présentation de la problématique**

**Le laboratoire PHARMAKI GENERICS LTD a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité MIDODRINE PHARMAKI GENERICS 2,5 mg, comprimé.**

**Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence GUTRON 2,5 mg, comprimé des laboratoires TAKEDA.**

**Ce dossier fait partie des premières soumissions de génériques à base de midodrine.**

### Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active (chlorhydrate de midodrine) synthétisée sur un site en Italie.

Le produit fini est fabriqué sur un site en Grèce.

### Au plan biopharmaceutique

Une étude de bioéquivalence a été versée :

Etude dose unique à jeun

Elle compare :

**Test :** Midodrine 2.5 mg, comprimé, des laboratoires ACTAVIS en Islande.

**Référence:** Gutron 2.5 mg, comprimé, commercialisé alors par NYCOMED en France (et dont la composition est identique à celle actuellement commercialisée par TAKEDA).

Deux experts ponctuels sont auditionnés pour les parties galénique et biopharmaceutique du dossier.

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

Le développement galénique et le procédé de fabrication sont discutés. Aucun point majeur n'a été soulevé. Des essais de dissolution comparatifs ont été réalisés avec la référence aux différents pH et les cinétiques de dissolution obtenues sont comparables. Il est indiqué que des comparaisons des profils d'impuretés ont été réalisées entre le générique et la référence.

Il est souligné la faible taille des lots industriels revendiquée, par conséquent toute augmentation de la taille du lot industriel devra faire l'objet d'une validation complète sur 3 lots de taille industrielle.

La partie non confidentielle de l'ASMF est également discutée. Un certain nombre d'insuffisances sont évoquées, notamment la référence à des méthodes analytiques de l'USP. Les méthodes de la Pharmacopée Européenne doivent être utilisées, sauf autrement justifié. De plus, ces méthodes de l'USP n'ont pas été décrites ni validées et elles n'ont pas été démontrées au moins équivalentes à celles de la Pharmacopée Européenne.

Les spécifications de granulométrie de la substance active sont également discutées, la granulométrie doit faire l'objet de 3 spécifications (seules 2 spécifications ont été fixées), cette exigence doit s'appliquer même si la substance active est très soluble.

Concernant le produit fini, l'élargissement des teneurs en impuretés dans le produit fini par rapport aux spécifications de la substance active est discuté. De plus, au vu des résultats versés en section 3.2.P.5.4, cet élargissement ne semble pas justifié. Cependant il est indiqué que ces normes sont conformes aux limites ICH.

Concernant la partie biopharmaceutique du dossier, il est indiqué que la bioéquivalence entre les deux formulations est démontrée, les interprétations pharmacocinétique et statistique ont été correctement réalisées et les valeurs des intervalles de confiance des paramètres des 2 formulations étudiées se situent tous au sein de l'intervalle de référence 80-125%.

**Le secrétaire de séance remercie les experts externes ponctuels auditionnés pour leur participation à la discussion sur le dossier. Ceux-ci quittent la séance avant la mise au vote des questions.**

<b>Question posée 1</b>		Sur la base de la partie ouverte de l'ASMF, la qualité de la substance active est-elle démontrée ?
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		9
Nombre d'abstention		3
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	Sur la base de la partie ouverte de l'ASMF, la majorité des membres présents juge que la qualité de la substance active n'est pas démontrée, notamment du fait de la référence aux méthodes analytique de l'USP et de l'absence de 3 spécifications granulométriques pour la substance active.	
3	3 membres s'abstiennent.	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 2</b>		La qualité du produit fini est-elle démontrée ?
<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, les membres présents estiment que compte tenu de l'objection évoquée concernant la validation des méthodes analytiques pour le contrôle de la substance active, la qualité du produit fini ne peut pas être considérée comme démontrée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 3</b>		La bioéquivalence est-elle démontrée ?
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12
Nombre d'avis favorables		11
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		1
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la bioéquivalence est démontrée.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre s'abstient.	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

## Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom>	FEBUSOL 100 000 UI, solution buvable SMB
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>	15h30-15h50

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 <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <Arguments : champ texte>		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>

### Références documentaires

Dossier de réponse

### Présentation de la problématique

**Le laboratoire SMB S.A. a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité FEBUSOL 100 000 UI, solution buvable**

**Il s'agit d'une demande générique la spécialité de référence UVEDOSE 100 000 UI, solution buvable en ampoule des laboratoires CRINEX**

**La formulation du générique est différente de celle de la référence**

**Générique : Acétate de tocophérol, huile essentielle d'orange douce, oléate de polyglycéryl (E475), huile d'olive raffinée**

**Référence : Butylhydroxytoluène, saccharine, acide sorbique, huile essentielle de citron, glycérides polyoxyéthylénés glycolisés.**

