

Numero unique de document : GT202014023
Date document : 27/04/ 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° 2014-02

Séance du 27 Mars 2014 de 14h00 à 18h00 en salle A014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Véronique ANDRIEU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jerôme BARRÉ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean BERNADOU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Odile CHAMBIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Huguette FABRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hatem FESSI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne GAYOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Danièle GONCALVES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alain GRAFTIEAUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bruno LACARELLE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cécile LAUGEL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ludovic LECOINTRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Absent	
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Martine ZUBER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antoine SAWAYA	Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Véronique DEFFARGES	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dominique MASSET	Chef de pole	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Maryam MEHMANDOUST	Référent scientifique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusée	
Lama SARGI	Evaluateur scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hafedh MAROUANI	Evaluateur scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yseult BRUN	Evaluateur scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Olivier LEBLAYE	Inspecteur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Absent	
Eva CAPON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Françoise DEVAUX	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie GERMINET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nom des participants		Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)			Présent	Absent /excusé	Copie
Luciano AMATO		Evaluateur			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusé	
Adrien INOUBLI		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 GT202014-01 du 30 janvier 2014		Pour adoption				
2.	Dossiers thématiques						
2.1							
...							
3.	Dossiers Produits – Substances (National)						
3.1	SEROFLO 125 microgrammes/25 microgrammes/dose SEROFLO 250 microgrammes g/25 microgrammes g/dose	FD/LAM	Pour discussion				
3.2	TEMOZOLOMIDE PHARMAKI GENERICS 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg	FD	Pour discussion				
3.3	ELETRIPTAN ZYDUS 20 mg, ELETRIPTAN ZYDUS 40 mg,	EC	Pour discussion				
3.4	MONTELUKAST BGR & REF 5 mg MONTELUKAST BGR & REF 10 mg	FD	Pour discussion				
3.5	TRAVOPROST ALSTER PHARMA SERVICES 40 microgrammes/ml	EC	Pour discussion				
3.6	NASEHALER 50 microgrammes/dose	FD	Pour discussion				
3.7	OLMESARTAN ZYDUS 10-20-40 mg	SG	Pour discussion				
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)						
4.1							
...							
5.	Tour de Table						

Déroulement de la séance

Adoption de l'ordre du jour

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

Il informe les membres du GT de la démission de Madame Corinne DELAURENT 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 avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié par le gestionnaire de séance.

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

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

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

Il rappelle que le prochain groupe de travail aura lieu le 22 mai 2014.

Il informe les membres du GT que 2 experts ponctuels vont être audités 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 au vote.

Dominique Masset informe les membres que quelques modifications du règlement intérieur pourraient être apportées afin d'intégrer notamment la possibilité de participer par téléconférence au groupe de travail en cas d'impossibilité de se déplacer.

Le nouveau règlement intérieur sera alors proposé aux membres du GT pour validation lors d'une prochaine séance.

Déroulement de la séance

Adoption du CR du GT 202014-01 du 30 janvier 2014

Le secrétaire de séance procède à l'approbation du Compte rendu de séance du GT 202014-01 du 30 janvier 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	SEROFLO 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé (Laboratoire International Drug Licensing) SEROFLO 250 microgrammes g/25 microgrammes g/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé (Laboratoire International Drug Licensing)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NL43793-4
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	14h15 – 15h

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					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 type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

Références documentaires
Module 3.2.P.2 : développement pharmaceutique
Extraits du Module 2

Présentation de la problématique

Le laboratoire INTERNATIONAL DRUG LICENSING a déposé une demande d'AMM selon l'article 10.3 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :

- SEROFLO 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé
- SEROFLO 250 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

Il s'agit d'une demande hybride (*bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité*) par rapport aux spécialités de référence SERETIDE 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé et SERETIDE 250 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé des laboratoires GLAXOSMITHKLINE.

La démonstration de la similarité pharmaceutique du produit SEROFLO par rapport à SERETIDE est basée sur les résultats du développement pharmaceutique.

Un résumé du dossier sur le plan analytique et galénique est présenté. Il est indiqué que le dossier présente un bon développement galénique. De nombreuses études in vitro ont été réalisées versus le médicament de référence, de nombreux résultats sont présentés.

Véronique Andrieu précise que les deux substances actives sont insolubles dans l'eau et sont micronisées. Toutefois, les informations concernant le processus de micronisation et les spécifications granulométriques précises sont manquantes.

Il est indiqué que 4 études cliniques ont été versées dont 3 études cinétiques et 1 étude pharmacodynamique. Cette dernière devra être évaluée en clinique.

Un évaluateur ANSM présente les 3 études cinétiques. Il indique que la validation analytique de ces études est correcte, les ISR sont bien présents, l'effet matrice a bien été étudié et la stabilité à long terme couvre bien la période de conservation maximale des échantillons.

Etant donné le mode d'action local du produit, le concept de bioéquivalence basée sur la mesure des concentrations plasmatiques est non applicable dans ce cas. Par conséquent, l'analyse des données de passage systémique ne peut être considérée comme une démonstration d'équivalence thérapeutique. Celle-ci doit être démontrée par des études appropriées (pharmacodynamie, efficacité clinique).

Compte tenu des résultats obtenus lors de l'étude PK (code PRC/CRD/07/10), on peut conclure que le produit test (Salmétérol et Fluticasone 25/250 mcg) possède une exposition systémique en Fluticasone comparable au produit de référence Seretide 25/250 mcg. Cependant pour le Salmétérol, l'exposition systémique n'est pas équivalente (intervalle de confiance pour le C_{max} est supérieur à la limite d'acceptation de 125%). Les conséquences cliniques (efficacité – sécurité) de cette différence devront être discutées.

Compte tenu des résultats obtenus lors des études PK (code PRC/CRD/07/10 et code PRC/CRD/03/12 avec charbon), on peut conclure que le produit test possède pour les deux composés Fluticasone et Salmétérol un dépôt pulmonaire équivalent au produit de référence 25/250 mcg.

Concernant les études de déposition pulmonaire, Jérôme Barré fait remarquer qu'avec le recul, on a constaté que ces études sont parfois plus discriminantes que des études pharmacodynamiques ou cliniques. Il indique que le paramètre T_{max} est également très important. C'est un indicateur sur la déposition centrale ou périphérique. Ici, les T_{max} sont identiques donc il n'y a pas d'inquiétude à avoir.

Le secrétaire de séance rappelle que le dossier n'est pas positionné en générique et qu'en principe, il devrait être évalué sur le plan clinique par la DP concernée ou dans un autre groupe de travail dédié. Aujourd'hui, l'avis qui va être demandé aux membres de ce groupe concerne la similarité pharmaceutique entre les 2 produits et non l'équivalence d'efficacité ou de sécurité entre les 2 médicaments.

Question posée 1	Le développement pharmaceutique est-il suffisant pour garantir la qualité pharmaceutique du produit SEROFLO ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15 /16
Nombre d'avis favorables		14
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		1
Jérôme Barré s'est absenté au cours du débat et n'était pas présent lors du vote		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Au vu des discussions concernant les données fournies dans le dossier pharmaceutique, la majorité des membres présents juge que le développement pharmaceutique est suffisant pour garantir la qualité pharmaceutique du produit SEROFLO.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre du GT s'abstient. Il estime que compte tenu de la part importante de la galénique dans cette question, il ne peut s'avancer sur la réponse.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Les études versées dans le développement pharmaceutique comparant SEROFLO par rapport à la référence sont-elles suffisantes et convaincantes pour démontrer la similarité entre les deux produits ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15 /16
Nombre d'avis favorables		13
Nombre d'avis défavorables		2
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré s'est absenté au cours du débat et n'était pas présent lors du vote		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que les études versées dans le développement pharmaceutique comparant SEROFLO par rapport à la référence ont permis de démontrer la similarité entre les deux produits. Toutefois, cette similarité ne préjuge pas de la notion de l'équivalence thérapeutique, celle-ci devant être démontrée par l'étude de pharmacodynamie versée.	
<i>Avis minoritaires</i>	Deux membres du GT estiment qu'ils ne peuvent conclure à la similarité entre les deux produits au vu des études versées dans le développement pharmaceutique comparant SEROFLO par rapport à la référence.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier	TEMOZOLOMIDE PHARMAKI GENERICS 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg, gélule (Laboratoire 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	NL 43834 à NL 43839
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	15h – 16h

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires
Extraits du Module 3.2.S
Module 3.2.P.2
Extraits du Module 2
Extraits du Module 5

Présentation de la problématique

Le laboratoire PHARMAKI GENERICS a déposé en date du 03/09/2013 une demande d'AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :

- **TEMOZOLOMIDE PHARMAKI GENERICS 5 mg, gélule**
- **TEMOZOLOMIDE PHARMAKI GENERICS 20 mg, gélule**
- **TEMOZOLOMIDE PHARMAKI GENERICS 100 mg, gélule**
- **TEMOZOLOMIDE PHARMAKI GENERICS 140 mg, gélule**
- **TEMOZOLOMIDE PHARMAKI GENERICS 180 mg, gélule**
- **TEMOZOLOMIDE PHARMAKI GENERICS 250 mg, gélule**

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence TEMODAL 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg et 250 mg, gélule des laboratoires SCHERING PLOUGH EUROPE.

Une étude de bioéquivalence réalisée en dose unique (250 mg), croisée, à jeun est versée à l'appui de la demande.

La taille du lot de bioéquivalence est de 10.000 gélules.

Les dosages 100, 140, 180 sont homothétiques au dosage 250 mg. En revanche, les dosages 5 et 20 mg ne sont ni homothétiques ni pseudo-homothétiques à la formulation testée en bioéquivalence.

Cependant, le laboratoire argue que la molécule peut être considérée comme appartenant à la classe I de la classification BCS d'où l'absence d'étude de bioéquivalence avec ces 2 dosages.

Après une présentation du dossier par le secrétaire de séance, *l'expert externe ponctuel* qui a évalué l'étude de bioéquivalence est auditionné sur ce dossier. Il fait un résumé de l'étude versée. Celle-ci a été réalisée en 2010. Sur le plan clinique cette étude est correcte. Toutefois, il indique que la méthode de dosage n'a pas été validée conformément aux recommandations décrites dans la guideline sur la validation des méthodes analytiques (EMA/CHMP/EWP/192217/2009), l'effet matrice et les ISR étant manquants. Cette étude, bien que non recevable sur le plan analytique démontre que les formulations 250 mg sont bioéquivalentes. Il confirme que la notion de pseudo homothétie n'est pas applicable aux dosages 5mg et 20mg. Il considère par ailleurs que l'argumentaire du laboratoire pour démontrer que la molécule peut être considérée comme appartenant à la classe I de la classification BCS est acceptable. Par conséquent, il estime qu'il n'y aurait donc pas besoin de réaliser la moindre étude de bioéquivalence.

Un résumé du dossier sur le plan analytique est présenté, les données versées sont correctes. Sur le plan galénique, il est indiqué que le développement galénique versé est insuffisant.

Il est également précisé que des profils de dissolution sont présentés pour chaque dosage dans les 3 milieux pH 1,2-4,5 et 6,8, comparativement au produit de référence au même dosage correspondant ; les résultats sont comparables ($\geq 85\%$ en 15 min). mais le calcul de f_2 n'est pas satisfaisant pour le biobatch à pH 6,8 ; toutefois, les résultats in vivo prouvant la bioéquivalence, et le test de dissolution étant correct dans les conditions de routine (milieu : eau), ce résultat n'apparaît pas préoccupant.

La validation du procédé de fabrication a été réalisée sur 3 lots de 10000 gélules, cette taille de lot est annoncée comme étant la taille de lot industriel. La taille du lot de bioéquivalence est également de 10.000 gélules.

Jérôme Barré indique qu'il est fait état d'une étude de biodisponibilité absolue proche de 100%. De plus, dans le RCP de la spécialité de référence, il est fait état d'une absorption orale supérieure à 80%. Par ailleurs il précise que des génériques européens (TEMOZOLOMIDE TEVA et TEMOZOLOMIDE SUN) ont été autorisés via une procédure centralisée. Pour le dosage 5 mg qui n'était pas homothétique aux autres dosages, le laboratoire a argumenté sur la

classification BCS de la substance active pour revendiquer une exonération de bioéquivalence pour ce dosage. Celle-ci a été accordée par le CHMP. Tous ces éléments figurent dans l'EPAR que l'on peut consulter sur le site de l'EMA.

Hatem Fessi fait remarquer que dans l'appendix III de la GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE, le biowaver ne serait pas acceptable dans le cas des substances actives à marge thérapeutique étroite. La substance active n'aurait donc pas été considérée par l'EMA comme ayant une marge thérapeutique étroite ?

Jean Bernadou précise que la solubilité est de 1mg/ml, on peut donc considérer que l'on a une bonne solubilité pour les faibles dosages, toutefois, le dosage 250 mg ne semble pas être dans une zone de grande solubilité. Danièle Goncalves précise qu'en effet, le calcul de f2 n'est pas satisfaisant (conditions de réalisation du test non réunies) pour le biobatch à pH 6,8 ; toutefois, les résultats in vivo prouvant la bioéquivalence, et le test de dissolution étant correct dans les conditions de routine (milieu : eau), ce résultat n'apparaît pas préoccupant.

Jérôme Barré précise que concernant la solubilité, ce qui est exigé en matière de BCS pour estimer qu'un produit est hautement soluble, est d'avoir la plus forte dose unique en substance active soluble dans 250 ml d'eau. Il estime que la solubilité est largement démontrée et permet de conclure que l'on est bien dans une classe BCS 1.

Alain Graftieux fait remarquer, qu'au vu de la posologie revendiquée, les faibles dosages ne sont pas utilisés seuls mais en complément des forts dosages.

Concernant la taille du lot revendiqué (10000 gélules), Jérôme Barré indique que ce produit est indiqué dans le glioblastome qui est le 2ème cancer chez l'enfant et le 3ème cancer chez l'adulte. On ne peut considérer cette indication comme « orpheline »

Le secrétaire de séance rappelle également les exigences de la GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE concernant la taille du lot de bioéquivalence.

A la demande du secrétaire de séance, l'expert externe ponctuel auditionné quitte la séance avant la mise au vote des questions

Question posée 1	La taille du lot de bioéquivalence de 10.000 gélules pour le dosage 250 mg est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		16/16
Nombre d'avis favorables		1
Nombre d'avis défavorables		15
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la taille du lot de bioéquivalence de 10.000 gélules pour le dosage 250 mg n'est pas acceptable en l'état. Des justificatifs concernant cette taille de lot industriel doivent être demandés au laboratoire.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre du GT estime que la taille du lot de bioéquivalence de 10.000 gélules pour le dosage 250 mg peut être acceptée. Le laboratoire ayant déclaré une taille industrielle de 10 000 gélules, il ne pourra pas fabriquer des tailles de lots plus grandes sans dépôt d'une demande de variation.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Peut-on considérer la substance active Temozolomide comme appartenant à la classe I de la classification BCS ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		16/16
Nombre d'avis favorables		16
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents du groupe de travail estiment que la substance active Temozolomide peut être considérée comme appartenant à la classe I de la classification BCS	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 3	L'exonération de l'étude de bioéquivalence pour les dosages 5 et 20 mg est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		16
Nombre d'avis favorables		15
Nombre d'avis défavorables		1
Nombre d'abstention		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que l'exonération de l'étude de bioéquivalence pour les dosages 5 et 20 mg est acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre du GT estime que l'exonération de l'étude de bioéquivalence pour les dosages 5 et 20 mg n'est pas acceptable, le laboratoire n'ayant pas apporté la preuve que la substance active a une large marge thérapeutique.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier	OLMESARTAN ZYDUS 10-20-40 mg, comprimé pelliculé/ZYDUS
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NI 43555-56-57
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	16h-16h30

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					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 type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input checked="" type="checkbox"/>
Pas de génériques d'OLMETEC (Olmesartan) autorisé à ce jour		
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires
Module 2
Module 3.2.S.3
Extraits du Module 5

Présentation de la problématique
<p>Le laboratoire ZYDUS a déposé une demande d'AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - OLMESARTAN ZYDUS 10 mg, comprimé pelliculé ; - OLMESARTAN ZYDUS 20 mg, comprimé pelliculé ; - OLMESARTAN ZYDUS 40 mg, comprimé pelliculé ; <p>Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence OLMETEC 10 mg, 20 mg, 40 mg comprimé pelliculé des laboratoires DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH.</p> <p>Ce dossier fait partie des premières soumissions de génériques à base d'OLMESARTAN. Les 3 dosages sont homothétiques.</p> <p>La substance active (Olmesartan Medexomil) fait référence à un ASMF. Le profil des impuretés est décrit. Toutefois, malgré la présence de 2 impuretés qui sont des halogénoalcanes, le laboratoire considère qu'il n'y a pas de risque génotoxique.</p> <p>Le développement pharmaceutique se base essentiellement sur les profils de dissolution comparative et les résultats du contrôle entre la référence et le générique.</p> <p>Une étude de bioéquivalence réalisée sur le dosage 40 mg est versée à l'appui de la demande :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'essai fourni a été réalisé en janvier 2013 • Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé. • Dose unique administrée à jeun (40 mg). • une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement. • 32 volontaires sains ont été inclus et 31 ont fini l'étude.

La méthode analytique est validée et les ISR fournis. Les valeurs des intervalles de confiance des paramètres des 2 formulations se situent au sein de l'intervalle de référence 80-125%.

Aucune autre étude pour les autres dosages n'a été versée, la justification se limitant à l'homothétie des formules et à la similarité des dissolutions.

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

L'évaluation sur le plan analytique concernant la SA soulève des problèmes au niveau des impuretés.

Jean Bernadou précise que la partie ouverte de l'ASMF fait état de 2 impuretés, 5-[4'-(bromo methyl)biphenyl-2-yl]-2-trityl-2H-tétrazol et 4-chlorométhyl -5-méthyl-1,3-dioxol-2-one, ces 2 impuretés étant des halogénoalcanes, elles sont potentiellement génotoxiques. Aucune information concernant l'apport journalier n'est fournie. Le laboratoire renvoie à la partie fermée de l'ASMF, toutefois, il est précisé que celle-ci ne comporte pourtant aucune discussion sur ce point.

Une limite de teneur doit être discutée en accord avec les exigences relatives aux impuretés potentiellement génotoxiques.

Par ailleurs, il est indiqué que la substance active est peu soluble dans l'eau, le laboratoire démontre qu'il fabrique avec une structure cristalline constante, toutefois une information doit être apportée sur l'existence (ou non) de formes cristallines différentes d'olmésartan medexomil, notamment par des essais de cristallisation dans différents solvants.

A la question du secrétaire de séance concernant les études de dissolution versées, Anne Gayot précise que le laboratoire n'a versé que des études de dissolution comparatives à pH 1.

Un expert externe ponctuel est de nouveau auditionné pour discuter de la partie bioéquivalence versée dans le dossier. Il indique que l'interprétation pharmacocinétique et l'interprétation statistique de l'étude de bioéquivalence versée pour le dosage 40 mg ont été correctement réalisées. Toutefois, la justification de ne conduire qu'une étude doit inclure la démonstration de la linéarité de la cinétique en fonction de la dose, ce qui n'a pas été démontré dans le dossier.

Jérôme Barré précise que le laboratoire a argumenté que la pharmacocinétique de la substance active est linéaire jusqu'à 320 mg, or toute affirmation de linéarité doit être appuyée par une documentation.

Le secrétaire de séance remercie l'expert externe ponctuel auditionné pour sa participation à la discussion de ces 2 dossiers. Celui-ci quitte la séance avant la mise au vote des questions

Question posée 1	Les impuretés 5-[4'-(bromo methyl)biphenyl-2-yl]-2-trityl-2H-tétrazol et 4-chlorométhyl -5-méthyl-1,3-dioxol-2-one étant des halogénoalcanes, une limite de teneur ne devrait-elle pas être fixée (ou au moins discutée) au regard de la guideline sur les impuretés potentiellement génotoxiques ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		16/16
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		16
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents du groupe de travail estiment qu'une limite de teneur devrait être fixée (ou au moins discutée) au regard de la guideline sur les impuretés potentiellement génotoxiques pour les 2 impuretés 5-[4'-(bromo methyl)biphenyl-2-yl]-2-trityl-2H-tétrazol et 4-chlorométhyl -5-méthyl-1,3-dioxol-2-one	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Les données fournies pour justifier l'absence d'étude de bioéquivalence pour les autres dosages (10-20mg) sont-elles suffisantes ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		16/16
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		16
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents du groupe de travail estiment que les données fournies sont insuffisantes pour justifier l'absence d'étude de bioéquivalence pour les dosages 10 et 20mg, en particulier, la linéarité de la cinétique en fonction de la dose n'a pas été démontrée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	TRAVOPROST ALSTER PHARMA SERVICES 40 microgrammes/ml, collyre en solution
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NL 43876
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	16h30-17h

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Module 3.2. P.2 Développement pharmaceutique

Extraits du module 3.2.S

Extraits du Module 2

Présentation de la problématique

Le laboratoire APS Alster Pharma service GmbH demande pour sa spécialité une AMM selon l'article 10(3) de la directive 2001/83/EC. La spécialité proposée est positionnée comme demande hybride, bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence TRAVATAN 40 microgrammes/ml, collyre en solution des laboratoires ALCON LABORATORIES Ltd.

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

Le travoprost est une substance lipophile huileuse. Le travoprost est dilué dans un système ternaire : surfactif+co-surfactif+eau. Le mélange obtenu appelé « stock solution » sert de base pour la préparation du produit fini.

Le laboratoire présente le produit comme une solution et non comme une micro-émulsion ou une solution micellaire malgré le caractère très lipophile du principe actif.

Les études comparatives effectuées par rapport à la référence se résument au pH, densité et osmolalité. Aucune donnée n'est fournie sur les éventuelles micelles.

Sur le plan analytique, il est indiqué que de nombreuses questions concernant les deux sources de substances actives ont été soulevées ainsi que des questions sur le produit fini avec notamment un point concernant le conservateur polyquaternium-1.

Un expert externe ponctuel est auditionné pour la partie galénique du dossier. Il précise que des comparaisons ont été réalisées avec la référence, notamment l'aspect, la couleur, le pH, la densité relative. La taille de la goutte délivrée est étudiée, elle est similaire entre les 2 produits.

Le secrétaire de séance recentre le débat sur la nature du produit fini. Dans la majeure partie du dossier, il est fait état d'une solution, à quelques endroits du dossier, on parle de microémulsions.

L'expert externe ponctuel indique qu'aucune donnée n'est fournie sur une éventuelle existence de micelles ou de gouttelettes, 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.

Compte tenu de la formulation et de l'aspect limpide du produit fini, Denis Wouessidjewe pense que l'on doit être dans le cadre d'un système micellaire.

Le secrétaire de séance précise que si la forme pharmaceutique n'est pas identique ou si la taille des micelles est différente, cela pourrait avoir une influence sur l'efficacité et/ou la sécurité.

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 substance active, Travoprost, étant lipophile peut-on considérer la solution obtenue comme une solution vraie ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15/16
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		15
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré a quitté la séance à 17h et n'a pas participé au débat concernant ce produit ni au vote.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents du groupe de travail jugent que, compte tenu de la formulation, la solution obtenue ne peut pas être considérée comme une solution vraie. Un développement galénique correct doit être versé. La nature de la solution obtenue doit être discutée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Si non, ne faudrait-il pas rechercher et caractériser les éventuelles micelles et les comparer à celles de la référence ?	
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 du groupe de travail jugent que les micelles doivent être recherchées, caractérisées et comparées avec celles de la référence.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier	NASEHALER 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale (Laboratoire International Drug Licensing)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NL 43795
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	17h15-17h30

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					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 type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Module 3.2.P.2 : développement pharmaceutique

Extraits du Module 2

Présentation de la problématique

Le laboratoire INTERNATIONAL DRUG LICENSING a déposé une demande d'AMM selon l'article 10.3 de la directive 2001/83/CE pour la spécialité NASEHALER 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale.

Il s'agit d'une demande hybride-bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence NASONEX 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale des laboratoires MSD CHIBRET.

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

La formule qualitative est la même que celle du médicament de référence. Le laboratoire a fourni un bon développement galénique.

Véronique Andrieu précise que de nombreuses comparaisons ont été réalisées versus la référence, notamment le pH, la viscosité, la taille et le diamètre des gouttelettes, la géométrie du cône de pulvérisation. Toutefois, elle indique qu'il n'y a pas de comparaison de la taille et de la répartition granulométrique des particules de substance active dans le produit fini avec la référence.

Un évaluateur ANSM précise que 2 études pharmacocinétiques ont été réalisées, quelques clarifications sont posées, mais les résultats montrent une comparabilité entre les 2 produits. Toutefois, étant donné le mode d'action local du produit, le concept de bioéquivalence basée sur la mesure des concentrations plasmatiques est non applicable dans ce cas. Par conséquent, l'analyse des données de passage systémique ne peut être considérée comme une démonstration d'équivalence thérapeutique. Celle-ci devrait être démontrée par des études appropriées (pharmacodynamie, efficacité clinique).

Anne Gayot indique que le médicament ayant une action locale, la pharmacocinétique a un intérêt limité, d'autres études devraient être versées.

Bruno Lacarelle précise que les études de bioéquivalence réalisées permettent de s'assurer que le produit ne passe pas dans le sang.

Question posée 1	Le développement pharmaceutique est-il suffisant pour garantir la qualité pharmaceutique du produit NASEHALER 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15/16
Nombre d'avis favorables		15
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré ayant déjà quitté la séance à 17h, il n'a pas participé au débat concernant ce produit ni au vote.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents du groupe de travail jugent que le développement pharmaceutique permet de garantir la qualité pharmaceutique du produit NASEHALER 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Les études fournies dans le développement pharmaceutique comparant NASEHALER 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale par rapport à la référence sont-elles suffisantes et convaincantes pour démontrer la similarité entre les deux produits ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		15/16
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 du groupe de travail jugent que les études fournies dans le développement pharmaceutique comparant NASEHALER 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale par rapport à la référence ne sont pas suffisantes pour démontrer la similarité entre les deux produits. Aucune comparaison de la taille et de la répartition granulométrique des particules de substance active dans le produit fini n'a été fournie.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier	ELETRIPTAN ZYDUS 20 mg, comprimé pelliculé ELETRIPTAN ZYDUS 40 mg, comprimé pelliculé
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NL 43807-43808
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	17h30-18h

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Module 3.2. P.2

Module 3.2. P.3

Extraits du Module 2 QOS

Présentation de la problématique

Le laboratoire ZYDUS a déposé une demande d'AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :

ELETRIPTAN ZYDUS 20 mg, comprimé pelliculé

ELETRIPTAN ZYDUS 40 mg, comprimé pelliculé

Les spécialités proposées sont positionnées comme générique des spécialités de référence

- RELPAX 20 mg, comprimé pelliculé,
- RELPAX 40 mg, comprimé pelliculé.

des laboratoires Pfizer Holding France.

Une étude de bioéquivalence à jeun à dose unique (40 mg) réalisée en 2013 est versée à l'appui de la demande.

Le schéma expérimental suivi est classique : cross over 2 bras randomisé.

Produit test :

Comprimés pelliculés Eletriptan Zydus 40 mg, issus du lot n° EMM740 dont la taille est de 50 000 comprimés (qui est la taille du lot industriel revendiqué).

Produit de référence :

Comprimés pelliculés RELPAX 40 mg, commercialisés par Pfizer en France (lot n° B10557030F).

Les résultats obtenus démontrent la bioéquivalence entre le produit test Eletriptan Zydus 40 mg, comprimé pelliculé et la référence RELPAX 40 mg, comprimé pelliculé.

Cependant le lot test de bioéquivalence est de 50 000 comprimés. Il ne correspond donc pas à la taille minimale exigée dans la note explicative sur la bioéquivalence, à savoir un lot test de 100 000 unités au minimum.

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

Il est indiqué que le développement galénique fourni est correct. Hatem Fessi précise notamment que des normes granulométriques ont été fixées, les solubilités ont été étudiées dans les différents milieux.

Au vu des éléments versés dans le dossier, le mode de fabrication par granulation sèche est maîtrisé. Les tailles des lots industriels revendiqués par le laboratoire sont 60 000 comprimés pour le dosage 20 mg et 50 000 pour le dosage 40 mg. La validation du procédé de fabrication a été réalisée sur 3 lots « industriels » de chaque dosage. Le « scale up » n'a pas été abordé.

L'étude de bioéquivalence a été réalisée avec un lot de 50 000 comprimés. Le laboratoire justifie cette faible taille par le prix élevé de la substance active.

Le secrétaire de séance précise que conformément à la GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE, le laboratoire doit correctement justifier une taille inférieure à 100 000 comprimés pour le lot de bioéquivalence.

Bruno Lacarelle précise que l'argument de prix de la substance active n'est pas une justification acceptable. Par ailleurs, ce médicament n'est pas considéré comme un médicament « orphelin », il y a donc un retour sur investissement. Ce sont des justifications techniques et non économiques qui doivent être prises en compte.

Question posée	Les données fournies dans le dossier (notamment le développement pharmaceutique et la validation du procédé), ainsi que les arguments du laboratoire sont-ils acceptables pour justifier une taille de lot de bioéquivalence de 50 000 comprimés seulement ?	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	13/16
	Nombre d'avis favorables	3
	Nombre d'avis défavorables	8
	Nombre d'abstention	2
Jérôme Barré ayant déjà quitté la séance à 17h, il n'a pas participé au débat concernant ce produit ni au vote. Véronique Andrieu et Odile Chambin ont quitté la séance à 17h30 et n'ont pas participé au débat concernant ce produit ni au vote.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la une taille de lot de bioéquivalence de 50 000 comprimés n'est pas acceptable. Aucune justification acceptable d'une taille de lot inférieure à 100 000 comprimés n'a été fournie.	
<i>Avis minoritaires</i>	<i>Trois membres du GT</i> jugent que la taille de lot de bioéquivalence de 50 000 comprimés peut être acceptée. Toute augmentation de la taille de lot industriel devra faire l'objet d'une étude de bioéquivalence. <i>Deux membres du GT</i> s'abstiennent.	

Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier	MONTELUKAST BGR & REF 5 mg, comprimé à croquer MONTELUKAST BGR & REF 10 mg, comprimé pelliculé
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NL 50890-2 & NL 50891-3
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	18h-18h15

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires
Module 3.2.P.2 .Dossier initial nov 2011
Module 2 Dossier initial nov 2011
Relevé d'avis du GTMG 214
Dossiers de réponses aux MI

Présentation de la problématique

Le laboratoire BIOGARAN a déposé une demande d'AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :

- MONTELUKAST BGR 5 mg, comprimé à croquer ;
- MONTELUKAST REF 5 mg, comprimé à croquer
- MONTELUKAST BGR 10 mg, comprimé pelliculé
- MONTELUKAST REF 10 mg, comprimé pelliculé

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence SINGULAIR 5 mg, comprimé à croquer et SINGULAIR 10 mg, comprimé pelliculé des laboratoires MSD CHIBRET.

L'évaluation de ces dossiers a donné lieu à une Mesure d'Instruction (avril 2012 et octobre 2012) au plan pharmaceutique pour les motifs suivants:

- « *Le développement galénique reste insuffisant, car l'origine de la mauvaise mouillabilité n'est toujours pas étudiée.*

L'hypothèse que le laurilsulfate de sodium a été ajouté dans la formule pour compenser le défaut de mouillabilité doit être documentée.

En effet, si l'origine de ce défaut n'est pas identifiée, celui-ci risque de s'aggraver, le palliatif du surfactant devenant insuffisant. Dès lors, la qualité constante du produit ne serait plus assurée.

Précisément, la qualité de la substance active et notamment sa granulométrie sont des paramètres à étudier, car ils pourraient être à l'origine de la mauvaise mouillabilité, dans la mesure où celle-ci est proportionnelle à la taille des particules (les plus fines peuvent devenir hydrophobes).

Par ailleurs, il est avancé que le procédé de fabrication (compression directe) retenu est à l'origine d'un temps de désagrégation élevé. Or, si d'une façon générale, ce procédé accélère, en effet la désagrégation, ceci n'est pas observé dans le cas d'un principe actif difficilement mouillable.

Il découle de ce qui précède que l'ajout du laurilsulfate de sodium dans la formule a pu s'avérer nécessaire pour compenser la granulométrie inadéquate de la substance active et un procédé mal adapté à une mouillabilité défectueuse. Ces hypothèses doivent être discutées.

- *Le choix du procédé de fabrication (compression directe) n'est pas justifié de façon cohérente dans le dossier de demande d'AMM des spécialités MONTELUKAST BIOGARAN 5 mg, comprimé à croquer et MONTELUKAST BIOGARAN 5 mg, comprimé pelliculé. En effet, dans le premier dossier, il est justifié par la faible teneur en principe actif et dans le deuxième par sa dégradation.*
- *Le milieu de dissolution retenu (avec laurilsulfate de sodium) n'est pas discriminant, il ne permet pas de déceler des variations de dureté et de désagrégation.*
- *Les spécifications granulométriques de la substance active sont acceptées sauf si les études sur la mouillabilité les remettent en cause. »*

Dans sa réponse, le laboratoire argue que la substance active est non micronisée, qu'elle a des spécifications granulométriques resserrées et ne reconnaît pas le problème de la mouillabilité.

Pour montrer que le milieu de dissolution est discriminant, le laboratoire compare des spécialités ayant des duretés différentes et des compositions différentes (avec ou sans laurilsulfate). Cette démonstration n'est pas convaincante.

Enfin, le laboratoire explique que le choix du procédé de fabrication résulte des essais préliminaires de stabilité mais ne fournit aucune donnée.

Anne Gayot précise que plusieurs génériques ont du laurilsulfate dans leur composition. Il est toutefois précisé que la quantité en laurilsulfate dans la formule revendiquée est supérieure à celle des génériques actuellement autorisés. Par ailleurs, le laboratoire n'a pas répondu correctement à la question concernant la mouillabilité, aucun résultat de mouillabilité n'a été versé.

Un évaluateur ANSM indique que la bioéquivalence étant démontrée, le risque de suprabiodisponibilité pouvant être dû à une teneur trop élevée en laurilsulfate est écarté.

Toutefois, le secrétaire de séance précise que la crainte formulée lors des précédentes évaluations est que le laboratoire a introduit du laurilsulfate car il ne maîtrise pas la mouillabilité du produit, c'est donc un problème de maîtrise du procédé de fabrication qui a été soulevé.

Danièle Goncalves fait remarquer que le risque majeur est la non reproductibilité du procédé de fabrication.

Question posée 1	Le développement pharmaceutique est-il satisfaisant ? Apporte-t-il toutes les explications sur les caractéristiques de la substance active, le choix des composants et du procédé de fabrication ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		10/16
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		9
Nombre d'abstention		1
Jérôme Barré, Véronique Andrieu et Odile Chambin ayant déjà quitté la séance, ils n'ont pas participé au débat concernant ce produit ni au vote.		
Bruno Lacarelle, Huguette Fabre et Pascal Wehrle ont dû quitter la séance avant la mise au vote des questions		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que le développement pharmaceutique dans son ensemble n'est pas satisfaisant. Il est notamment indiqué que la justification du choix et de la quantité de laurilsulfate mis en œuvre n'est pas apportée et qu'aucun essai de mouillabilité n'a été réalisé.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre du GT s'abstient. Il n'a pas suffisamment d'éléments pour donner un avis.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Si non, cette insuffisance du développement pharmaceutique risque-t-elle d'affecter la constance de la qualité du produit d'une fabrication à l'autre ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis favorables		9
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		1
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que l'insuffisance du développement pharmaceutique ne permet pas de s'assurer de la constance de la qualité du produit d'une fabrication à l'autre.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre du GT s'abstient.	
Proposition d'action :	Par	Échéance