

Numero unique de document : GT20201501-3
Date document : 05/02/2015
Direction : Direction de l'Evaluation
Pôle : Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Non Clinique
Personne en charge : Véronique Deffarges / Antoine Sawaya

GT20 Médicaments génériques et sur la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques–N° 2015-01

Séance du 05 février 2015 de 14h00 à 18h00 en salle 1

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Véronique ANDRIEU	Membre	<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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusée	
Danièle GONCALVES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alain GRAFTIEAUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bruno LACARELLE	Membre	<input 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 WEHRLE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Denis WOUESSIDJEW	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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>	
Philippe ZAMIA	Référent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yves CORTEZ	Scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CT à 17h
Cécile ROCHE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne DUNAND	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie GERMINET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eva CAPON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cécile BOSONNET-JACQUOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne CHARDON	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 GT202014-06 du 4 décembre 2014		Pour adoption		
2.	Dossiers thématiques				
2.1					
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	TRAVOPROST AUTHOU	ADU	Pour discussion	non	non
3.2	MUPIROCINE SUBSTIPHARM	CBJ	Pour discussion	non	oui
3.3	ROSUVASTATINE BIOGARAN	ECA	Pour discussion	non	non
3.4	CHLORHEXIDINE/BENZALKONIUM/ ALCOOL BENZYLIQUE SUBSTIPHARM	SGE	Pour discussion	non	oui
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
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 informe les membres du GT de la démission de Monsieur Ludovic LECOINTRE pour des raisons personnelles.

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

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

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

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

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

Il informe les membres du GT 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 le dossier concerné et qu'il ne participera pas au vote.

Déroulement de la séance

Adoption du CR du GT 202014-06 du 4 décembre 2014

Le secrétaire de séance procède à l'approbation du Compte rendu de séance du GT 202014-06 du 4 décembre 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

Nom du dossier < nom >	TRAVOPROST AUTHOU 40 microgrammes/ml, collyre en solution MEDIPHA SANTE
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>	14h15-15h30

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

QOS

Non clinical summary

Module 3.2.P.2

Module 3.2.P.5

Module 3.2.P.8

Présentation de la problématique

Le laboratoire MEDIPHA SANTE a déposé une demande d'AMM selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité TRAVOPROST AUTHOU 40 microgrammes/ml, collyre en solution.

La spécialité de référence est TRAVATAN 40 microgrammes/ml, collyre en solution (Lab. Alcon Laboratories Ltd, UK).

Il s'agit d'un analogue de prostaglandine indiqué dans le traitement du glaucome à angle ouvert et de l'hypertension oculaire.

En novembre 2010, TRAVATAN a changé de formulation (remplacement notamment du conservateur « chlorure de benzalkonium (BAK) » par du « polyquaternium-1 (PQ) ») dans le cadre d'une modification de type II (EMA/H/C/II/0035G), l'ancienne formulation à base de BAK n'est donc plus disponible sur le marché.

Composition excipiendaire de la spécialité de référence :

de 2001 à 2010 :

Chlorure de benzalkonium, ricin (huile de) hydrogénée polyoxyéthylénée (40), edetate disodique, acide borique, trometamol, mannitol, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau purifiée.

depuis 2010 :

Polyquaternium 1, ricin (huile de) hydrogénée polyoxyéthylénée (40), propylèneglycol, acide borique, mannitol, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau purifiée.

Composition excipiendaire de la spécialité générique :

Chlorure de benzalkonium, hydroxystéarate de macrogol, trométamol, acide borique, édétate disodique, mannitol, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique concentré, eau pour préparations injectables

Partie pharmaceutique

Le laboratoire axe son développement pharmaceutique sur le choix d'une formulation optimisée pour que le générique présente les mêmes caractéristiques que celles de la spécialité de référence.

Cependant l'excipient Cremophor RH40 (huile de ricin polyoxyéthylénée) présent dans la formule de la référence est protégé par un brevet. En conséquence, l'agent émulsionnant retenu par Médipha Santé pour disperser le travoprost huileux dans l'eau purifiée est le macrogol hydroxy stéarate. Toutefois, aucune donnée n'est fournie sur la nature de la solution obtenue.

L'utilisation de ce tensio-actif a fait l'objet d'études non cliniques comparatives.

