

Numero unique de document : GT202014053
Date document : 04/09/2014
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

Séance du 04 septembre 2014 de 14h00 à 18h00 en salle A014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Véronique ANDRIEU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jerôme BARRÉ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean BERNADOU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Odile CHAMBIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/> Excusé	
Cécile LAUGEL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ludovic LECOINTRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusé	
Solange MICHAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean OUSTRIN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusé	
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"/>	
Anne-Laure CAMARA	Référent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Maryam MEHMANDOUST	Référent scientifique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusée	
Lama SARGI	Evaluateur scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eva CAPON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Oriane CEA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusé	
Anne DUNAND	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie GERMINET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne CHARDON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Léticia MARTINEZ-PEYRAT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour				
1.2	Adoption du CR du GT202014-04 du 10 juillet 2014		Pour adoption		
1.3	Nouveau Règlement intérieur des groupes de travail		Pour adoption		
2.	Dossiers thématiques				
3.1	CHOLECALCIFEROL NEITUM	SGE	Pour discussion		Non
3.2	CHOLECALCIFEROL MG PHARMA	SGE	Pour discussion		Non
3.3	ERYTHROMYCINE MEDIPHA SANTE	OCE	Pour discussion		Non
3.4	CEFEPIME DEXTREG	ADU	Pour discussion		Non
3.5	NEFOPAM MEDISOL 20mg/2ml,	SGE	Pour discussion		Non
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1					
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1					
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Adoption de l'ordre du jour

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

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

Il procède à la vérification des conflits d'intérêts. Selon l'analyse des liens d'intérêt réalisée, aucun lien susceptible d'entraîner une situation de conflit 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 qu'un expert externe ponctuel va être auditionné lors de la séance de ce jour. Il précise que cet expert ne sera présent que pour les dossiers concernés et qu'il ne participera pas au vote.

Déroulement de la séance

Adoption du CR du GT 202014-04 du 10 juillet 2014

Le secrétaire de séance procède à l'approbation du Compte rendu de séance du GT 202014-04 du 10 juillet 2014, 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

Adoption du Nouveau Règlement intérieur des groupes de travail

Le secrétaire de séance présente les principales modifications figurant dans le nouveau règlement intérieur, celui-ci a été envoyé à tous les membres. Ce nouveau règlement intègre notamment la possibilité de participer par conférence téléphonique ou visioconférence au groupe de travail en cas d'impossibilité de se déplacer et dans ce cas, le vote ne peut pas avoir lieu à bulletin secret.

Quelques échanges ont lieu concernant ce règlement puis celui-ci est adopté.

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom>	CHOLECALCIFEROL NEITUM 100 000 UI, solution buvable en ampoule ALEPT
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>	14h30-15h

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

Réponse du laboratoire à la MI

Extraits Compte rendu du GT20201303 du 3/10/2013 relatif aux génériques de solution buvable de cholécalférol

Présentation de la problématique

La société ALEPT a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour la spécialité CHOLECALCIFEROL NEITUM 100 000 UI, solution buvable en ampoule. Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence UVEDOSE 100 000 UI, solution buvable en ampoule des laboratoires CRINEX.

La spécialité CHOLECALCIFEROL NEITUM se présente sous la forme d'une ampoule de 2 ml contenant 2,5 mg de cholécalférol,

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

Générique : 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) 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.

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

- 1. Une comparaison des paramètres pharmaco-techniques (densité, couleur, odeur par exemple..) des produits finis (référence versus générique) est à fournir.*
- 2. La comparaison des formes pharmaceutiques après dilution et au moment de l'administration accompagnée d'une comparaison des propriétés pharmacotechniques de ces formes est à présenter pour justifier l'absence d'étude de bioéquivalence : formation d'une émulsion, la taille des gouttelettes etc ...Des résultats expérimentaux et une discussion devraient être présentés sur cet aspect biopharmaceutique. Il faut 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.*
- 3. De plus, le produit peut être utilisé pur, dilué dans de l'eau ou dans du lait. Des essais de reconstitution doivent être réalisés avec des comparaisons physico-chimiques avec la référence.*

Le laboratoire a répondu à ces questions :

1. Une comparaison de certains paramètres (densité, couleur, odeur, aspect, goût..) a été effectuée. Des différences entre générique et référence ont été notées.
2. Une étude comparative in vitro de mesure de l'absorption de la Vit D3 à travers de cellules intestinales après une phase initiale de digestion a été réalisée :
Etude faite avec produit pur, avec de l'eau, du lait et repas complet.
Simulation des phases stomacale et duodénale.
Limite du modèle : durée insuffisante pour observer une hydrolyse totale des tri-glycérides dans la phase de digestion intestinale. Donc la VitD3 risque de rester dans la phase non hydrolysée au lieu de passer dans les micelles.
3 paramètres ont été étudiés : bioaccessibilité, absorption intestinale et biodisponibilité.
3. Les essais de reconstitution ont été réalisés ainsi que des comparaisons physico-chimiques avec la référence : Dilution dans 1/2 verre eau, agitation avec cuillère.
Dilution dans biberon, avec lait chaud.
Comparaison de : aspect, couleur, odeur, goût
Toutefois, pas d'étude de la taille des gouttelettes huileuses, pas de commentaire sur la forme pharmaceutique après reconstitution.

Les réponses apportées par les laboratoires sont discutées.

Il est indiqué qu'aucune étude de la taille des gouttelettes et aucun commentaire sur la forme pharmaceutique après dilution et avant administration n'ont été versés. Plusieurs membres du GT estiment que la formulation étant très différente de celle de la référence, il est sans doute difficile de montrer la similarité sur ces 2 paramètres mais le laboratoire n'aborde pas le sujet.

La discussion a également porté sur l'étude comparative in vitro de mesure de l'absorption de la Vit D3 à travers des cellules intestinales. Les modalités de l'étude et les résultats sont présentés.

Un membre du groupe note que la bioaccessibilité est significativement différente pour le produit pur et dilué dans l'eau entre générique et référence, l'absorption intra-cellulaire sur 24 h est identique pour la référence et le générique, sauf lorsque le générique est pur (absorption plus faible du générique) et la biodisponibilité est similaire entre générique et référence quelle que soit la dilution ou pur. Il est noté que la durée de l'étude est insuffisante pour observer une hydrolyse complète des triglycérides. La vitamine D3 risque donc de rester dans la phase non hydrolysée au lieu de passer dans les micelles. Il est difficile de pouvoir tirer des conclusions favorables de cette étude in vitro.

Un membre du groupe précise que le laboratoire a fait une interprétation statistique en utilisant un test non paramétrique qui est général et peu puissant, ce qui pose problème dans le cas de résultats non significatifs.

Le choix des cellules CaCo2 utilisées pour ce test est discuté, plusieurs membres du groupe pensent que la pertinence du choix de ces cellules n'est pas démontrée.

Il est souligné que le laboratoire a fait un effort en réalisant cette étude in vitro. La procédure expérimentale est complexe, elle vise à obtenir une fraction pure en micelles (simulation de la digestion). Toutefois, plusieurs membres du groupe jugent que cette étude n'est pas représentative de ce qui se passe in vivo. Elle ne permet pas de s'assurer qu'il n'y a pas de différences in vivo entre les 2 médicaments.

Un membre du groupe fait un parallélisme avec la voie cutanée et rappelle que jusqu'à maintenant, pour les médicaments pour voie cutanée, on admet un modèle (pour l'étude de perméation cutanée) quand la composition qualitative est similaire à celle du médicament de référence, ce qui n'est pas le cas avec ces 2 produits.

A une question d'un membre du groupe sur le positionnement générique de ce dossier, le secrétaire de séance indique que celui-ci est acceptable sur le plan réglementaire, les 2 médicaments se présentent sous forme d'une solution buvable, l'une étant une solution huileuse dans l'huile d'olive, l'autre une solution huileuse dans le labrafil.

Question posée 1	Le modèle in vitro choisi est-il pertinent et adapté pour comparer l'absorption et la biodisponibilité de la vitamine D3 entre les 2 formulations ?	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	14
	Nombre d'avis favorables	1
	Nombre d'avis défavorables	9
	Nombre d'abstention	4
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que le modèle in vitro choisi n'est pas pertinent et adapté pour comparer l'absorption et la biodisponibilité de la vitamine D3 entre les 2 formulations pour les raisons précédemment évoquées lors du débat. La limite du modèle est notamment mise en évidence par l'absence de l'hydrolyse totale de l'huile d'olive à la fin de l'incubation.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre du groupe estime que le modèle in vitro choisi peut être accepté pour comparer l'absorption et la biodisponibilité de la vitamine D3 entre les 2 formulations. Il met en avant le fait que le laboratoire a fait un réel effort pour proposer un modèle. Quatre membres du groupe s'abstiennent.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Si oui, les résultats de cette étude permettent-ils de conclure à une équivalence des paramètres étudiés entre les 2 formulations dans toutes les conditions d'utilisation ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
Compte tenu de la réponse à la question 1, la question 2 n'est pas posée.		

Question posée 3	L'ensemble des éléments versés par le laboratoire permettent-ils de conclure à la similarité entre le générique et la spécialité de référence ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		14
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		14
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents du groupe de travail estiment que l'ensemble des éléments versés par le laboratoire ne permet pas de conclure à la similarité entre le générique et la spécialité de référence pour les raisons précédemment évoquées lors du débat (formulations différentes et modèle d'étude in vitro non adapté.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom>	CHOLECALCIFEROL MG PHARMA 100 000 UI, solution buvable en ampoule
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>	15h-15h10

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

Réponse du laboratoire à la MI

Extraits Compte rendu du GT20201303 du 3/10/2013 relatif aux génériques de solution buvable de cholécalférol

Présentation de la problématique

Le laboratoire MG PHARMA a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour la spécialité CHOLECALCIFEROL MG PHARMA 100 000 UI, solution buvable en ampoule. Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence UVEDOSE 100 000 UI, solution buvable en ampoule des laboratoires CRINEX.

La spécialité CHOLECALCIFEROL MG PHARMA se présente sous la forme d'une ampoule de 2 ml contenant 2,5 mg de cholécalférol,

La formulation du générique est similaire à celle de la référence :

Générique : Butylhydroxytoluène, saccharine, acide sorbique, arôme naturel de citron, macroglglycérides oléiques.

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) 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.

Suite à l'évaluation initiale du dossier, la question suivante a été posée :

La comparaison des formes pharmaceutiques après dilution et au moment de l'administration accompagnée d'une comparaison des propriétés pharmacotechniques de ces formes sont à présenter pour justifier l'absence d'étude de bioéquivalence : formation d'une émulsion, la taille des gouttelettes etc... Des résultats expérimentaux et une discussion devaient être présentés sur cet aspect biopharmaceutique.

Le laboratoire a répondu à la question :

Les formes pharmaceutiques après dilution dans l'eau ou le lait ont été comparées entre le produit développé et la référence (photos en microscopie optique, pH, taille granulométrique, taille des globules, taille des gouttelettes 10 min après dilution.....). Le laboratoire conclut que le médicament est une solution et que la forme du médicament au moment de son administration par voie orale après dilution (émulsion très fine) est identique pour le produit développé et le produit de référence.

Les réponses apportées par les laboratoires sont discutées. Les résultats versés permettent de montrer que les formes pharmaceutiques au moment de l'administration sont équivalentes.

Un membre du GT souligne qu'aucune étude complémentaire par rapport à un modèle n'a été versée. Il fait un parallélisme avec les médicaments génériques par voie cutanée pour lesquels on demande des études sur cellules de diffusion, même si les formules sont comparables.

Le secrétaire de séance rappelle que lors du GT du 3 octobre 2013, il a été conclu 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, ce qui semble être le cas au vu des résultats fournis.

Question posée 1	L'ensemble des éléments versés par le laboratoire permettent-ils de conclure à la similarité entre le générique et la spécialité de référence ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		14
Nombre d'avis favorables		14
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents du groupe de travail estiment que l'ensemble des éléments versés par le laboratoire permettent de conclure à la similarité entre le générique et la spécialité de référence. Aucune étude n'a été réalisée sur un modèle, ceci ne s'imposant pas puisque les formules sont similaires et les paramètres galéniques sont comparables entre le générique et la référence.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom>	ERYTHROMYCINE MEDIPHA SANTE 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion ERYTHROMYCINE MEDIPHA SANTE 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion MEDIPHA SANTE (FR)
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>	15h10-15h50

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		<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

Module 1.5.2 Specific requirements for generic application
 Extraits du module 2 (QOS et clinical overview)
 Extraits du module 3 (sections 3.2.S.4.1 / 3.2.P.2 / 3.2.P.5.1 / 3.2.P.8.1)
 Proposition de RCP

Présentation de la problématique

Le laboratoire MEDIPHA SANTE a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités ERYTHROMYCINE MEDIPHA SANTE 500 mg et ERYTHROMYCINE MEDIPHA SANTE 1 g. Ces spécialités se présentent sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence ERYTHROCINE 0,5 g, lyophilisat pour usage parentéral (IV) et ERYTHROCINE 1 g I.V., lyophilisat pour préparation injectable des laboratoires AMDIPHARM LTD.

Ce dossier fait partie des premières soumissions de génériques à base de lactobionate d'érythromycine. Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active stérile.

L'Erythromycine base est obtenue par fermentation à partir de *Streptomyces erythreus* sur un site italien. Elle sert comme matière de départ pour la fabrication du lactobionate d'érythromycine stérile sur un autre site italien.

L'obtention du produit fini se fait par répartition aseptique de la poudre stérile sur un site en France.

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

Un expert externe ponctuel est auditionné pour la partie galénique du dossier. Il présente les différentes étapes du procédé de fabrication. Il indique que la validation du travail aseptique est complète. Elle intègre également la présentation des media fill tests. L'uniformité de remplissage a été suivie tout au long du procédé. Les données présentées sont satisfaisantes.

Il précise que les bouchons sont radiostérilisés, ce qui est susceptible d'entraîner une fragilisation des bouchons chlorobutyle. En conséquence, une étude d'étanchéité des flacons à péremption est à demander.

La validation de la stérilisation des bouchons est également discutée. Celle-ci est externalisée.

La validation du transport du vrac stérile a été abordée. L'expert ponctuel indique qu'il n'y a pas de risque de démelange puisqu'il s'agit d'un monoproduit ; de plus, le produit est emballé dans des flacons en aluminium stériles obturés par un bouchon en caoutchouc stérile et cerclage métallique stérile, ce qui permet de garantir la stérilité du produit. Un évaluateur de l'ANSM précise que les données de validation du transport du vrac stérile doivent toutefois être versées au dossier.

Les spécifications de la substance active et du produit fini sont présentées. Un membre du groupe souligne que les spécifications du produit fini sont celles de la substance actives complétées par d'autres spécifications appropriées. Les comparaisons des teneurs en impuretés de la substance active et du produit fini entre le générique et la référence sont également discutées. Elles montrent des résultats similaires.

Il est également indiqué que les études de stabilité de la substance active n'ont pas été réalisées dans le conditionnement commercial revendu. Ces études sont donc à verser. Par conséquent, en l'absence de ces données de stabilité, la substance active devra être recontrôlée avant chaque mise en œuvre, y compris la stérilité de la substance active.

Les études de stabilité *in use* présentées dans le dossier ont été discutées, les données versées dans le dossier pharmaceutique sont satisfaisantes.

A une question posée par un évaluateur ANSM, le secrétaire de séance répond qu'il est de la responsabilité de l'évaluateur en charge de la rédaction du RCP de s'assurer que les informations qui seront mentionnées dans le RCP sont en cohérence avec les conclusions du rapporteur. Il précise que les libellés concernant la stabilité in-use doivent également être en conformité avec les recommandations européennes.

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	Peut-on considérer que la qualité de la substance active stérile est démontrée ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		14
Nombre d'avis favorables		14
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0

Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Suite à une remarque des membres du groupe, le secrétaire de séance précise qu'en cas d'avis favorable sur ce dossier et en l'absence d'études de stabilité de la substance active dans le conditionnement commercial revendiqué, le laboratoire devra reconstrôler la substance active avant chaque fabrication, y compris le contrôle de la stérilité. La question 1 est donc posée sans préjudice de cette question. Les membres présents du groupe de travail estiment à l'unanimité que l'on peut considérer que la qualité de la substance active stérile est démontrée. Toutefois, la stabilité dans le conditionnement commercial revendiqué reste à démontrer.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Le procédé de fabrication du produit fini est-il bien maîtrisé ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		14
Nombre d'avis favorables		13
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		1
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que le procédé de fabrication du produit fini est bien maîtrisé. Toutefois, certains membres soulignent que le dossier devra être complété par la validation du transport de la substance active vrac stérile. Il est également précisé que la question concernant l'étanchéité des flacons à péremption devra être posée.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre du groupe s'abstient. Il émet des réserves quant à la stérilisation des bouchons.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 3	La preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence est-elle apportée ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		14
Nombre d'avis favorables		14
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres du groupe de travail estiment que la preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence est apportée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	CEFEPIME DEXTREG 1 g, poudre pour solution injectable (IM/IV) CEFEPIME DEXTREG 2 g, poudre pour solution injectable (IV)
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>	15h50-16h45

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

Module 1.5.2 specific requirements for generic application

Extraits du module 2 (QOS et clinical overview)

Extraits du module 3 (sections 3.2.P.2.2 / 3.2.P.3 / 3.2.P.5.1 / 3.2.P.8.1)

Présentation de la problématique

Le laboratoire DEXTREG a déposé une demande d'AMM selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour 2 spécialités CEFEPIME 1g et 2g se présentant sous la forme poudre pour solution injectable.

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence AXEPIM 1g et AXEPIM 2g, poudre pour usage parentéral des laboratoires BRISTOL – MYERS SQUIBB.

Le dossier fait référence à un certificat de la Pharmacopée Européenne (CEP) pour la substance active, le dichlorhydrate de céfépime monohydraté stérile fabriqué sur un site en Inde. La méthode de stérilisation est une filtration stérilisante. Il est noté dans le CEP que celle-ci a été évaluée et approuvée par l'EDQM.

Le dichlorhydrate de céfépime monohydraté stérile est ensuite mélangé avec de l'arginine stérile sur ce même site pour obtenir un produit intermédiaire stérile.

Ce site est couvert par un certificat BPF émanant des autorités anglaises (inspection du 22/06/2011).

L'obtention du produit fini se fait par répartition aseptique du mélange intermédiaire stérile sur un autre site en Inde couvert également par un certificat BPF émanant des autorités anglaises (inspection du 22/04/2011). Le demandeur propose de remplir les flacons à 106% de la valeur nominale pour garantir la conformité de la dose prélevée.

Des certificats d'analyse du générique (2CA) et de la spécialité de référence (1CA) sont versés en développement galénique pour chacun des dosages revendiqués.

La durée de conservation du mélange intermédiaire stérile est fixée à 36 mois par le fabricant.

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

Un expert externe ponctuel est auditionné pour la partie galénique du dossier. Il présente les différentes étapes du procédé de fabrication. Il note une absence d'information concernant l'arginine stérile. Les validations versées ne soulèvent pas de question de sa part.

Il aborde le problème du surremplissage des flacons à 106% de la valeur nominale. Le laboratoire justifie ce surremplissage pour garantir la conformité de la dose prélevée. Il indique toutefois que la dose prélevée lors des essais est au moins de 105%, ce qui ne justifie pas les pertes en fabrication. De plus, il souligne que le demandeur n'indique pas l'utilisation d'une dose de solvant à 106% pour compenser le surdosage.

Le demandeur indique dans son dossier que la référence ne contient pas de surdosage, ceci ayant été déterminé après avoir réalisé des pesées de la spécialité de référence.

Le secrétaire de séance informe qu'au vu des éléments que lui a transmis un évaluateur de l'ANSM, des variations déposées et acceptées en 2008 pour la spécialité de référence française mentionnent un surremplissage de 5%. Plusieurs membres du groupe estiment que ce surremplissage devrait toutefois être argumenté par des données expérimentales. Un membre du groupe indique que le volume extractible après dilution devrait être démontré à 94% afin de pouvoir justifier un surremplissage à 106%.

Un membre du groupe soulève la question de la durée de conservation du mélange intermédiaire stérile de 36 mois revendiquée par le demandeur. Par ailleurs, le laboratoire ne précise pas si la durée de conservation du produit fini revendiquée (2 ans) tient compte de cette durée de conservation de 36 mois du mélange intermédiaire. Le mode de calcul pour la durée de conservation du produit fini n'est pas précisé.

Un membre du groupe fait remarquer que la fourchette de la spécification du dosage en cefepime dans le mélange intermédiaire est large (82.5%-94.5%) et que l'on peut par conséquent être sceptique quant à la durée de péremption de 3 ans revendiquée pour le mélange intermédiaire.

Une discussion a lieu concernant l'absence de données sur la stérilisation de l'arginine.

Il est indiqué que la fabrication du mélange intermédiaire entre dans la fabrication du produit fini et compte tenu qu'il n'y a pas de stérilisation terminale du mélange, les données de stérilisation de l'arginine doivent être versées au dossier bien qu'il s'agisse d'un excipient.

Il est également souligné l'absence de validation du transport du mélange stérile.

L'expert ponctuel estime que l'ensemble des contrôles en cours tout au long du remplissage permettent de s'assurer de l'homogénéité du mélange.

Le secrétaire de séance précise qu'une validation du transport est toujours demandée, même si l'ensemble des résultats des contrôles réalisés ultérieurement lors du remplissage sont rassurants.

Les comparaisons des paramètres pharmaco-techniques et des teneurs en impuretés entre la référence et le générique sont également discutées. Les données versées par le laboratoire montrent des résultats similaires.

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	Le surdosage (sur-remplissage) en poudre dans les flacons à 106 % de la valeur nominale est-il acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		12
Nombre d'avis favorables		1
Nombre d'avis défavorables		10
Nombre d'abstention		1
Jérôme Barré a quitté la séance avant le débat concernant ce produit et n'a donc pas pris part au vote. Odile Chambin s'est absentée un moment et n'était pas présente lors du vote de cette question.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents estime que le surdosage (sur-remplissage) en poudre dans les flacons à 106 % de la valeur nominale n'est pas acceptable en l'absence de justification.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre du GT estime que le surdosage (sur-remplissage) en poudre dans les flacons à 106 % de la valeur nominale est acceptable. Un membre du GT s'abstient.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	La preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence est-elle apportée ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13
Nombre d'avis favorables		13
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré a quitté la séance avant le débat concernant ce produit et n'a donc pas pris part au vote.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres du groupe de travail estiment que la preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence est apportée. Les comparaisons des paramètres pharmacotechniques et des profils d'impuretés montrent des résultats similaires.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 3	La durée de stabilité de 36 mois du mélange intermédiaire stérile est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13
Nombre d'avis favorables		1
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré a quitté la séance avant le débat concernant ce produit et n'a donc pas pris part au vote.		

Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents estime que la durée de stabilité de 36 mois du mélange intermédiaire stérile n'est pas acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>	<p>Un membre du GT estime que la durée de stabilité de 36 mois du mélange intermédiaire stérile pourrait être acceptée.</p> <p>Le laboratoire a démontré que le mélange intermédiaire est stable entre 0 et 36 mois, s'il choisit de fabriquer son produit fini avec un mélange intermédiaire de 36 mois, cela diminue d'autant la péremption totale de son produit fini.</p> <p>C'est un choix industriel. Il n'y a pas de risque pour le patient si on considère que la péremption commence au début de la fabrication du mélange intermédiaire, que la durée de conservation de l'intermédiaire soit de 6 mois ou 36 mois.</p>	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	NEFOPAM MEDISOL 20mg/2ml, solution injectable
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>	16h45-17h15

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

Module 2

Extraits du module 3 (section 3.2.S et section 3.2.P.2)

Présentation de la problématique

Le Laboratoire MEDISOL a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité NEFOPAM MEDISOL 20 mg/2ml, solution injectable.

Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence ACUPAN, solution injectable des laboratoires BIOCODEX.

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

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active.

Le produit fini est fabriqué sur un site en France. Il fait l'objet d'une stérilisation terminale.

Des certificats d'analyse du générique (3CA) et de la spécialité de référence (1CA) sont versés en développement galénique.

L'évaluation de la partie analytique est présentée, elle n'a pas soulevé de remarques majeures.

Un expert externe ponctuel est auditionné pour la partie galénique du dossier. Il présente les différentes étapes du procédé de fabrication. Il souligne que chaque taille de lot a fait l'objet d'un rapport de validation.

La formule est similaire à celle de la référence. Les comparaisons du pH, de l'osmolalité et des teneurs en impuretés entre la référence et le générique sont également abordées. Les données montrent des résultats similaires.

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 qualité de la substance active (notamment au niveau des impuretés) est-elle apportée ?
-------------------------	---

Votes

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

Jérôme Barré ayant déjà quitté la séance, il n'a donc pas pris part au vote.

Avis relatif à la question posée

<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres du groupe de travail estiment que la qualité de la substance active (notamment au niveau des impuretés) est apportée.
<i>Avis minoritaires</i>	

Proposition d'action :	Par	Échéance
-------------------------------	------------	-----------------

Question posée 2	La preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence est-elle apportée ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13
Nombre d'avis favorables		13
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré ayant déjà quitté la séance, il n'a donc pas pris part au vote.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres du groupe de travail estiment que la preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence est apportée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance