

Numero unique de document : GT20201406-3
Date document : 04/12/2014
Direction : Direction de l'Evaluation
Pôle : Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Non Clinique
Personne en charge : Véronique Deffarges / Antoine Sawaya

GT20 Médicaments génériques et sur la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques—N° 2014-06

Séance du 04 décembre 2014 de 13h30 à 18h00 en salle A012

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"/>	
Cécile LAUGEL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ludovic LECOINTRE	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 WOUESSIDJEWE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusé	
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lama SARGI	Evaluateur scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laure DELIGNIVILLE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sandrine DE-FAGET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Julien ARMIER	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"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Céline HUYN-DELERME	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne CHARDON	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
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour				
1.2	Adoption du CR du GT202014-05 du 4 septembre 2014		Pour adoption		
2.	Dossiers thématiques				
2.1			Pour discussion		
2.2			Pour discussion		
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA	ADU	Pour discussion	non	oui
3.2	BISACODYL INOPHARM 5mg	SGE	Pour discussion	non	oui
3.3	LINEZOLIDE PHARMAKI GENERICS 600 mg	ADU	Pour discussion	non	non
3.5	CANTINUNIDA 13.3mg/24heures,	SGE	Pour discussion	non	non
3.6	CARBOCISTEINE LIBERTY PHARMA 5%	ECA	Pour discussion	non	non
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1	GLATSYN 20 mg / ml	JAR	Pour discussion	OUI	non
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, un lien d'intérêts de type 2 a été répertorié pour l'un des membres, toutefois, l'expert concerné est absent. Des liens d'intérêts mineurs de type 1 ont également été répertoriés, ces liens ne sont pas susceptibles d'entraîner une situation de conflit d'intérêts et les membres concernés pourront participer aux débats sur les dossiers concernés ainsi qu'au vote.

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 également les membres des dates retenues pour les GT de l'année 2015 : 5 février, 9 avril, 18 juin, 17 septembre et 26 novembre.

Il informe les membres du GT que deux 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 concernés et qu'ils ne participeront pas aux votes.

Déroulement de la séance

Adoption du CR du GT 202014-05 du 4 septembre 2014

Le secrétaire de séance procède à l'approbation du Compte rendu de séance du GT 202014-05 du 4 septembre 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>	GLATSYN 20 mg / ml, solution injectable en seringue préremplie / SYNTHON BV
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	14h-14h35

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 (introduction, QOS, non clinical overview et clinical overview)

Extraits du module 3 (3.2.S.1.3, 3.2.S.2.1, 3.2.S.3.2, 3.2.S.4.1 et 3.2.S.4.5)

Module 1.5.2

Flow-chart

Présentation de la problématique

Le laboratoire SYNTHON BV a déposé une demande d'AMM selon l'article 10.3 de la directive 2001/83/CE pour la spécialité GLATSYN 20 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie dans le cadre d'une procédure décentralisée avec les Pays-Bas en tant que RMS.

Il s'agit d'une demande hybride - bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence COPAXONE 20 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie des laboratoires TEVA PHARMA.

L'acétate de glatiramère est issu d'une synthèse peptidique aléatoire à partir d'un mélange de 4 acides aminés : tyrosine, glutamine, alanine, lysine.

Compte tenu de la structure de la substance active qui est mal définie, la similarité avec la spécialité de référence est à discuter.

La problématique du dossier a été débattue au sein du GT ; toutefois, le dossier étant en cours de discussion au niveau européen, le débat ne peut être rendu public.

Question posée 1	Les données pharmaceutiques, biologiques et non cliniques versées permettent-elles de conclure à la similarité entre GLATSYN et le médicament de référence ?	
<i>La problématique du dossier a été débattue au sein du GT ; toutefois, le dossier étant en cours de discussion au niveau européen, le débat ne peut être rendu public.</i>		
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	
	Nombre d'avis favorables	
	Nombre d'avis défavorables	
	Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée		
	<i>Avis majoritaires</i>	
	<i>Avis minoritaires</i>	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Si oui, les méthodes de contrôle sont-elles suffisantes pour détecter toute déviation relative à la similarité ?	
<i>La problématique du dossier a été débattue au sein du GT ; toutefois, le dossier étant en cours de discussion au niveau européen, le débat ne peut être rendu public.</i>		
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	
	Nombre d'avis favorables	
	Nombre d'avis défavorables	
	Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée		
	<i>Avis majoritaires</i>	
	<i>Avis minoritaires</i>	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA 100 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose ; FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA 250 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA 500 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose CLL PHARMA
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>	14H35 – 15H45

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
Andrieu, Véronique		IP-RE	Type 1	1/10/2009-2/02/2010	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"/>
Lacarelle, Bruno		LD-AR	Type 2	31/12/2009-31/12/2010	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 type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input checked="" 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
Module 2 – dépôt initial
Module 3 – dépôt initial
Relevé d'avis du GTMG concernant le dossier initial
Complément de dossier du 13 mars 2014 (réponse à MI)
Guideline sur les produits inhalés

Présentation de la problématique

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

FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA, 100 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose,

FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA, 250 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose,

FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA, 500 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose,

Il s'agit d'une demande hybride - bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport aux spécialités de référence:

SERETIDE DISKUS 100 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose

SERETIDE DISKUS 250 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose

SERETIDE DISKUS 500 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose des laboratoires GLAXOSMITHKLINE.

Le statut générique est revendiqué.

La partie clinique du dossier ne présente aucune étude clinique/pK réalisée avec la spécialité CLL Pharma.

Le laboratoire revendique la conformité de son produit aux critères définis dans le texte de recommandations européen CHMP/EWP/4151/00 Rev.1. pour déroger à la réalisation d'études cliniques servant à établir l'équivalence thérapeutique avec le produit princeps.

La demande initiale a été examinée par le GTMG n°214 du 18 octobre 2012. Elle a également été examinée par un expert thérapeutique.

A l'issue de cette évaluation, des compléments d'information dans le cadre d'une mesure d'instruction ont été demandés au laboratoire.

Ainsi sur le plan clinique, il a été notifié au laboratoire :

- *Le dispositif de CLL n'est pas issu de la fabrication du produit princeps Seretide (GSK). En l'absence d'étude clinique, le dossier fondé sur les tests in vitro n'apporte pas d'expérience in vivo lors d'une utilisation par les patients traités dans les conditions réelles d'emploi qui permettrait d'étayer la fiabilité et le bon fonctionnement du système fabriqué par CLL de la première à la dernière dose (60 doses). Le laboratoire devra vérifier par les tests adaptés la fiabilité du dispositif notamment absence de grippage ou blocage du système, absence de fuite de poudre lors de la manipulation, etc... du premier au dernier déclenchement de l'appareil (60 doses) afin d'établir la similarité avec le produit de référence.*
- *De plus, le profil comparatif des fines particules (FPD) étant un élément déterminant en termes de déposition pulmonaire et donc d'efficacité et de sécurité, le laboratoire devra fournir les données comparatives du profil de distribution des fines particules (FDP) des produits CLL par rapport au princeps de dosage correspondant.*

De même, sur le plan pharmaceutique, de nombreuses questions ont été notifiées au laboratoire (notamment sur la structure de l'impureté H et sur la durée de conservation du produit fini revendiqué).

Dans son dossier de réponse, le laboratoire a modifié le dispositif d'inhalation. Il affirme que seule la partie externe du dispositif servant de couverture pour la protection de l'embout buccal a été modifiée et que les parties internes du dispositif contenant la poudre jusqu'à l'embout buccal ne sont pas modifiées par rapport à la présentation initiale.

Les motifs de ce changement d'après le laboratoire seraient une meilleure maniabilité du dispositif pour le patient. Néanmoins, en l'absence d'étude clinique la prétendue amélioration n'est pas vérifiée d'autant qu'avec la référence SERETIDE DISKUS il n'a pas été signalé de difficulté de manipulation de cet ordre.

Le laboratoire a réalisé de nouvelles mesures in vitro qui s'inscrivent dans les parties pharmaceutiques du dossier.

Module 3.2.P.2.4.3. Test de mesure d'uniformité de la dose délivrée et de la masse des particules fines sur des lots supplémentaires : comparaison de la dose délivrée et de la fraction de fines particules entre le produit et le princeps.

Module 3.2.P. 2.4.5. Déposition de poudre dans l'embout buccal

Module 3.2.P.2.4.8. Test de robustesse par la méthode du «laisser tomber».

Module 3.2.P.2.4.9. Étude comparative de robustesse et de performance du dispositif d'inhalation.

Par ailleurs, le laboratoire fournit une série de réponses aux questions posées sur le plan pharmaceutique.

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

Un évaluateur ANSM précise que sous réserve de la validation de la similarité entre le produit CLL et SERETIDE DISKUS pour les 3 dosages revendiqués, le dossier a été jugé acceptable par l'évaluateur clinique de l'ANSM.

Les réponses apportées par le laboratoire sont discutées.

Une discussion a lieu concernant l'impureté apparue au cours de l'étude de stabilité du produit fini (impureté qui dépasse en conditions accélérées le seuil de 1.0%) qui dans le dossier initial a été attribuée à une impureté de type ester. Dans sa réponse, le laboratoire indique que cette impureté correspond en fait à l'impureté H de la monographie USP du salmétérol. Un membre du groupe estime que l'impureté H est difficilement explicable comme impureté de dégradation potentielle et il émet des réserves quant à la conclusion du laboratoire concernant la structure de cette impureté. Il indique également que compte-tenu de la non-conformité à 6 mois en conditions accélérées (impureté H hors spécification), de l'évolution significative de l'impureté H dans les conditions intermédiaires et long terme, de l'absence d'analyse statistique des résultats en conditions intermédiaires et long terme, la durée de conservation de 2 ans revendiquée par le laboratoire n'est pas acceptable.

Une discussion a lieu concernant les modifications apportées au dispositif. Il est indiqué qu'il s'agit d'une modification externe. L'expert externe ponctuel indique que le flux aérodynamique n'est pas modifié, les données comparatives de MMAD (ASDP) entre le dispositif initial et le nouveau ne montre pas de différence notable.

La discussion a également porté sur la similarité du dispositif avec celui de la référence. L'expert externe ponctuel précise que le dispositif est très similaire à celui de la référence, notamment au niveau de la chambre d'expansion. Il indique que cette similarité est également démontrée par des données comparatives de MMAD avec la référence. Un évaluateur de l'ANSM explique que le laboratoire a démonté le système de la référence et a fourni des schémas détaillés du système avec des côtes.

A des questions posées par certains membres du groupe, le secrétaire de séance précise que l'ANSM n'a pas à se préoccuper des problèmes de propriété intellectuelle.

Le secrétaire de séance rappelle que le laboratoire n'a fait aucune étude clinique, il se base sur le **GUIDELINE ON THE REQUIREMENTS FOR CLINICAL DOCUMENTATION FOR ORALLY INHALED PRODUCTS**

(CPMP/EWP/4151/00) permettant l'exonération de toute étude clinique à condition de respecter un ensemble de critères. Si un seul de ces critères n'est pas rempli, l'exonération d'études cliniques n'est pas acceptable. Les 9 critères permettant l'exonération d'étude clinique conformément à la note explicative sont discutés. Ces critères semblent remplis au vu de données présentées par l'expert ponctuel.

Il est également discuté du lactose utilisé dans la formule. Celui-ci a pour but de garantir l'uniformité de dose délivrée. Or plusieurs membres font remarquer que le lactose peut avoir différentes caractéristiques qui peuvent influencer la quantité de substance active allant dans les alvéoles pulmonaires. Rien ne permet d'affirmer que c'est le même type de lactose entre le générique et la référence (lactose fin, lactose porteur...).

Un membre du groupe indique que de nombreux travaux de recherche sur ces poudres pour inhalation montrent clairement que si l'on prend du lactose monohydrate plus ou moins cristallin, en fonction de son degré de cristallinité, on modifie la fraction respirable. Le MMAD n'est pas suffisant, ce qui est important est la quantité de substance active qui pénètre dans les alvéoles pulmonaires.

Il est noté que la surface des particules est un élément important à prendre en compte.

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 produit satisfait-il à tous les critères définis dans la note explicative européenne sur les produits inhalés CHMP/EWP/4151/00 Rev.1. pour être exonéré des études cliniques ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15
Nombre d'avis favorables		8
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		7
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la comparaison telle qu'exigée par la Note explicative a été respectée, le produit satisfait aux 9 critères définis dans la note explicative européenne sur les produits inhalés CHMP/EWP/4151/00 Rev.1. Toutefois, ils estiment que la note explicative doit être considérée comme un minimum à respecter. Ces 9 critères ne leur paraissent pas suffisants à eux seuls pour accepter un biowaiver.	
<i>Avis minoritaires</i>	7 membres s'abstiennent.	
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		15
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		3
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence n'est pas apportée. Ils estiment que d'autres paramètres que ceux mentionnés dans la note explicative doivent être pris en compte tels que la granulométrie du lactose, la variabilité.	
<i>Avis minoritaires</i>	3 membres s'abstiennent.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 3	La démonstration de la structure de l'impureté H est-elle satisfaisante ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		3
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents estime que la démonstration de la structure de l'impureté apparue lors des études de stabilité n'est pas satisfaisante.	
<i>Avis minoritaires</i>	3 membres s'abstiennent.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 4	La durée de conservation proposée de 2 ans avec la mention « A conserver à une température ne dépassant pas 30°C est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		15
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que la durée de conservation proposée de 2 ans avec la mention « A conserver à une température ne dépassant pas 30°C n'est pas acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	BISACODYL INOPHARM 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant BISALIME 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant CABODYL 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant RAPIDOCEL 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant INOPHARM
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>	15h45-16h30

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
Lacarelle, Bruno		IP-AC	Type 1	1/12/2009-31/12/2010	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 checked="" type="checkbox"/> Présent <input 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

3.2.P.2

Clinical overview

Module 1.5.2

Présentation de la problématique

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

BISACODYL INOPHARM 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant

BISALIME 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant

CABODYL 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant

RAPIDOCEL 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant

Il s'agit d'une demande hybride - bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence DULCOLAX 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant des laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM.

Au plan pharmaceutique

La substance active fait référence à un CEP.

Le développement pharmaceutique traite les caractéristiques de la substance active et fournit une justification de la formulation et du choix du procédé de fabrication (notamment le triple enrobage).

La comparaison des cinétiques de libération avec la référence a été réalisée en dehors des 3 pH classiques car rien ne se dissout aux pH conventionnels. De plus, le facteur de similarité n'a pas été calculé.

Au plan biopharmaceutique

Aucune étude clinique n'a été déposée pour la raison suivante évoquée par le laboratoire : l'absorption à partir du tractus gastro-intestinal est minimale, le produit pouvant être considéré comme un produit à effet local.

Les caractéristiques pharmacocinétiques du bisacodyl, issues de la littérature et présentées dans le dossier montrent qu'une petite fraction est absorbée, subissant un effet de premier passage entérohépatique par glucuroconjugaison, 3 à 17% de la dose étant retrouvés dans les urines sous forme du métabolite conjugué. De plus dans une étude incluant 8 femmes qui ont reçu le produit, les concentrations maximales à l'état d'équilibre du métabolite actif, le BHPM, sont situées entre 19.7 et 118 ng/ml.

Même si ce produit agit exclusivement par un effet local, il n'est donc pas totalement correct de déclarer que ce produit n'est pas absorbé puisqu'une fraction est mesurable dans la circulation sous forme d'un métabolite actif.

Une étude de bioéquivalence aurait donc pu être menée.

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

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

Il est précisé que la substance active est micronisée.

La discriminance de la méthode de dissolution a été étudiée. L'étude des conditions sink a été réalisée à différents pH (7.2, 7.4 et 8) avec des quantités variables de laurilsulfate de sodium et les conditions de pH retenues sont pH 1.2 puis pH 7.2. Toutefois, un membre du groupe précise que le choix de la concentration de laurilsulfate n'est pas correctement justifié, les autres concentrations répondant également aux conditions sink. Un membre du groupe précise que le laboratoire justifie le choix de la concentration retenue pour une meilleure stabilité du dosage. La comparaison des cinétiques de libération avec la référence a été réalisée sans calcul des facteurs de similarité, mais les conditions de dissolution retenues sont en dehors des 3 pH classiques où rien ne se dissout. Faut-il exiger dans ce cas le calcul de f_2 ?

L'expert externe ponctuel indique que l'absorption à partir du tractus gastro-intestinal est minimale, le produit pouvant être considéré comme un produit à administration locale et à effet local. Dans le dossier, les caractéristiques pharmacocinétiques de la littérature montrent qu'une petite fraction est absorbée, subissant un effet de premier passage entérohépatique par glucuroconjugaison, 3 à 17% de la dose étant retrouvés dans les urines sous forme du métabolite conjugué. De plus dans une étude incluant 8 femmes qui ont reçu le produit, les concentrations maximales à l'état d'équilibre du métabolite actif, le BHPM (), sont situées entre 19.7 et 118 ng/ml. Ces concentrations sont parfaitement mesurables. Il n'est donc pas totalement correct de déclarer que ce produit n'est pas absorbé puisqu'une fraction est mesurable dans la circulation sous forme d'un métabolite actif. Une étude de bioéquivalence aurait donc pu être menée. Il précise également que ce produit agissant exclusivement par un effet local et les effets indésirables listés dans le RCP de la spécialité de référence étant des effets locaux, l'intérêt d'une étude de bioéquivalence est discutable et il estime par conséquent qu'une exemption d'étude de bioéquivalence est acceptable.

Il est fait remarquer que le RCP de la référence mentionne un certain nombre d'interactions médicamenteuses (digitalique, hypokaliémant).

Plusieurs membres soulignent le fait que les effets notés pour la référence sont des effets locaux avec les concentrations systémiques décrites pour la référence. Si cette exposition systémique est augmentée, on ne peut pas

avoir la certitude que seuls les mêmes effets locaux observés pour la référence seront observés pour le générique. En cas d'absence d'étude de bioéquivalence, la question se pose donc de savoir si l'essai de dissolution est suffisamment bon pour distinguer une différence de libération entre la formulation du générique et celle de la référence

Un membre du groupe indique que d'habitude on calcule les facteurs de similarité dans des conditions bien définies de pH. Si le facteur de similarité ne marche pas, il faut utiliser une autre méthode. Il précise également qu'avec les résultats présentés dans le dossier, le facteur de similarité ne peut pas être calculé, il faut avoir suffisamment de point pour le calculer.

Certains membres notent également que pour ce type de médicament à action locale, lorsqu'il y a un passage dans la circulation sanguine, les quantités présentes dans la circulation pourraient être un reflet de ce qui est disponible localement donc un reflet de l'efficacité du produit.

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 choix de l'essai de dissolution est-il bien justifié ?
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15
Nombre d'avis favorables		3
Nombre d'avis défavorables		6
Nombre d'abstention		6
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>		6 membres estiment que le choix de l'essai de dissolution est insuffisamment justifié. 6 membres s'abstiennent.
<i>Avis minoritaires</i>		3 membres estiment que le choix de l'essai de dissolution est correctement justifié.
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2		La similarité entre le générique et la référence est-elle démontrée (notamment en terme de profil de dissolution) ?
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15
Nombre d'avis favorables		1
Nombre d'avis défavorables		14
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>		La majorité des membres présents juge que la similarité entre le générique et la référence n'est pas démontrée (notamment en termes de profil de dissolution)
<i>Avis minoritaires</i>		Un membre juge que la similarité entre le générique et la référence est démontrée.
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 3	L'exonération de l'étude de bioéquivalence (ou de toute étude in vivo) est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15
Nombre d'avis favorables		3
Nombre d'avis défavorables		9
Nombre d'abstention		3
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que l'exonération de l'étude de bioéquivalence (ou de toute étude in vivo) n'est pas acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>	3 membres estiment que l'exonération de l'étude de bioéquivalence (ou de toute étude in vivo) est acceptable. 3 membres s'abstiennent.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	LINEZOLIDE PHARMAKI GENERICS 600 mg, comprimé pelliculé PHARMAKI GENERICS
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>	16h30-17h10

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

Extraits du module 3

Présentation de la problématique

Le laboratoire PHARMAKI GENERICS a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité LINEZOLIDE PHARMAKI GENERICS 600 mg, comprimé pelliculé.

Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence ZYVOXID 600 mg, comprimé pelliculé des laboratoires PFIZER HOLDING France.

Au plan biopharmaceutique

Une étude de bioéquivalence réalisée en dose unique à jeun sur le dosage 600 mg a été versée.

Elle compare le produit test Linezolide 600 mg au médicament de référence Zyvoxid 600 mg, Pharmacia GmbH dont la formule est identique à la référence française.

Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active linezolide fabriquée par un producteur en Inde (site de fabrication et de micronisation de la SA).

La substance active présente un polymorphisme : formes I, II et III.

La spécialité de référence correspond à la forme II, la forme la plus stable.

Le laboratoire Pharmaki Generics indique que la forme II est protégée par un brevet et ne peut donc pas être utilisée. Le laboratoire a choisi la forme III précisant que celle-ci est plus stable que la forme I.

Le développement pharmaceutique explique que des artifices (ajout de trois desintégrants) ont été utilisés afin de stabiliser la formulation.

La stabilité du polymorphe est un point critique du dossier. Le polymorphisme pouvant avoir un impact sur la stabilité du produit fini, mais également sur la solubilité de la substance active et donc sur la bioéquivalence.

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

Le sujet des impuretés est abordé brièvement et ne soulève pas de problème particulier

La discussion a porté plus particulièrement sur la forme polymorphique de la substance active. Un membre du groupe estime qu'au vu des données de littérature et expérimentales versées, la forme III est bien caractérisée. A partir de 2012, la teneur en forme II a également été contrôlée à libération et en stabilité sur tous les échantillons préparés. La stabilité a également été démontrée dans le temps. Il est précisé que les études sur la substance active ont été réalisées selon les conditions ICH classiques.

Un membre du groupe souligne qu'il n'y a pas eu d'études en conditions plus stressantes, par exemple avec un taux d'hygrométrie plus élevée afin de voir si la forme polymorphique du départ était conservée.

Un membre du groupe précise que le contrôle du polymorphisme sur le produit fini a été réalisé en développement galénique (étude sur 3 mois à 40 °C), il n'y a pas de forme II retrouvée.

Il est fait remarquer que dans le développement galénique, seules les formes I et III ont été étudiées puisque la forme II ne peut pas être utilisée, la forme I est démontrée instable.

L'essai de désagrégation réalisé avec le même désagrégant que la référence a montré une désagrégation mauvaise et longue. La formule retenue contient 3 désagrégants afin d'éviter des problèmes de gélification du comprimé au contact de l'eau. Il est noté que cette différence de comportement est probablement due à la différence de la forme polymorphe entre le générique et la référence.

Un membre du groupe fait remarquer que la substance active est considérée comme très soluble dans la classification BCS et que la masse de substance active représente plus de 60% de la masse du comprimé.

La discussion a également porté sur la taille très faible du lot de bioéquivalence.

Un membre du groupe souligne que le lot de bioéquivalence a été fabriqué avec un lot de substance active conforme aux normes retenues.

Un membre du groupe précise que la taille du lot n'est pas justifiée dans le module 3, le laboratoire indiquant que le procédé étant bien validé, la taille du lot de bioéquivalence est acceptable. Il note qu'il n'y a pas de protocole de validation versé. Il précise également que dans le procédé de fabrication, l'équipement est précisé mais pas les détails du procédé car le laboratoire indique qu'ils peuvent changer au cours de l'optimisation des scale-up.

Un évaluateur de l'ANSM fait part d'une évaluation d'un dossier linézolide dans le cadre d'une procédure européenne où la taille de lot était également inférieure à 100 000 cp, la taille du lot de bioéquivalence correspondant toutefois à la taille industrielle revendiquée et étant plus importante que celle du dossier discuté ce jour. Il indique qu'il avait été demandé à ce que toute augmentation de taille de lot industriel fasse l'objet d'une étude de bioéquivalence.

Un membre du groupe s'interroge sur la tolérance de la formule qui contient un fort pourcentage en désintégrant.

Question posée 1	Les caractéristiques de la forme polymorphique III choisie par rapport à la forme polymorphique II de la référence sont-elles bien étudiées (notamment en termes de dissolution et de stabilité) ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15
Nombre d'avis favorables		13
Nombre d'avis défavorables		2
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que les caractéristiques de la forme polymorphique III choisie par rapport à la forme polymorphique II de la référence sont bien étudiées (notamment en termes de dissolution et de stabilité)	
<i>Avis minoritaires</i>	2 membres estiment que les caractéristiques de la forme polymorphique III sont insuffisamment étudiées.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Les éventuelles différences entre les 2 formes polymorphiques peuvent-elles avoir des conséquences sur la biodisponibilité ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15
Nombre d'avis favorables		1
Nombre d'avis défavorables		9
Nombre d'abstention		5

Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que les éventuelles différences entre les 2 formes polymorphiques ne peuvent pas avoir des conséquences sur la biodisponibilité.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre estime que les éventuelles différences entre les 2 formes polymorphiques peuvent avoir des conséquences sur la biodisponibilité. 5 membres s'abstiennent.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 3	La preuve de la stabilité de la substance active (linezolide) est-elle apportée ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15
Nombre d'avis favorables		13
Nombre d'avis défavorables		2
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la preuve de la stabilité de la substance active (linezolide) est apportée.	
<i>Avis minoritaires</i>	2 membres estiment que la preuve de la stabilité de la substance active (linezolide) n'est pas apportée.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 4	La qualité de la substance active (notamment en termes d'impuretés) est-elle apportée ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15
Nombre d'avis favorables		15
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 estiment que la qualité de la substance active (notamment en termes d'impuretés) est apportée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 5	Le développement pharmaceutique est-il satisfaisant (notamment pour maîtriser tout éventuel problème lié au polymorphisme) ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15
Nombre d'avis favorables		11
Nombre d'avis défavorables		2
Nombre d'abstention		2
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que le développement pharmaceutique est satisfaisant (notamment pour maîtriser tout éventuel problème lié au polymorphisme).	
<i>Avis minoritaires</i>	2 membres estiment que le développement pharmaceutique est insuffisant. 2 membres s'abstiennent.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 6	La validation du procédé de fabrication est-elle démontrée ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15
Nombre d'avis favorables		14
Nombre d'avis défavorables		1
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la validation du procédé de fabrication est démontrée.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre estime que la validation du procédé de fabrication n'est pas démontrée.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 7	La stabilité du produit fini (notamment les formes polymorphiques) est-elle démontrée ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		10
Nombre d'abstention		5
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la stabilité du produit fini (notamment les formes polymorphiques) n'est pas démontrée du fait de l'absence de recherche de polymorphisme dans le contrôle du produit fini.	
<i>Avis minoritaires</i>	5 membres s'abstiennent.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 8	Le lot test utilisé dans l'étude de bioéquivalence est-il représentatif, notamment en termes de la composition en forme polymorphique ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		1
Nombre d'abstention		2
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que le lot test utilisé dans l'étude de bioéquivalence est représentatif, notamment en termes de la composition en forme polymorphique.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre estime que le lot test utilisé dans l'étude de bioéquivalence n'est pas représentatif. 2 membres s'abstiennent.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 9	Conformément au point 4.1.2 de la Note explicative sur les essais de bioéquivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev. 1, la taille du lot test de bioéquivalence doit être au moins égale à 10% de la taille industrielle ou 100 000 unités. La taille du lot test, inférieure à 100 000 comprimés est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		15
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que la taille du lot test, inférieure à 100 000 comprimés n'est pas acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	CANTINUNIDA 4.6mg/24heures, dispositif transdermique CANTINUNIDA 9.5mg/24heures, dispositif transdermique CANTINUNIDA 13.3mg/24heures, dispositif transdermique Laboratoires PHARMAKI GENERICS
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>	17h10-17h30

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					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
Module 3.2.P.2
QOS
Clinical overview
Synopsis

Présentation de la problématique
<p>Le laboratoire PHARMAKI GENERICS a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes à base de rivastigmine :</p> <p>CANTINUNIDA 4.6mg/24heures, dispositif transdermique CANTINUNIDA 9.5mg/24heures, dispositif transdermique CANTINUNIDA 13.3mg/24heures, dispositif transdermique</p> <p>Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence suivantes :</p> <p>EXELON 4.6mg/24heures, dispositif transdermique EXELON 9.5mg/24heures, dispositif transdermique EXELON 13.3mg/24heures, dispositif transdermique des laboratoires NOVARTIS EUROPHARM.</p> <p>Il s'agit de dispositifs transdermiques matriciels avec des formules homothétiques pour les différents dosages en fonction de la surface du patch.</p> <p>Certains excipients sont communs entre les spécialités génériques et la spécialité de référence.</p> <p>Des essais comparatifs de dissolution entre les génériques et la référence ont été fournis. Toutefois, aucune étude de passage transdermique sur cellule de diffusion (type Franz) n'a été versée. Il est à noter que l'analyse résiduelle de rivastigmine après application in vivo des patchs pendant 24 heures montre une libération plus importante du générique (126% par rapport à la référence).</p>

Au plan biopharmaceutique

Deux études de bioéquivalence ont été versées.

1. An open-label, single application, randomized, three period, six sequence, three treatment, crossover, comparative bioavailability study.

2. An open-label, multiple applications, randomized, two periods, two treatments, two sequences, crossover, patch adhesion and comparative bioavailability study.

Elles comparent :

Test : RIVASTIGMINE MYLAN 9,5 mg/24 heures (identique à CANTINUNIDA), lot de taille industrielle.

Référence : EXELON 9,5 mg/24 heures dont la formule est identique à la référence française.

Les résultats montrent la bioéquivalence entre les formulations testées.

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

Un surdosage en substance active est justifié par une perte en fabrication, quelques échanges ont lieu à ce sujet.

La discussion sur le plan galénique porte notamment sur les études de dissolution comparatives.

Un membre du groupe indique que les résultats des études de dissolution montrent des différences entre le générique et la référence, le facteur de similarité n'est pas satisfaisant, la quantité de substance active quittant le patch in vivo n'est pas la même entre le générique et la référence et aucune étude de passage transdermique en cellules de diffusion n'a été présentée.

Il est indiqué que les propriétés d'adhésion, cohésion, visco-élasticité et de passage transdermique entre le patch développé et la référence auraient dû être présentées, comparées et discutées (recommandations de la note explicative 23 August 2012 1, EMA/CHMP/QWP/911254/2011 2, Quality Working Party (QWP), Guideline on quality of transdermal patches).

Il est également noté que les limites du test de dissolution dans le produit fini ne sont pas justifiées par les résultats expérimentaux.

La discussion a porté également sur l'étude de bioéquivalence versée. Celle-ci a été réalisée en dose unique (simple application) et en doses répétées (applications multiples) entre le dispositif transdermique test Rivastigmine 9,5 mg/24h et la référence Exelon 9,5 mg/24h. Une absorption et une exposition équivalentes en Rivastigmine ont été démontrées entre les deux formulations.

Aucune étude n'a été réalisée avec le dosage le plus élevé, le laboratoire justifie cette absence pour des raisons de tolérance.

Un membre du groupe indique que les conditions pour exonérer les études de bioéquivalence sur un dosage supérieur ne sont pas réunies. En effet, d'une part, la cinétique de la rivastigmine n'est pas linéaire et d'autre part, une étude avec le dosage 13.3 mg/24h est réalisable, les études réalisées pour le dossier Exelon ont porté sur le dosage 15mg et même sur le dosage 20 mg.

Une membre du groupe note également que conformément à la Note explicative, le laboratoire aurait dû expliciter les raisons de la non similarité in vitro alors que la bioéquivalence est satisfaisante. Un membre du groupe fait remarquer que ces explications sont très difficiles à fournir.

Question posée 1	Les spécifications de l'essai de dissolution sont-elles justifiées et acceptables ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		14
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		14
Nombre d'abstention		0
Cécile Laugel 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 les spécifications de l'essai de dissolution ne sont pas justifiées et acceptables	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Faut-il exiger une étude comparative de passage transdermique sur cellules de diffusion (type Franz) entre les 2 dispositifs transdermiques malgré la présence d'études de bioéquivalence?
-------------------------	--

Votes		
Nombre de votants sur nombre global		14
Nombre d'avis favorables		5
Nombre d'avis défavorables		8
Nombre d'abstention		1

Cécile Laugel 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 juge qu'il n'est pas nécessaire d'exiger une étude comparative de passage transdermique sur cellules de diffusion (type Franz) entre les 2 dispositifs transdermiques du fait de la présence d'études de bioéquivalence.	
<i>Avis minoritaires</i>	5 membres estiment qu'une étude comparative de passage transdermique sur cellules de diffusion (type Franz) entre les 2 dispositifs transdermiques devrait être demandée afin de repérer un éventuel stockage (effet réservoir) de la substance active au niveau de la peau. 1 membre s'abstient.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 3	Le développement pharmaceutique est-il suffisant ? Apporte-t-il la preuve de la similarité entre le générique et la référence ?
-------------------------	---

Votes		
Nombre de votants sur nombre global		14
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		14
Nombre d'abstention		0

Cécile Laugel 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 développement pharmaceutique est insuffisant et qu'il n'apporte pas la preuve de la similarité entre le générique et la référence.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 4	Compte tenu des résultats de l'étude de dissolution comparative avec la référence (facteur de similarité <50), l'extrapolation des résultats de l'étude de bioéquivalence avec le dispositif transdermique 9.5mg/24heures vers les autres dosages (notamment le dosage plus élevé 13.3mg/24heures) est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		12
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		0
Cécile Laugel a quitté la séance avant le débat concernant ce produit et n'a donc pas pris part au vote. Véronique Andrieu et Odile Chambin quittent la séance avant la mise au vote de cette question		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que compte tenu des résultats de l'étude de dissolution comparative avec la référence (facteur de similarité <50), l'extrapolation des résultats de l'étude de bioéquivalence avec le dispositif transdermique 9.5mg/24heures vers les autres dosages n'est pas acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom>	CARBOCISTEINE LIBERTY PHARMA 5% ADULTES SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique et au maltitol liquide CARBOCISTEINE H2 PHARMA 5% ADULTES SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique et au maltitol liquide CARBOCISTEINE H3 PHARMA 5% ADULTES SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique et au maltitol liquide CARBOCISTEINE H4 PHARMA 5% ADULTES SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique et au maltitol liquide Laboratoire LIBERTY PHARMA
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>	17h30-17h45

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.P.2

Présentation de la problématique

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

CARBOCISTEINE LIBERTY PHARMA 5% ADULTES SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique et au maltitol liquide

CARBOCISTEINE H2 PHARMA 5% ADULTES SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique et au maltitol liquide

CARBOCISTEINE H3 PHARMA 5% ADULTES SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique et au maltitol liquide

CARBOCISTEINE H4 PHARMA 5% ADULTES SANS SUCRE, solution buvable édulcorée à la saccharine sodique et au maltitol liquide

Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence RHINATHIOL EXPECTORANT

CARBOCISTEINE 5% ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au maltitol liquide des laboratoires SANOFI France.

Les excipients utilisés dans la spécialité proposée sont différents de ceux utilisés dans la spécialité de référence :

Composition qualitative de la spécialité examinée : Gomme xanthane, saccharine sodique, maltitol liquide, éthanol à 96%, arôme caramel, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Composition qualitative de la spécialité de référence : glycérol, caramel en poudre, saccharine sodique, hydroxyéthylcellulose, hydroxyde de sodium, méthyle (parahydroxybenzoate de) sodique, eau purifiée.

L'éthanol, (excipient à effet notoire) est utilisé dans la formulation proposée comme conservateur. Cependant, cet excipient est connu pour son influence sur l'absorption des principes actifs. Or, aucune donnée n'est fournie sur les éventuelles conséquences de son utilisation sur l'absorption de la carbocistéine sachant qu'aucune étude de bioéquivalence n'est fournie.

Les différences de formule entre la spécialité générique et la référence sont discutées, en particulier la présence de l'éthanol.

Un membre du groupe indique que la question est de savoir si l'éthanol dans la formulation peut créer une interaction qui peut modifier la biodisponibilité du médicament.

Il précise que les interactions peuvent être de 2 niveaux :

- le 1^{er} est le ralentissement de la vidange gastrique par l'éthanol ; un certain nombre d'études faites montrent qu'avec 6 unités d'alcool (équivalent de 6 verres de vin), on commence à avoir un ralentissement de la vidange gastrique. Ici la quantité d'éthanol présente correspond à l'équivalent de 1.5 ml de vin, il ne devrait donc pas y avoir d'interaction au niveau de la vidange gastrique.

- le 2^{ème} élément est la modification de la perméabilité de la muqueuse gastro-intestinale ; des études ont montré que chez les buveurs chroniques à 80g/j d'éthanol, on a une modification nette de la perméabilité de la muqueuse gastro-intestinale. Avec des concentrations moindres chez des buveurs modérés, il y a beaucoup moins de résultats et pour les faibles buveurs, on n'a pas de résultats.

Vu la faible quantité d'éthanol, il estime que l'effet est négligeable et cela ne devrait pas avoir d'impact sur la biodisponibilité de la carbocistéine.

Question posée	L'exonération de l'étude de bioéquivalence avec la spécialité de référence est-elle acceptable alors que la spécialité générique renferme de l'éthanol (contrairement à la référence) ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		12
Nombre d'avis favorables		11
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 l'exonération de l'étude de bioéquivalence avec la spécialité de référence acceptable	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre s'abstient.	
Proposition d'action :	Par	Échéance