Lors du passage au GT Médicaments génériques et sur la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques du 3 octobre 2013, la question suivante avait été posée au groupe : « *En l'absence d'étude de bioéquivalence, quels sont les paramètres et essais comparatifs à fournir pour démontrer la similarité entre une spécialité générique et la spécialité de référence ?* ». A l'unanimité, le GT a estimé que si la formule du médicament générique est proche de celle de la référence, le principe de l'absence d'une étude de bioéquivalence serait acceptable s'il est documenté par des données pharmaceutiques. Dans le cas contraire, une justification fortement étayée (notamment par des données de la littérature) démontrant que la différence de composition du générique par rapport à la spécialité de référence n'a pas d'influence sur l'absorption et la biodisponibilité de la vitamine D3 est à apporter. Le GT a estimé que les données pharmaceutiques en cas d'absence de bioéquivalence doivent comporter une comparaison des paramètres pharmaco techniques et physico-chimique des formes pharmaceutiques (générique versus référence) notamment sur la taille des globules, la nature de l'émulsion après dilution au moment de l'administration, en fonction du mode d'administration revendiqué dans le RCP.

**Suite à l'évaluation initiale du dossier, des questions ont été notifiées au laboratoire par la Direction générique, notamment :**

- des explications sur l'instabilité de la substance active doivent être présentées.
- une comparaison avec la référence Uvedose est à fournir sur le plan galénique, analytique ou biopharmaceutique. La différence de concentration avec la spécialité de référence doit être discutée.
- la comparaison des formes pharmaceutiques après dilution et au moment de l'administration et de l'absorption est à présenter pour justifier l'absence d'études de bioéquivalence : est-ce une émulsion ? Quelle est la taille des gouttelettes ? Des résultats expérimentaux et une discussion devront être présentés sur cet aspect biopharmaceutique. Démontrer que la différence de composition avec la spécialité de référence n'a pas d'influence sur l'absorption et la biodisponibilité de la substance active.

**Le laboratoire a déposé un dossier de réponse**

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

Les éléments de réponse du laboratoire sont présentés. Il est indiqué qu'il n'a pas été répondu de façon satisfaisante aux questions concernant les comparaisons avec la spécialité de référence, avant et après dilution.

Il est précisé que le générique consiste en une ampoule contenant 1 ml de solution alors que la référence est une ampoule contenant 2 ml de solution, les 2 spécialités ont un dosage identique (100 000 UI) mais une concentration différente.

L'expert ponctuel indique que le laboratoire a réalisé une étude comparative de dissolution de la solution buvable FEBUSOL versus UVEDOSE en milieu acide 900 ml, pH 1.2., T° 37°C, 100 rpm, il indique que ces conditions sont drastiques et donc peu discriminantes et que cet essai n'est pas pertinent. Le pourcentage de cholécalférol dissous est de 28.5% pour le générique et de 26.8% pour la référence, à 1min. Le laboratoire conclut que le % dissous est le même en 1 mn et il en conclut également des propriétés émulsifiantes comparables. Toutefois il souligne que le laboratoire n'a pas réalisé de mesure de la taille des gouttelettes de la solution buvable. Il est également indiqué que le laboratoire ne verse aucun résultat, aucune discussion concernant la similarité des formes pharmaceutiques après dilution et au moment de l'administration. Il indique que ces comparaisons doivent être versées ainsi qu'une discussion pour justifier l'absence d'étude de bioéquivalence.

Un membre du groupe fait remarquer que les formules du générique et de la référence sont complètement différentes, dans le générique, c'est l'huile d'olive qui est le solvant alors que dans la référence c'est le Labrafil qui est à la fois solvant et tensioactif, c'est probablement la raison pour laquelle le laboratoire ne peut pas comparer les tailles de gouttelettes.

Un évaluateur ANSM indique que la solution n'étant pas une solution aqueuse et compte tenu de la différence entre les formulations, une étude de bioéquivalence semble nécessaire.

**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.**

<b>Question posée 1</b>	Les éléments versés par le laboratoire permettent-ils de conclure à la similarité entre le générique et la référence ?	
<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, les membres présents estiment que les éléments versés par le laboratoire ne permettent pas de conclure à la similarité entre le générique et la référence.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 2</b>	Les éléments versés par le laboratoire permettent-ils de conclure à la similarité des formes pharmaceutiques après dilution au moment de l'administration entre le générique et la référence ?	
<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, les membres présents estiment que les éléments versés par le laboratoire ne permettent pas de conclure à la similarité des formes pharmaceutiques après dilution au moment de l'administration entre le générique et la référence.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b> < nom >	OXYCODONE PHARMADYNE 50 mg/ml, solution injectable OXYCODONE PHARMADYNE 10 mg/ml, solution injectable Laboratoire PHARMADYNE
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" 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>	15h50-16h20

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 <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <Arguments : champ texte>		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>

### Références documentaires

Modules 2 (QOS)

Modules 3.2.P

### Présentation de la problématique

**Le laboratoire PHARMADYNE a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités OXYCODONE PHARMADYNE 50 mg/ml, solution injectable et OXYCODONE PHARMADYNE 10 mg/ml, solution injectable.**

**Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence OXYNORM 50 mg/ml, solution injectable et OXYNORM 10 mg/ml, solution injectable des laboratoires MUNDIPHARMA.**

#### Au plan pharmaceutique

**Le dossier fait référence à un CEP (Certificat de Conformité à la Pharmacopée Européenne) pour la substance active (chlorhydrate d'oxycodone) synthétisée sur un site en France.**

**Le produit fini est fabriqué sur un site en France.**

**Le procédé de fabrication du produit fini fait appel à une stérilisation terminale (121°C, 20 minutes).**

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

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

Il est précisé que les excipients sont identiques à ceux de la référence et que les 2 dosages du générique 10mg/ml et 50mg/ml ne sont pas homothétiques.

Le développement galénique et le procédé de fabrication sont discutés.

Il est notamment noté l'absence de comparaison des profils d'impuretés des 2 dosages entre la référence et le générique.

Il est indiqué que le développement galénique devra être complété par des études de compatibilité du générique avec les solvants de dilution revendiqués dans le RCP ainsi que par des études de compatibilité du générique, dilué ou non dilué avec des seringues en polypropylène ou en polycarbonate, des poches en PVC ou EVA et des embouts en PVC.

L'expert ponctuel indique également que la taille du lot industriel n'est pas définie dans la section 3.2.P.3.2, la formule de fabrication est présentée pour des tailles de lot pilote. Il souligne également l'absence de résultats de validation du procédé de fabrication sur des lots industriels, la validation a été réalisée sur 3 lots de taille pilote pour les 2 dosages. Sur le plan analytique, un certain nombre d'objections ont été soulevées. Il est notamment souligné des insuffisances concernant la validation de la méthode CLHP pour le dosage de la substance active et le contrôle des substances apparentées dans le produit fini ainsi que des insuffisances concernant les standards de référence.

Une discussion a eu lieu également concernant les résultats de stérilité et de teneur en endotoxines dans le produit fini. Seuls des résultats à T0 ont été versés. Un membre du groupe estime que les résultats de stérilité et de teneur en endotoxines doivent être fournis à l'échéance la plus tardive actuellement disponible pour l'étude en conditions long terme et qu'en l'absence de tout résultat de stérilité et d'endotoxines bactériennes en conditions long terme, une durée de conservation ne peut être proposée.

L'expert ponctuel rappelle qu'il est prévu dans les notes explicatives que les tests d'endotoxines et de stérilité soient réalisés à T0 et en fin d'étude de stabilité. De plus, il indique que la stérilisation a lieu en autoclave, que le conditionnement est une ampoule en verre et il estime par conséquent que l'absence de résultats intermédiaires de stérilité et de teneur en endotoxines est acceptable. Un membre du groupe estime que cette position ne devrait s'appliquer que dans le cas de figure où les études de stabilité complètes ont été versées au dossier et non dans le cas d'études de stabilité non finalisées.

Un évaluateur ANSM indique que s'il est démontré que le conditionnement est intègre, on peut partir sur le principe qu'il n'y a pas de raison qu'en stabilité il y ait une contamination, donc dans ces conditions, on peut accepter qu'il ne fasse le test qu'en fin de péremption.

Il est également souligné l'absence d'étude de photostabilité sur le produit fini alors que la substance active est sensible à la lumière.

**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.**

<b>Question posée 1</b>	La similarité entre le générique et la référence est-elle démontrée ?	
<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 juge que la similarité entre le générique et la référence n'est pas démontrée en l'absence de comparaison des profils d'impuretés.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre s'abstient.	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 2</b>	La preuve de la qualité du produit fini est-elle apportée ?	
<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, les membres présents estiment que la preuve de la qualité du produit fini n'est pas apportée.	
<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>	VANCOMYCINE DEXTREG 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion VANCOMYCINE DEXTREG 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion LABORATOIRES DEXTREG
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>	16h20-17h00

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"/>
<Arguments : champ texte>		
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
<Arguments : champ texte>		
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
<Arguments : champ texte>		
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>
<Arguments : champ texte>		

Références documentaires
QOS
Module 3

Présentation de la problématique
<p>Les laboratoires DEXTREG ont déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités VANCOMYCINE DEXTREG 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et VANCOMYCINE DEXTREG 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion.</p> <p>Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence VANCOCINE 500 mg IV, poudre pour solution injectable et VANCOCINE 1 g, poudre pour solution injectable (IV) des laboratoires Lilly.</p> <p>La vancomycine est un antibactérien de la famille des glycopeptides obtenu par fermentation et de composition complexe. Le composant principal est la vancomycine B. Les autres composants et/ou impuretés ne sont pas tous définis.</p> <p><b><u>Au plan pharmaceutique</u></b></p> <p>Le dossier fait référence à un CEP (Certificat de Conformité à la Pharmacopée Européenne) pour la substance active (chlorhydrate vancomycine) synthétisée sur un site en Chine.</p> <p>Le produit fini est fabriqué sur un site en Italie.</p> <p>La durée de conservation revendiquée est de 2 ans à une température ne dépassant pas 25°C dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.</p> <p>Un expert ponctuel est auditionné pour la partie galénique du dossier.</p> <p>Un résumé des points clés du dossier sur le plan analytique et galénique est présenté.</p> <p>Le développement galénique et le procédé de fabrication sont discutés.</p> <p>Il est notamment noté que des données comparatives entre le générique et la référence ont été versées et montrent des résultats similaires. Toutefois, concernant la comparaison des profils d'impuretés, un membre du groupe indique que compte-tenu du caractère critique et de la variabilité inter lots des teneurs en impuretés, les résultats comparés de teneurs en impuretés de 3 lots de chaque dosage pour la spécialité générique et pour la spécialité de référence devront être fournis en précisant bien les tailles de lots et dates de fabrication ou dates de péremption dans chaque cas.</p> <p>L'expert ponctuel indique que le procédé de stérilisation n'étant pas une stérilisation terminale, des résultats de média fill test récents, prouvant la capacité à fabriquer en zone stérile sont à verser.</p> <p>Sur le plan analytique, de nombreuses objections ont été soulevées, notamment au niveau du contrôle du produit fini à libération et à péremption. Les spécifications du produit fini à libération et à péremption sont discutées.</p>

Les spécifications imposées par l'ANSM pour tous les produits finis contenant la vancomycine B sont rappelées :

- limites en Vancomycine B : 93% à libération et 90% à péremption
- limites en impuretés totales : 7% à libération et 10% à péremption

Ces spécifications qui prennent en compte la spécificité de cette substance active obtenue par fermentation et de composition complexe servent à avoir une qualité homogène assurant un même profil d'efficacité et de sécurité entre l'ensemble des produits concernés.

Les spécifications proposées par le laboratoire à péremption pour la vancomycine B et le total d'impuretés ne sont pas conformes à ces spécifications et devront être resserrées. Les spécifications à libération sont conformes.

Un membre du groupe fait remarquer qu'il y a une incohérence entre les spécifications revendiquées pour le produit fini à libération et celles mentionnées dans les bulletins d'analyse, cette incohérence devra être corrigée.

Un évaluateur ANSM indique que conformément au « Q&A on expression/declaration of potency in quantitative and qualitative composition for Vancomycin product », la teneur en vancomycine dans la composition qualitative et quantitative du médicament doit également être exprimée en unités internationales (ce qui correspond à l'activité antibiotique) et non uniquement en mg.

Une discussion a lieu concernant les normes en impuretés inconnues. Il est indiqué que cette norme est en conformité par rapport à la Pharmacopée Européenne. Un évaluateur indique toutefois que le laboratoire doit discuter de la conformité au Guideline sur les antibiotiques en ce qui concerne la norme en impuretés inconnues dans le produit fini.

**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 est-elle démontrée ?	
<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, les membres présents estiment que la similarité entre le générique et la référence n'est pas démontrée, compte tenu des insuffisances soulevées concernant l'étude de la similarité des profils d'impuretés entre le générique et la référence.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 2</b>	Le procédé de fabrication du produit fini est-il maîtrisé ?	
<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>	A l'unanimité, les membres présents estiment que le procédé de fabrication du produit fini est maîtrisé, toutefois des résultats de média fill test récents sont à verser.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 3</b>	Les spécifications du produit fini à libération proposées par les laboratoires DEXTREG sont-elles acceptables ?	
<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, les membres présents estiment que les spécifications du produit fini à libération proposées par les laboratoires DEXTREG sont acceptables.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 4</b>	Les spécifications du produit fini à péremption proposées par les laboratoires DEXTREG sont-elles 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>	A l'unanimité, les membres présents estiment que les spécifications du produit fini à péremption proposées par les laboratoires DEXTREG ne sont pas acceptables.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>