Le laboratoire présente des spécifications du produit fini différentes à libération et à péremption. La justification des spécifications est basée sur les spécifications de l'USP, les données de développement et les résultats de stabilité actuellement disponibles.

Partie non clinique

Deux études non cliniques sont fournies, elles ont pour objectif de comparer l'effet du générique TRAVAPROST AUTHOU et celui de la référence TRAVATAN (ancienne formulation BAK-preserved) sur la pression intra oculaire chez le lapin et de comparer le passage à travers la cornée porcine excisée du générique TRAVOPROST AUTHOU et celui de la référence TRAVATAN (ancienne formulation BAK-preserved) et TRAVATAN (nouvelle formulation PQ1-preserved).

Partie clinique

Une étude clinique comparant le TRAVOPROST AUTHOU par rapport à la nouvelle formulation de TRAVATAN Alcon est fournie. Le laboratoire la qualifie d'étude d'équivalence mais il s'agit en fait d'une étude de non infériorité.

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

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

Une discussion a lieu concernant les spécifications du produit fini à libération et à péremption.

Il est souligné que les normes des impuretés sont beaucoup trop larges en particulier pour les impuretés connues et notamment la teneur en 5,6 trans isomère ainsi que pour la somme totale qui en découle. Il est par ailleurs noté que les spécifications proposées ne sont pas en accord avec les résultats obtenus (résultats majoritairement « ND »). Des incohérences entre les spécifications annoncées en 3.2.P.5.1 et celles figurant dans le tableau des résultats en 3.2.P.5.4 sont également soulignées. Il est précisé que dans d'autres dossiers de travoprost, la teneur en isomère 5.6 trans était <1%, norme nettement inférieure à celle revendiquée pour ce dossier.

De plus, concernant le profil d'impuretés, le laboratoire fait état de pics d'origine inconnue observés aux $TR \leq 6$ min sans fournir aucune information concernant l'origine de ces pics, ce qui n'est pas acceptable.

La borne supérieure des spécifications du dosage à péremption (110% de la théorie) est également discutée. Selon plusieurs membres, cette norme de 110% n'est pas acceptable. Il est indiqué par certains membres que si cette norme de 110% est justifiée par des pertes en eau pouvant aller jusqu'à 5%, il est curieux que la concentration en benzalkonium à péremption soit inchangée.

La similarité avec le produit de référence est également discutée.

Des résultats d'analyse comparables pour le générique et la référence (aspect-pH-volume-osmolalité-identification et dosage du Travoprost, substances apparentées, particules étrangères) ont été versés. Des résultats de tests complémentaires (taille des gouttes, viscosité et tension de surface) et les rapports d'études sont également présentés. Il est précisé que les comparaisons ont été réalisées versus la référence nouvelle formulation.

Les différences de composition entre le générique et la référence sont discutées.

Un évaluateur de l'ANSM précise que dans 3 dossiers déposés dans le cadre de procédures européennes, le chlorure de benzalkonium figure dans la formule. Lors de ces évaluations, de nombreuses discussions ont eu lieu entre les états membres concernant le problème de l'utilisation de l'ancienne formulation de la référence mais compte tenu du grand nombre d'études déposées à l'appui de la demande de changement de formulation du TRAVATAN démontrant la similarité des 2 formulations, il a été finalement accepté que ces génériques de TRAVATAN copient l'ancienne formulation.

Il a été également précisé par un évaluateur de l'ANSM que la modification de formule de la référence n'était pas liée à un problème de sécurité.

Un membre fait remarquer que les concentrations en conservateur et en tensioactif n'ont pas été optimisées. Il indique que le laboratoire a testé plusieurs concentrations en tensioactif et qu'il a obtenu des résultats acceptables avec une concentration moindre en tensioactif que la concentration finale retenue.

A cette remarque, un membre précise qu'il est souvent pertinent pour les collyres de garder la même quantité de tensioactif que la référence, le tensioactif pouvant avoir une action au niveau de la perméabilité oculaire.

La discussion a porté également sur le type de solution, micellaire ou non micellaire.

L'expert externe indique qu'aucune donnée n'est fournie sur une éventuelle existence de micelles, le laboratoire n'a pas fait d'études poussées sur ce sujet (ex : études avec un nanosizer), aucune comparaison entre les 2 produits n'a été réalisée sur ce paramètre. Plusieurs membres du groupe estiment que les micelles doivent être recherchées, caractérisées et comparées avec celles de la référence.

Une question est soulevée quant à la teneur résiduelle en oxyde d'éthylène dans le conditionnement.

L'absence d'étude de stabilité dans les conditions ICH en humidité faible est également discutée. Plusieurs membres estiment que compte tenu de la semi-perméabilité du conditionnement, une étude en condition ICH en humidité faible devrait être versée. Toutefois, d'autres membres indiquent que le laboratoire ayant justifié cette absence en intégrant le test de la perte en eau, afin de permettre l'extrapolation des résultats en conditions plus spécifiques (à taux d'humidité réduit : 40°C/25% HR), comme prévu par dans le guideline ICH, cette démarche est acceptable.

Les études comparatives de perméation cornéenne versées sont discutées. Il est souligné que les différences obtenues sont faibles et que les résultats semblent similaires. Toutefois un évaluateur de l'ANSM indique que le test statistique utilisé n'est pas celui qui doit être utilisé pour conclure à une équivalence mais qu'il est destiné à montrer des différences. Il précise qu'un test échouant à montrer des différences ne permet pas de conclure à une équivalence. Pour démontrer une équivalence, on ne pose pas les mêmes hypothèses. On ne peut donc juger des conclusions de l'analyse statistique versée.

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 preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence « ancienne formule » est-elle apportée ?	
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 estiment que la preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence « ancienne formule » n'est pas 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 « nouvelle formule » est-elle apportée ?	
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 estiment que la preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence « nouvelle formule » n'est pas apportée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 3	Les spécifications du produit fini à libération et à péremption sont-elles acceptables ?	
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 estiment que les spécifications du produit fini à libération et à péremption ne sont pas acceptables.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier /	MUPIROCINE GENODEX 2%, pommade MUPIROCINE SG-PHARM 2%, pommade MUPIROCINE SUBSTIPHARM 2%, pommade
Laboratoire	SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT
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>	15h30-16h35

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
Andrieu, Véronique		IP-RE	Type 1	1/12/2009-30/6/2010	Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Bernadou, Jean		IP-AC/ IP-RE	Type 1	1/07/2010-31/7/2011	Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Wouessidjewe, Denis		IP-RE	Type 1	1/12/2009-1/03/2010	Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <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

QOS

Extraits du module 3 (3.2.P.2 ; 3.2.P.3 ; 3.2.P.5 ; 3.2.P.8)

Présentation de la problématique

Le laboratoire SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10.3 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :

MUPIROCINE GENODEX 2 %, pommade

MUPIROCINE SG-PHARM 2 %, pommade

MUPIROCINE SUBSTIPHARM 2 %, pommade

Il s'agit d'une demande hybride - non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence MUPIDERM 2 %, pommade des laboratoires ALMIRALL.

Sur le plan pharmaceutique, il est à noter :

- **Une surcharge de 10% en substance active prévue dans les lots de taille industrielle : pour le demandeur ce surdosage serait justifié par les résultats de stabilité et par les résultats d'analyse du produit de référence qui laissent supposer une surcharge d'environ 10%.**
- **Une dégradation importante du produit fini en stabilité corrélée à une augmentation du taux des impuretés à péremption.**

Par ailleurs, le laboratoire a déposé des comparaisons physico-chimiques, pharmacotechniques et rhéologiques entre sa spécialité et la spécialité de référence ainsi que des données de perméation cutanée réalisées sur cellules de Franz visant à démontrer la similarité de sa spécialité avec la référence.

Un évaluateur de l'ANSM fait un résumé des études comparatives de perméation cutanée versées. Il indique que les statistiques utilisées (test de Student pour séries indépendantes) ne sont pas adaptées, l'hypothèse de départ n'est pas bonne et il n'est pas pris en compte la répétition des mesures sur les échantillons de peau provenant d'un même donneur, ce qui favorise les « p » élevés et va dans le sens de ce que le laboratoire veut démontrer. Il précise avoir calculé les ratios entre les 2 produits et conclut que l'équivalence n'est pas démontrée statistiquement.

Au vu des résultats obtenus, sans même tenir compte de l'analyse statistique, plusieurs experts estiment que la similarité n'est pas démontrée.

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

Il est discuté du surdosage de 10 % justifié par le laboratoire par les résultats de stabilité et par l'étude de stabilité réalisée sur le produit de référence dont les résultats d'analyse laissent supposer une surcharge d'environ 10%.

Un membre juge que cet argument est a priori non recevable, le surdosage n'étant généralement admis que pour les pertes au cours de la fabrication ou dans certains cas particuliers comme celui des vitamines, reconnues pour être particulièrement instables.

Un évaluateur de l'ANSM confirme qu'un surdosage de 10 % a également été accepté pour la référence.

Il est précisé que la fabrication a porté uniquement sur des lots sans surcharge et qu'il n'y a aucune donnée à libération et en stabilité avec des lots avec le surdosage revendiqué. Ce point est considéré comme majeur dans la mesure où les études de stabilité doivent être réalisées sur la formule revendiquée.

La valeur de 10 % du surdosage est également discutée. Un membre indique que cette valeur n'a pas été déterminée par des essais avec des valeurs plus faibles de surdosage. Un membre estime que cette valeur 10% paraît justifiée au vu des résultats de stabilité à 9 mois à 25°C sur la formule sans surdosage montrant une dégradation de 7%. Il précise que cette perte en stabilité peut s'expliquer par une dégradation intrinsèque de la substance active. Il s'agit d'une réaction chimique qui ne dépend que de la température, voire également du pH.

Plusieurs membres estiment qu'il faudrait des comparaisons des profils d'impureté sur des lots du générique et de la référence proches de la péremption afin de s'assurer que la stabilité du générique est aussi bien maîtrisée que celle du princeps. Les données de comparaisons versées entre le générique et la référence sont difficilement exploitables, la comparaison ayant été faite avec un lot récent du générique non surdosé et un lot ancien du princeps.

Les spécifications de teneur en substance active dans le produit fini à libération et à péremption sont également abordées. Un membre indique que les normes proposées (105-115% à libération et 90-115% à péremption) ne sont pas cohérentes si l'on considère que les 10% servent à compenser les pertes en stabilité.

Il note également que la norme de 20% pour la somme totale des impuretés à péremption n'est pas acceptable en l'absence de résultats de stabilité sur la formule avec surdosage.

Un membre fait remarquer que la formule est très similaire à la référence et que malgré les résultats différents obtenus sur cellules de Frantz, on pourrait estimer que les produits sont similaires.

Le secrétaire de séance rappelle que pour ces génériques topiques, il avait été statué que la similarité devait être démontrée sur les 3 paramètres, similarité des formules, similarité des caractéristiques physico-chimiques, pharmacotechniques, rhéologiques, et similarité de la perméation cutanée, la similarité sur seulement 2 des 3 paramètres ayant été jugée insuffisante.

Question posée 1	Sous réserve qu'un surdosage ait été accepté pour la référence, le principe du surdosage en substance active à la fabrication est-il acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		1
Jérôme Barré a quitté la séance au cours du 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 juge que le principe du surdosage en substance active à la fabrication est acceptable sous réserve qu'un surdosage ait été accepté pour la spécialité de référence.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre s'abstient.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	La valeur de 10 % pour le surdosage en substance active à la fabrication est-elle justifiée, sous réserve qu'un surdosage similaire ait été accepté pour la référence ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		1
Nombre d'abstention		1
Jérôme Barré a quitté la séance au cours du 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 juge que la valeur du surdosage de 10 % en substance active à la fabrication est justifiée.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre estime que la valeur de 10% du surdosage en substance active à la fabrication n'est pas justifiée, en l'absence de résultats de stabilité sur des lots surdosés. 1 membre s'abstient.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Les spécifications des impuretés à péremption sont-elles justifiées et acceptables ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
Jérôme Barré a quitté la séance au cours du débat concernant ce produit et n'a donc pas pris part au vote.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Les membres estiment qu'il n'est pas possible de répondre à la question, en l'absence notamment d'études de stabilité sur des lots de produit fini avec surdosage.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 3	Les études sur cellules de Franz démontrent-elles la similarité de la perméation cutanée entre les deux spécialités ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		1
Jérôme Barré a quitté la séance au cours du 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 juge que les études sur cellules de Franz ne démontrent pas la similarité de la perméation cutanée entre les deux spécialités.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre s'abstient.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 4	L'ensemble des données fournies démontre-t-il la similarité entre les deux spécialités ?
-------------------------	--

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

Jérôme Barré a quitté la séance au cours du 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 présents estiment que l'ensemble des données fournies ne démontre pas la similarité entre les deux spécialités	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier /	ROSUVASTATINE BIOGARAN 5 mg, comprimé pelliculé ROSUVASTATINE BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé ROSUVASTATINE BIOGARAN 20 mg, comprimé pelliculé
Laboratoire	BIOGARAN
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	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	16h35-16h55

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

Extraits du module 2 (QOS et clinical overview 2.5)

Module 3.2.S et 3.2.P

Présentation de la problématique

Le laboratoire BIOGARAN a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes:

ROSUVASTATINE BIOGARAN 5 mg, comprimé pelliculé

ROSUVASTATINE BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé

ROSUVASTATINE BIOGARAN 20 mg, comprimé pelliculé

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence suivantes :

CRESTOR 5 mg, comprimé pelliculé

CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé

CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé

des laboratoires ASTRAZENECA.

La substance active de la référence est un sel de calcium de la rosuvastatine.

La spécialité générique se présente sous un autre sel. Toutefois la quantité de la rosuvastatine (fraction thérapeutique) est identique.

Le dossier fait référence à l'ASMF du producteur de la substance active.

Au plan biopharmaceutique :

Une étude de bioéquivalence réalisée en dose unique à jeun sur le dosage 20 mg a été versée.

Elle compare :

Test : Rosuvastatine Biogaran 20 mg, comprimé pelliculé, lot de taille industrielle

Référence : CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé des laboratoires AstraZeneca, France.

Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé avec une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.

56 sujets ont été inclus. Le sujet n° 14 est sorti de l'étude pour des raisons personnelles et le sujet n°39 est sorti pour cause de vomissements.

La technique utilisée est décrite et validée. Les résultats d'ISR et de l'effet matrice sont corrects.

Les valeurs des intervalles de confiance des paramètres des deux formulations se situent au sein de l'intervalle de référence 80%-125%.

Les 3 dosages sont homothétiques et la cinétique est linéaire entre 5 et 20 mg. Aucune étude n'a été fournie avec les autres dosages.

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

Il est précisé que le développement pharmaceutique est très insuffisant. Le choix du sel de zinc en remplacement du sel de calcium utilisé au début du développement du produit n'est pas justifié. Il est noté une absence d'étude des caractéristiques du générique versus la référence. Concernant les essais de dissolution, le choix des conditions opératoires de l'essai de dissolution n'est pas justifié, les différences des profils de dissolution dans HCl (f2=35) entre la référence et le générique 20 mg ne sont pas expliquées.

Au niveau analytique, la discussion a porté essentiellement sur la qualité de la substance active. Il est notamment précisé que les starting materials proposés correspondent à des molécules complexes incluant déjà le squelette principal de la substance active, ce qui n'est pas acceptable. Un certain nombre d'insuffisances concernant les impuretés sont également soulevées, il est noté la présence d'impuretés dont on ne connaît pas la toxicité. Il est précisé que l'avis des toxicologues concernant les données versées sur la qualification de 2 impuretés doit être demandé. Il est indiqué que la partie fermée de l'ASMF reste à évaluer.

L'exclusion des sujets 14 et 39 de l'étude de bioéquivalence est également discutée. Il est précisé que des exclusions sont prévues dans le protocole pour ces situations. Parfois, l'on peut se poser des questions sur ces exclusions quand on est à la limite des bornes acceptables pour la bioéquivalence, or ici les intervalles de confiance sont 94%-103%, par conséquent même si ces patients avaient été pris en compte, le résultat n'aurait pas été hors limite.

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		0
Nombre d'avis défavorables		13
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 présents estiment qu'au vu des données figurant dans la partie ouverte de l'ASMF, la qualité de la substance active (notamment au niveau des impuretés) n'est pas apportée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Le développement pharmaceutique est-il bien conduit ? Apporte-t-il la preuve de la qualité du produit ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		13
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 présents estiment que le développement pharmaceutique est insuffisant et qu'il n'apporte pas la preuve de la qualité du produit.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 3	L'exclusion des sujets 14 et 39 modifie-t-elle les conclusions de l'étude de bioéquivalence ?
-------------------------	---

Votes	
Nombre de votants sur nombre global	13
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	13
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>	Compte tenu que le protocole de l'étude prévoit les conditions de sortie d'étude, les membres présents estiment à l'unanimité que l'exclusion des sujets 14 et 39 (répondant à ces conditions) est justifiée et ne modifie pas les conclusions de l'étude de bioéquivalence.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier / Laboratoire < nom >	CHLORHEXIDINE/BENZALKONIUM/ALCOOL BENZYLIQUE SUBSTIPHARM 0.25g/0.025g/4ml pour 100ml, solution pour application cutanée CHLORHEXIDINE/BENZALKONIUM/ALCOOL BENZYLIQUE GENODEX 0.25g/0.025g/4ml pour 100ml, solution pour application cutanée CHLORHEXIDINE/BENZALKONIUM/ALCOOL BENZYLIQUE SG-PHARM 0.25g/0.025g/4ml pour 100ml, solution pour application cutanée LOSEPT, solution pour application cutanée SUBSTIPHARM
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>	16h55-17h30

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
Andrieu, Véronique		IP-RE	Type 1	1/12/2009-30/6/2010	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Bernadou, Jean		IP-AC/ IP-RE	Type 1	1/07/2010-31/7/2011	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Wouessidjewe, Denis		IP-RE	Type 1	1/12/2009-1/03/2010	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques <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

QOS

Module 3.2.P.2

Présentation de la problématique

Le laboratoire SUBSTIPHARM a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (3) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :

CHLORHEXIDINE/BENZALKONIUM/ALCOOL BENZYLIQUE SUBSTIPHARM 0.25g/0.025g/4ml pour 100ml, solution pour application cutanée

CHLORHEXIDINE/BENZALKONIUM/ALCOOL BENZYLIQUE GENODEX 0.25g/0.025g/4ml pour 100ml, solution pour application cutanée

CHLORHEXIDINE/BENZALKONIUM/ALCOOL BENZYLIQUE SG-PHARM 0.25g/0.025g/4ml pour 100ml, solution pour application locale

LOSEPT, solution pour application cutanée

Il s'agit d'une demande hybride - non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence BISEPTINE, solution pour application locale (BAYER HEALTHCARE).

Ce dossier fait partie des premières soumissions de générique de BISEPTINE, solution pour application locale.

Aucune étude comparative in vivo n'est versée. Toutefois, afin d'apporter la preuve de la similarité de sa spécialité avec la spécialité de référence, le laboratoire compare la formulation et les propriétés physico-chimiques de son produit avec ceux du produit de référence.

Par ailleurs, le laboratoire verse une étude sur l'activité bactéricide de sa spécialité selon la norme EN 1040 et sur l'activité fongicide selon la norme EN 1275.

Un évaluateur ANSM rapporte les données évaluées concernant l'activité bactéricide et fongicide. Il indique que les données sont correctes, le laboratoire a démontré que le produit est conforme aux normes EN1040 et EN1275 dans les conditions obligatoires vis-à-vis des microorganismes de la norme. Ils n'ont pas réalisé de conditions additionnelles.

A une question posée par un membre du groupe, il répond que le test serait capable de démontrer des niveaux d'activité différents entre 2 produits, en réalisant des conditions additionnelles (concentrations plus basses).

Il rappelle que la norme définit les conditions obligatoires (concentration et microorganismes), on peut faire des conditions additionnelles (concentrations plus basses, autres microorganismes)

Lors du choix des concentrations, il doit également être tenu compte de l'éventuelle dilution de la solution antiseptique. Dans le cas de ce dossier, aucune dilution n'est mentionnée dans le RCP.

Il est précisé qu'un tableau comparatif des activités bactéricides et fongicides avec la référence a été versé. Les résultats présentés sont comparables.

Les conclusions de l'évaluation de la partie galénique du dossier sont également présentées. Il est précisé que les propriétés physico-chimiques du générique sont comparables à celles du produit de références : apparence, densité relative, teneurs en substances actives comprises entre 95 % et 105 %, profil d'impuretés similaire. Le développement galénique est clair.

Il est indiqué que la composition est identique à celle de la référence, les 3 substances actives étant diluées dans l'eau sans présence d'autres excipients.

Question posée 1	L'activité bactéricide et l'activité fongicide sont-elles démontrées ?	
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 présents estiment que l'activité bactéricide et l'activité fongicide sont démontrées.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	La preuve de la similarité entre le générique et le produit 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 présents estiment que la preuve de la similarité entre le générique et le produit de référence est apportée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance