

Numero unique de document : GT202015023
Date document : 10/04/2015
Direction : Direction de l'Evaluation
Pôle : Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Non Clinique
Personne en charge : Véronique Deffarges / Antoine Sawaya

GT20 Médicaments génériques et sur la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques—N° 2015-02

Séance du 09 avril 2015 de 14h00 à 18h00 en salle A014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Véronique ANDRIEU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jerôme BARRÉ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean BERNADOU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Odile CHAMBIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Huguette FABRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hatem FESSI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne GAYOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Danièle GONCALVES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alain GRAFTIEAUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bruno LACARELLE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cécile LAUGEL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Solange MICHAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean OUSTRIN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> excusé	
Pascal WEHRLE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Denis WOUESSIDJEWE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Martine ZUBER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antoine SAWAYA	Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Véronique DEFFARGES	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dominique MASSET	Chef de pole	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>	
Yseult BRUN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Manon LAUNAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Héloïse PHAM-ODINET	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"/>	
Lama SARGI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne CHARDON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hélène LY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Emmanuelle GUY	Scientifique	<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 GT202015-01 du 05 février 2015		Pour adoption		
2.	Dossiers thématiques				
3.1			Pour discussion		
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	THIOPENTAL MEDIPHA SANTE	HPH	Pour discussion		non
3.2	DULOXETINE ZYDUS	CBJ	Pour discussion		non
3.3	DULOXETINE INVENT FARMA	HPH	Pour discussion		non
3.4	DULOXETINE DEXTREG	HPH	Pour discussion		non
3.5	ESCITALOPRAM AUTHOU	ECA	Pour discussion		non
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Adoption de l'ordre du jour

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

Il 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'intérêts réalisée, aucun lien susceptible d'entraîner une situation de conflit d'intérêts avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié par le gestionnaire de séance.

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

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

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

Il informe les membres du GT que des experts externes ponctuels vont être auditionnés lors de la séance de ce jour. Il précise que ces experts ne seront présents que pour le dossier les concernant et qu'ils ne participeront pas au vote. De même, Jean Oustrin qui ne peut pas être présent lors de ce GT sera contacté par téléphone lors de la discussion de certains dossiers.

Déroulement de la séance

Adoption du CR du GT 202015-01 du 5 février 2015

Le secrétaire de séance procède à l'approbation du Compte rendu de séance du GT 202015-01 du 5 février 2015, ce compte rendu a été envoyé avec le programme de séance à tous les membres.

Le compte rendu est adopté à l'unanimité sans modification.

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	THIOPENTAL MEDIPHA SANTE 500 mg, poudre pour solution injectable – NL 43687 THIOPENTAL MEDIPHA SANTE 1 g, poudre pour solution injectable NL 43688 MEDIPHA SANTE
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	

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 1 annexe 5.8

Extrait du module 2 (QOS)

Module 3.2.P.1, 3.2.P.3, 3.2.P.2

Module 3.2.S.2

Présentation de la problématique

Fin mars 2010, l'Afssaps est informée par HOSPIRA FRANCE de difficultés d'approvisionnement en PENTOTHAL 500 mg et 1g, poudre pour solution injectable, seules spécialités contenant du thiopental commercialisées en France (difficultés rencontrées sur l'unique site mondial de fabrication). En janvier 2011, l'Afssaps est informée par HOSPIRA FRANCE de la décision de leur maison-mère HOSPIRA Inc (US) de ne pas reprendre la production de PENTOTHAL au niveau mondial et ce, compte tenu de son utilisation par les autorités pénitentiaires américaines dans l'application de la peine capitale.

Afin d'éviter une indisponibilité totale en France de médicament contenant du thiopental, plusieurs contacts ont été pris avec différents laboratoires afin d'être en mesure de mettre à disposition une spécialité composée de thiopental bénéficiant d'une AMM dans un autre état membre et ce, dans l'attente de l'autorisation d'une autre spécialité de thiopental par le biais d'une procédure nationale ou européenne. Des autorisations d'importations ou de mise à disposition dérogatoire sont délivrées depuis juillet 2011 pour les spécialités THIOPENTAL ROTEXMEDICA 0,5 g et 1 g, Pulver zur Herstellung einer Injektionlösung et THIOPENTAL INRESA 0,5 g et 1 g, Pulver zur Herstellung einer Injektionlösung, bénéficiant d'AMM en Allemagne. Ces spécialités sont fabriquées par Panpharma selon un même dossier pharmaceutique.

Le laboratoire MEDIPHA SANTE a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour 2 spécialités THIOPENTAL 500 mg et THIOPENTAL 1 g se présentant sous la forme de poudre pour solution injectable.

Il s'agit d'une demande eurogénérique des spécialités de référence allemandes TRAPANAL 500 mg et THIOPENTAL INRESA 1 g, Pulver zur Herstellung einer Injektionlösung des laboratoires INRESA. Ces spécialités bénéficient d'AMM en Allemagne, sont commercialisées en Allemagne et importées en France depuis juillet 2011.

Ce dossier fait partie des premières soumissions de génériques à base de thiopental sodique et de carbonate de sodium sous forme injectable.

Deux producteurs sont revendiqués pour la fabrication de la substance active stérile :

- un site italien fabrique le mélange final stérile (thiopental acide et carbonate de sodium stérile) à partir de la synthèse du produit intermédiaire non stérile (thiopental acide) sur un site en Allemagne ou un site à Taiwan.
- un autre site italien fabrique le mélange final stérile (thiopental acide et carbonate de sodium stérile) à partir de la synthèse du produit intermédiaire non stérile (thiopental acide) sur deux sites français.

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

Le produit fini contient du thiopental sodique stérile et du carbonate de sodium stérile (aucun autre excipient).

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

Un résumé des points clés du dossier sur le plan analytique et galénique est présenté. Il est indiqué que le dossier est très confus.

Il est noté qu'une comparaison des profils d'impuretés avec les références allemandes a été réalisée et montre des résultats comparables sur des lots ayant des durées de stockage voisines.

Une discussion a lieu concernant la description des procédés de fabrication de la substance active stérile. Il est noté, entre autres, que la description concernant la fabrication sur le site français est très sommaire et ne mentionne pas la double filtration sur 0.22µm qui serait pourtant réalisée en routine selon les données de validation versées. Si une seule filtration est réalisée, la spécification de la biocharge de 50 CFU/30 ml sur le premier filtre n'est pas acceptable. Il est également indiqué que les validations des procédés sont satisfaisantes bien que des médiafill tests récents auraient dû être versés.

Un membre indique que la substance active impliquant le site allemand est conforme aux spécifications de la Pharmacopée Européenne et que les études de stabilité versées sont acceptables. Concernant la substance active impliquant le site français, il précise que l'étude de stabilité versée n'a pas été réalisée dans le conditionnement commercial revendiqué. De plus, des incohérences concernant des normes figurant dans les tableaux de résultats de stabilité ont été soulevées et des résultats pour l'impureté isomère > 3% (norme de la Pharmacopée Européenne) ont été reportés.

Il est souligné que la disparité des résultats obtenus pour les 2 sources de substance active, en particulier en stabilité pour les impuretés pentobarbital et isomère thiopental ainsi que la disparité des spécifications appliquées tout au long du dossier rend le dossier confus.

Il est indiqué que l'équivalence de la qualité des 2 sources de substance active n'est pas démontrée.

Un membre souligne qu'une monographie de contrôle commune aux 2 sources doit être proposée pour le contrôle de la substance active par le fabricant du produit fini.

Un membre s'interroge sur le devenir de l'atome de soufre lors de la formation de pentobarbital à partir du thiopental, est-il à l'origine d'hydrogène sulfuré, de sulfites ? Compte tenu de la teneur en pentobarbital obtenu en stabilité (0.5 à 0.8%), ce point ne lui semble pas négligeable.

Il est souligné l'absence de données concernant le transport du mélange stérile sur le site de répartition.

Il est également noté que les études de compatibilité du produit fini avec le conditionnement primaire versées dans le développement galénique ont été réalisées avec des bouchons chlorobutyl téfloné et non téfloné. Les résultats ont montré que le pelliculage du bouchon chlorobutyl avec du téflon était nécessaire, toutefois c'est un bouchon en bromobutyl téfloné qui a été retenu pour le conditionnement commercial.

Par ailleurs, des questions concernant les spécifications du produit fini avant reconstitution ainsi que des questions concernant les spécifications de la solution reconstituée, notamment la présence éventuelle de particules visibles ont été soulevées.

Le secrétaire de séance remercie l'expert externe ponctuel auditionné pour sa participation à la discussion sur le dossier. Celui-ci quitte la séance et n'était donc pas présent lors de la mise au vote des questions.

Question posée 1	La qualité de la substance active stérile produite est-elle démontrée pour la fabrication impliquant le producteur français ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		11/14
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		4
Nombre d'abstention		7
Jérôme Barré, Odile Chambin et Hatem Fessi étaient absents de la salle au moment de la mise au vote de la question.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Le groupe de travail n'a pas rendu d'avis sur le dossier. 7 membres s'abstiennent.	
<i>Avis minoritaires</i>	4 membres estiment que la qualité de la substance active stérile impliquant le producteur français n'est pas démontrée compte tenu des remarques soulevées sur le plan chimique et sur le procédé de stérilisation.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 1 bis	La qualité de la substance active stérile est-elle démontrée pour la fabrication impliquant le producteur allemand ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		11/14
Nombre d'avis favorables		9
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		2
Jérôme Barré, Odile Chambin et Hatem Fessi étaient absents de la salle au moment de la mise au vote de la question.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la qualité de la substance active stérile produite impliquant le producteur allemand est démontrée.	
<i>Avis minoritaires</i>	2 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		10/14
Nombre d'avis favorables		8
Nombre d'avis défavorables		1
Nombre d'abstention		1
Jérôme Barré, Odile Chambin, Hatem Fessi et Alain Graftieux étaient absents de la salle au moment de la mise au vote de la question.		

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 a été apportée.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre estime que la preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence n'a pas été apportée. 1 membre s'abstient.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 3	Le procédé de fabrication du produit fini-est-il bien maîtrisé ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		10/14
Nombre d'avis favorables		7
Nombre d'avis défavorables		2
Nombre d'abstention		1
Jérôme Barré, Odile Chambin, Hatem Fessi et Alain Graftieaux étaient absents de la salle au moment de la mise au vote de la question.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que le procédé de fabrication du produit fini est maîtrisé.	
<i>Avis minoritaires</i>	2 membres estiment que le procédé de fabrication du produit fini ne peut pas être considéré comme maîtrisé en l'absence d'information concernant la validation du transport du mélange stérile. 1 membre s'abstient.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 4	L'absence d'étude de compatibilité pour le bouchon bromobutyle retenu est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		10/14
Nombre d'avis favorables		6
Nombre d'avis défavorables		4
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré, Odile Chambin, Hatem Fessi et Alain Graftieaux étaient absents de la salle au moment de la mise au vote de la question.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que l'absence d'étude de compatibilité pour le bouchon bromobutyle retenu est acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>	4 membres estiment que l'absence d'étude de compatibilité pour le bouchon bromobutyle retenu n'est pas acceptable.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	DULOXETINE ZYDUS 30 mg, gélule gastro-résistante DULOXETINE ZYDUS 60 mg, gélule gastro-résistante ZYDUS FRANCE
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>	

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"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input 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

Extraits du module 3 : 3.2.P.2 – 3.2.S.1 - 3.2.S.2.2 – 3.2.S.3.2 – 3.2.S.4.1 – 3.2.S.4.5

Module 2.5 et Extraits du module 5 (rapport d'étude)

Présentation de la problématique

Le laboratoire ZYDUS FRANCE a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10(1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités DULOXETINE ZYDUS 30 mg et 60 mg se présentant sous la forme de gélules gastro-résistantes.

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence CYMBALTA 30 mg, gélule gastro-résistante et CYMBALTA 60 mg, gélule gastro-résistante des laboratoires ELI LILLY NEDERLAND BV.

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

Les deux spécialités DULOXETINE ZYDUS 30 mg et 60 mg se présentent sous forme de gélule contenant des pellets « gastro-résistants ». les mêmes pellets sont utilisés pour les 2 dosages, seul le poids total diffère. En conséquence, les 2 formulations sont considérées comme homothétiques.

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active. Le produit fini est fabriqué sur un site en Inde.

Au plan biopharmaceutique, deux études de bioéquivalence par rapport à CYMBALTA sont versées à l'appui de la demande :

- 1) étude en dose unique (60 mg) à jeun**
- 2) étude en dose unique (60 mg) au cours d'un repas**

De nombreuses sorties d'étude ont été signalées pour cause de vomissements.

Aucune étude de bioéquivalence n'a été réalisée à la dose 30 mg.

Au plan pharmaceutique, les profils de dissolution présentés sont différents de ceux de la référence mais la similarité de la dissolution est démontrée entre les 2 dosages de DULOXETINE ZYDUS.

Jean Oustrin, membre du groupe, ne pouvant pas être présent ce jour a été contacté par téléphone pour discuter de la partie analytique de ce dossier.

Un expert externe ponctuel est auditionné (par conférence téléphonique) pour la partie biopharmaceutique du dossier.

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

Une discussion a lieu concernant les études de bioéquivalence versées (dosage 60mg). Il est précisé que la bioéquivalence entre les 2 formulations est démontrée dans les 2 conditions prévues par la réglementation. Il est souligné que de nombreuses sorties d'étude ont été signalées pour cause de vomissements, toutefois, ces exclusions étant prévues dans le protocole pour ces situations, elles sont acceptables.

Aucune étude de bioéquivalence n'a été réalisée à la dose 30 mg. Un évaluateur de l'ANSM précise que le laboratoire a fourni en section 5.3.1.2 un argumentaire pour justifier l'extrapolation des résultats des études avec la formulation dosée à 60 mg à la formulation dosée à 30 mg. Les données de littérature versées montrent notamment la linéarité de la cinétique.

Le développement galénique et la validation du procédé de fabrication sont discutés.

Il est souligné que l'enrobage est identique à celui de la référence.

Des profils comparatifs d'impuretés entre le générique et la référence ont été versés et montrent des résultats similaires.

Il est également précisé que des essais de dissolution comparatifs avec la référence ont été réalisés dans le développement galénique sans calcul de F2.

Concernant les profils de dissolution versés pour la bioéquivalence, il est indiqué que les essais de dissolution comparatifs générique 60 mg versus princeps 60 mg et générique 30mg versus princeps 30 mg ont des $F2 < 50$. L'étude de bioéquivalence réalisée pour le dosage 60 mg ayant démontré la bioéquivalence entre le générique et la référence, certains membres estiment que le laboratoire devrait toutefois expliquer ces résultats obtenus sur les essais de dissolution.

Cependant il est précisé que les profils de dissolution au sein de la gamme générique (générique 30 mg versus générique 60 mg) montrent un $F2 > 50$, ce qui permet de justifier l'absence d'étude de bioéquivalence sur le dosage 30 mg.

Il est également souligné que le procédé de fabrication a été bien étudié en développement mais il n'y a pas de données de validation en section 3.2.P.3.5 où seuls un protocole et un engagement ont été versés. Plusieurs membres estiment que ceci n'est pas acceptable.

Un membre du groupe aborde le sujet du « dose dumping » pour ces produits, le but étant de simuler la libération de la substance active en cas de prise concomitante d'alcool. Ainsi, un essai de dissolution avec des concentrations croissantes en éthanol (0, 5, 10, 20, 40..) pour simuler différents alcools devrait être réalisé avec une comparaison avec la spécialité de référence dans les mêmes conditions.

La discussion a porté également sur le test de gastrorésistance. Compte tenu de la sensibilité de la duloxétine à l'acidité, un membre du groupe indique qu'une validation de la stabilité de la duloxétine dans les conditions du test 2 h à 37°C dans l'acide chlorhydrique 0.1N doit être réalisée. Si la dégradation est importante, le laboratoire doit alors définir une autre stratégie. Un membre du groupe précise que si le dosage a été fait en retour, il n'est pas nécessaire de faire cette étude. Il n'a pas pu être confirmé en séance si la stabilité de la duloxétine a été validée ou si le dosage de la duloxétine a été fait en retour.

Une discussion a lieu sur la partie ouverte de l'ASMF versée au dossier. Il est évoqué un certain nombre d'insuffisances, notamment l'absence de profils d'impuretés apparentées et de solvants résiduels. Il est également indiqué que la méthode CLHP de dosage n'a pas été validée en terme de robustesse.

La partie fermée de l'ASMF n'est pas évoquée en séance.

Concernant le produit fini, quelques questions ont également été soulevées sur le plan analytique, notamment l'absence de justification de la spécification de teneur en impureté D dans le produit fini, la norme proposée étant le double de la spécification acceptée dans l'API.

Les études de stabilité versées sur le produit fini sont également discutées. Un membre du GT précise que l'on ne dispose que de résultats jusqu'à 3 mois à 40°C (nouvelle étude), jusqu'à 6 mois à 30°C et à 25°C. Le demandeur propose cependant une durée de conservation de 24 mois avec la mention "conservation à l'abri de l'humidité et à température n'excédant pas 30°C", ce qui ne semble pas acceptable.

Le secrétaire de séance remercie les experts auditionnés pour leur participation à la discussion sur le dossier. Il est mis fin à la conférence téléphonique, Jean Oustrin et l'expert ponctuel auditionné n'ont donc pas participé au vote des questions.

Question posée 1	La preuve de la qualité de la substance active est-elle apportée ? <i>Cette question est posée sans préjudice de l'évaluation de la partie fermée (partie confidentielle) de l'ASMF.</i>	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13/14
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		13
Nombre d'abstention		1
Jérôme Barré a quitté la séance avant la mise au vote de la question.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la preuve de la qualité de la substance active n'est pas apportée, compte tenu notamment des questions liées aux profils d'impuretés et de solvant résiduels.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre s'abstient.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Le développement pharmaceutique est-il satisfaisant ? <i>Suite à une remarque des membres du GT, la question est posée sous réserve qu'il y ait eu, le cas échéant, une validation de la stabilité de la solution de duloxétine dans les conditions du test de gastrorésistance.</i>	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13/14
Nombre d'avis favorables		8
Nombre d'avis défavorables		2
Nombre d'abstention		3
Jérôme Barré a quitté la séance avant la mise au vote de la question.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Sous réserve qu'il y ait eu, le cas échéant, une validation de la stabilité de la solution de duloxétine dans les conditions du test de gastrorésistance, la majorité des membres présents juge que le développement pharmaceutique versé est satisfaisant. Compte tenu de la démonstration de la bioéquivalence, l'absence de calcul des F2 dans les études de dissolution du développement galénique n'est pas considérée comme majeure.</p> <p>Il est indiqué qu'il devra être demandé au laboratoire de documenter l'effet « dose dumping » dans l'alcool, ce point n'étant toutefois pas considéré comme bloquant.</p>	
<i>Avis minoritaires</i>	<p>2 membres estiment que le développement pharmaceutique versé n'est pas satisfaisant.</p> <p>3 membres s'abstiennent.</p>	
Proposition d'action :	<u>Par la DP concernée :</u> il devra être vérifié dans le dossier si la stabilité de la duloxétine dans les conditions du test de gastrorésistance a été validée ou si le dosage de la duloxétine a été fait en retour.	Échéance

Question posée 3	La bioéquivalence est-elle démontrée entre les 2 spécialités dosées à 60 mg ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13/14
Nombre d'avis favorables		13
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré a quitté la séance avant la mise au vote de la question.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que la bioéquivalence est démontrée entre les 2 spécialités dosées à 60 mg.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 4	Les conditions d'extrapolation des résultats des études réalisées sur le dosage 60 mg au dosage 30 mg sont-elles toutes réunies ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13/14
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		1
Jérôme Barré a quitté la séance avant la mise au vote de la question.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que les résultats des études réalisées sur le dosage 60 mg peuvent être extrapolés au dosage 30 mg.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre s'abstient.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	DULOXETINE INVENT FARMA 30 mg, gélule gastro-résistante DULOXETINE INVENT FARMA 60 mg, gélule gastro-résistante INVENT FARMA, SL
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>	

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, Module 2.5, 2.7)

Extraits du module 3 (3.2.P.2, 3.2.S.4.1)

Extraits du module 5 (rapport d'étude)

Présentation de la problématique

Le laboratoire INVENT FARMA a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités DULOXETINE INVENT FARMA 30 mg et 60 mg se présentant sous la forme de gélules gastro-résistantes.

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence CYMBALTA 30 mg, gélule gastro-résistante et CYMBALTA 60 mg, gélule gastro-résistante des laboratoires ELI LILLY NEDERLAND BV.

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

Les deux spécialités DULOXETINE INVENT FARMA 30 mg et 60 mg se présentent sous forme de gélules contenant des pellets gastro-résistants. En conséquence, les 2 formulations sont considérées comme homothétiques.

Le dossier fait référence à un CEP pour la substance active.

Concernant le produit fini, les pellets sont fabriqués sur un site en Inde et les gélules sont remplies sur un site en Espagne.

Au plan biopharmaceutique, deux études de bioéquivalence par rapport à CYMBALTA sont versées à l'appui de la demande :

- 1) étude en dose unique (60 mg) à jeun**
- 2) étude en dose unique (60 mg) au cours d'un repas**

De nombreuses sorties d'étude sont observées pour cause de vomissements et diarrhées. Aucune interprétation statistique des résultats de l'AUC_{0-∞} n'est fournie.

Aucune étude de bioéquivalence n'a été réalisée à la dose 30 mg. Le laboratoire n'a pas fourni d'argumentaire pour extrapoler les résultats des études avec la formulation dosée à 60 mg à la formulation dosée à 30 mg.

Les études de dissolution comparative sur les dosages 60 mg montrent un facteur de similarité de 50.

Aucune donnée n'est fournie sur les dosages 30 mg.

Jean Oustrin, membre du groupe, ne pouvant pas être présent ce jour a été contacté par téléphone pour discuter de la partie analytique de ce dossier.

Deux experts externes ponctuels sont auditionnés pour les parties galénique et biopharmaceutique du dossier (l'un était présent à la séance lors de la discussion de ce dossier, l'autre a participé par téléconférence).

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

Une discussion a lieu concernant les études de bioéquivalence versées. Il est précisé que la bioéquivalence entre les 2 formulations est démontrée dans les 2 conditions prévues par la réglementation. Il est souligné que de nombreuses sorties d'étude ont été signalées pour cause de vomissements, toutefois, ces exclusions étant prévues dans le protocole pour ces situations, elles sont acceptables.

Aucune étude de bioéquivalence n'a été réalisée à la dose 30 mg. Le laboratoire n'a pas fourni l'argumentaire nécessaire pour extrapoler les résultats des études avec la formulation dosée à 60 mg à la formulation dosée à 30 mg. Un évaluateur de l'ANSM précise que les données versées par le laboratoire dans le Clinical Summary sont insuffisantes et ne font pas état notamment de la linéarité de la cinétique

L'expert ponctuel précise que les valeurs des intervalles de confiance des paramètres des 2 formulations étudiées se situent tous au sein de l'intervalle de référence 80-125%. Cependant, bien que l'aire tronquée ait été fournie, il serait intéressant que l'AUC_{infini} soit statistiquement interprétée car la demi-vie d'élimination n'est pas vraiment longue (<24h).

Une discussion a lieu concernant le développement pharmaceutique du dossier. Aucun point majeur n'a été soulevé. De nombreux essais de dissolution comparatifs ont été réalisés avec la référence aux différents pH et les cinétiques de dissolution obtenues sont comparables.

Le développement a été complété par une étude de dissolution comparative entre les dosages 30 mg et 60 mg du générique pour justifier le biowaiver sur le dosage 30mg, les résultats obtenus sont satisfaisants (F₂>50).

L'absence de justification de l'enrobage en milieu organique (chlorure de méthylène) a également été soulevée.

Un membre du groupe aborde le sujet du « dose dumping » pour ces produits, le but étant de simuler la libération de la substance active en cas de prise concomitante d'alcool. Ainsi, un essai de dissolution avec des concentrations croissantes en éthanol (0, 5, 10, 20, 40..) pour simuler différents alcools devrait être réalisé avec une comparaison avec la spécialité de référence dans les mêmes conditions.

La discussion a porté également sur le test de gastrorésistance. Compte tenu de la sensibilité de la duloxétine à l'acidité, un membre indique qu'une validation de la stabilité de la duloxétine dans les conditions du test 2 h à 37°C dans l'acide chlorhydrique 0.1N doit être réalisée. Si la dégradation est importante, le laboratoire doit alors définir une autre stratégie. Un membre précise que si le dosage a été fait en retour, il n'est pas nécessaire de faire cette étude. Il n'a pas pu être confirmé en séance si la stabilité de la duloxétine a été validée ou si le dosage de la duloxétine a été fait en retour.

Le procédé de fabrication des pellets a également été abordé, celui-ci est considéré critique et quelques questions ont été soulevées par l'expert ponctuel.

Sur le plan analytique, un certain nombre de questions ont été soulevées.

Entre autres, il est souligné que la validation des méthodes analytiques utilisées dans les études de stabilité de la substance active (annoncée en section 3.2.S.4.3) n'est pas versée.

Les spécifications du produit fini sont également abordées, il est notamment indiqué que la spécification de teneur en impuretés totales dans le produit fini semble trop élevée par rapport à d'autres produits identiques. Par ailleurs, il est souligné que la spécification de teneur en impuretés totales dans le produit intermédiaire semble incohérente avec celle revendiquée dans le produit fini.

Il est noté également que les données de stabilité présentées ne justifient pas l'élargissement des spécifications de teneur en impuretés dans le produit fini à péremption, celles-ci devraient être identiques à libération et à péremption.

Le secrétaire de séance remercie les experts auditionnés pour leur participation à la discussion sur le dossier.

L'expert ponctuel présent quitte la séance. Il est également mis fin à la conférence téléphonique. Jean Oustrin et les experts auditionnés n'ont donc pas participé au vote des questions.

Question posée 1	La preuve de la qualité de la substance active est-elle apportée ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13/14
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		1
Jérôme Barré a quitté la séance avant la mise au vote de la question.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la preuve de la qualité de la substance active est apportée.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre s'abstient.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Le développement pharmaceutique est-il satisfaisant ?	
	<i>Suite à une remarque des membres du GT, la question est posée sous réserve qu'il y ait eu, le cas échéant, une validation de la stabilité de la solution de duloxétine dans les conditions du test de gastrorésistance.</i>	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	13/14
	Nombre d'avis favorables	10
	Nombre d'avis défavorables	0
	Nombre d'abstention	3
Jérôme Barré a quitté la séance avant la mise au vote de la question.		
Avis relatif à la question posée		
	<i>Avis majoritaires</i>	Sous réserve qu'il y ait eu, le cas échéant, une validation de la stabilité de la solution de duloxétine dans les conditions du test de gastrorésistance, la majorité des membres présents juge que le développement pharmaceutique versé est satisfaisant. Il est indiqué qu'il devra être demandé au laboratoire de documenter l'effet « dose dumping » dans l'alcool, ce point n'étant toutefois pas considéré comme bloquant.
	<i>Avis minoritaires</i>	3 membres s'abstiennent.
Proposition d'action :	<u>Par la DP concernée :</u> il devra être vérifié dans le dossier si la stabilité de la duloxétine dans les conditions du test de gastrorésistance a été validée ou si le dosage de la duloxétine a été fait en retour.	Échéance

Question posée 3	La bioéquivalence est-elle démontrée entre les deux spécialités dosées à 60 mg ?	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	13/14
	Nombre d'avis favorables	12
	Nombre d'avis défavorables	0
	Nombre d'abstention	1
Jérôme Barré a quitté la séance avant la mise au vote de la question.		
Avis relatif à la question posée		
	<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la bioéquivalence est démontrée entre les 2 spécialités dosées à 60 mg. Toutefois, une clarification concernant l'AUCinfinie devra être demandée au laboratoire.
	<i>Avis minoritaires</i>	1 membre s'abstient.
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 4	Les conditions d'extrapolation des résultats des études réalisées sur le dosage 60 mg au dosage 30 mg sont-elles toutes réunies ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13/14
Nombre d'avis favorables		7
Nombre d'avis défavorables		1
Nombre d'abstention		5
Jérôme Barré a quitté la séance avant la mise au vote de la question.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que les résultats des études réalisées sur le dosage 60 mg peuvent être extrapolés au dosage 30 mg.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre estime que les résultats des études réalisées sur le dosage 60 mg ne peuvent pas être extrapolés au dosage 30 mg. 5 membres s'abstiennent.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	DULOXETINE DEXTREG 30 mg, gélule gastro-résistante DULOXETINE DEXTREG 60 mg, gélule gastro-résistante DEXTREG
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>	

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, Module 2.5, 2.7
Extraits du module 3 (3.2.P.2, 3.2.S.1, 3.2.S.2.2, 3.2.S.3.2, 3.2.S.4.1, 3.2.S.4.5)
Extraits du module 5 (rapport d'étude)

Présentation de la problématique
<p>Le laboratoire DEXTREG a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités DULOXETINE DEXTREG 30 mg et 60 mg se présentant sous la forme de gélules gastro-résistantes.</p> <p>Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence CYMBALTA 30 mg, gélule gastro-résistante et CYMBALTA 60 mg, gélule gastro-résistante des laboratoires ELI LILLY NEDERLAND BV.</p> <p>Ce dossier fait partie des premières soumissions de génériques à base de chlorhydrate de duloxétine.</p> <p>Les deux spécialités DULOXETINE DEXTREG 30 mg et 60 mg se présentent sous forme de gélules contenant des pellets gastro-résistants. Les mêmes pellets sont utilisés pour les deux dosages, seul le poids total diffère. En conséquence, les 2 formulations sont considérées comme homothétiques.</p> <p>Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active. Concernant le produit fini, les pellets sont fabriqués sur un site en Espagne et les gélules sont remplies sur un autre site en Espagne.</p> <p>Au plan biopharmaceutique, trois études de bioéquivalence par rapport à CYMBALTA sont versées à l'appui de la demande :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) étude en dose unique (60 mg) à jeun – étude pilote 2) étude en dose unique (60 mg) à jeun – étude pivotale 3) étude en dose unique (60 mg) au cours d'un repas <p>De nombreuses sorties d'étude ont été signalées pour cause de vomissements.</p> <p>Le Cmax de l'étude pilote sort des bornes classiques de bioéquivalence.</p> <p>Aucune étude de bioéquivalence n'a été réalisée à la dose 30 mg. Le laboratoire fournit les preuves d'une composition homothétique entre les deux dosages et de la linéarité de la cinétique de la duloxétine dans cette gamme de dose.</p>

La similarité de la dissolution est démontrée entre les deux spécialités dosées à 60 mg. Aucune comparaison n'est fournie sur les dosages 30 mg. Toutefois, la similarité de la dissolution entre les dosages de la gamme Duloxétine Dextreg est apportée.

Jean Oustrin, membre du groupe, ne pouvant pas être présent ce jour a été contacté par téléphone pour discuter de la partie analytique de ce dossier.

Un expert externe ponctuel est auditionné (par conférence téléphonique) pour la partie biopharmaceutique du dossier.

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

Une discussion a lieu concernant les études de bioéquivalence versées (dosage 60mg). Il est souligné que de nombreuses sorties d'étude ont été signalées, toutefois, ces exclusions étant prévues dans le protocole pour ces situations, elles sont acceptables.

L'expert ponctuel précise que la bioéquivalence entre les deux formulations est démontrée dans les deux conditions prévues par la réglementation. Concernant la formulation dosée à 30 mg, le laboratoire fournit les preuves que la cinétique de la Duloxétine est linéaire dans cette gamme de dose. Il est indiqué que les dosages 30mg et 60 mg sont homothétiques et la similarité de la dissolution entre les dosages de la gamme duloxétine Dextreg est démontrée ($F_2 > 50$). En conséquence, les résultats obtenus avec la formulation dosée à 60 mg peuvent être extrapolés à la formulation dosée à 30 mg.

Le développement galénique et la validation du procédé de fabrication sont discutés. Aucun point majeur n'a été soulevé.

Des profils comparatifs d'impuretés entre le générique et la référence ont été versés et montrent des résultats similaires.

Il est également précisé que le procédé de fabrication est bien décrit, toutefois il est souligné que la validation du procédé de fabrication des pellets n'a été réalisée que sur 2 lots.

Un membre du groupe aborde le sujet du « dose dumping » pour ces produits, le but étant de simuler la libération de la substance active en cas de prise concomitante d'alcool. Ainsi, un essai de dissolution avec des concentrations croissantes en éthanol (0, 5, 10, 20, 40..) pour simuler différents alcools devrait être réalisé avec une comparaison avec la spécialité de référence dans les mêmes conditions.

La discussion a porté également sur le test de gastrorésistance. Compte tenu de la sensibilité de la duloxétine à l'acidité, un membre indique qu'une validation de la stabilité de la duloxétine dans les conditions du test 2 h à 37°C dans l'acide chlorhydrique 0.1N doit être réalisée. Si la dégradation est importante, le laboratoire doit alors définir une autre stratégie. Un membre précise que si le dosage a été fait en retour, il n'est pas nécessaire de faire cette étude. Il n'a pas pu être confirmé en séance si la stabilité de la duloxétine a été validée ou si le dosage de la duloxétine a été fait en retour.

Sur le plan analytique, il est indiqué que les données de la partie ouverte de l'ASMF versée dans le dossier n'ont pas soulevé de problèmes majeurs. Quelques points de clarification ont été soulevés. La partie fermée de l'ASMF n'est pas évoquée en séance.

Le secrétaire de séance remercie les experts auditionnés pour leur participation à la discussion sur le dossier. Il est mis fin à la conférence téléphonique, Jean Oustrin et l'expert ponctuel auditionné n'ont donc pas participé au vote des questions.

Question posée 1	La preuve de la qualité de la substance active est-elle apportée ? <i>Cette question est posée sans préjudice de l'évaluation de la partie fermée (partie confidentielle) de l'ASMF.</i>	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13/14
Nombre d'avis favorables		13
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré a quitté la séance avant la mise au vote de la question.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que la preuve de la qualité de la substance active est apportée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Le développement pharmaceutique est-il satisfaisant ? <i>Suite à une remarque des membres du GT, la question est posée sous réserve qu'il y ait eu, le cas échéant, une validation de la stabilité de la solution de duloxétine dans les conditions du test de gastrorésistance.</i>	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13/14
Nombre d'avis favorables		11
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		2
Jérôme Barré a quitté la séance avant la mise au vote de la question.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Sous réserve qu'il y ait eu, le cas échéant, une validation de la stabilité de la solution de duloxétine dans les conditions du test de gastrorésistance, la majorité des membres présents juge que le développement pharmaceutique versé est satisfaisant.</p> <p>Toutefois, une clarification concernant le « dose dumping » devra être demandée au laboratoire.</p>	
<i>Avis minoritaires</i>	2 membres s'abstiennent.	
Proposition d'action :	Par la DP concernée : il devra être vérifié dans le dossier si la stabilité de la duloxétine dans les conditions du test de gastrorésistance a été validée ou si le dosage de la duloxétine a été fait en retour.	Échéance

Question posée 3	La bioéquivalence est-elle démontrée entre les deux spécialités dosées à 60 mg ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13/14
Nombre d'avis favorables		13
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré a quitté la séance avant la mise au vote de la question.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que la bioéquivalence est démontrée entre les 2 spécialités dosées à 60 mg.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 4	Les conditions d'extrapolation des résultats des études réalisées sur le dosage 60 mg au dosage 30 mg sont-elles toutes réunies ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13/14
Nombre d'avis favorables		13
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré a quitté la séance avant la mise au vote de la question.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que les résultats des études réalisées sur le dosage 60 mg peuvent être extrapolés au dosage 30 mg.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom>	ESCITALOPRAM AUTHOU 20 mg/mL, solution buvable en gouttes
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>	

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)

Réponse au projet de Rejet

Module 3.2.P

Présentation de la problématique

Le laboratoire MEDIPHA SANTE a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité ESCITALOPRAM AUTHOU 20 mg/mL, solution buvable en gouttes. Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence SEROPLEX 20 mg/mL, solution buvable en gouttes des laboratoires Lundbeck A/S.

La composition excipiendaire de la spécialité examinée est : Gallate de propyle, éthanol 96%, acide citrique anhydre, hydroxyde de sodium (pH = 3,4-4,2), eau purifiée (qsp 1 mL).

La composition excipiendaire de la spécialité de référence est : gallate de propyle, éthanol 96%, acide citrique anhydre, hydroxyde de sodium (pH= 3,5-4,5), eau purifiée (qsp 1 mL).

A l'appui de son dossier, le laboratoire dépose une demande d'exemption d'étude de bioéquivalence par rapport à SEROPLEX®, Lundbeck, France.

La demande d'exonération repose sur le paragraphe 5.1.2 de la Guideline sur les études de Bioéquivalence, Solutions orales.

Selon ce paragraphe : si le produit est une solution orale au moment de l'administration et contient un principe actif à la même concentration que la référence, aucune étude de Bioéquivalence n'est requise à condition que les excipients utilisés ne modifient pas le transit gastro-intestinal, l'absorption ou la stabilité *in vivo* du principe actif.

Le laboratoire a présenté un rapport incohérent entre la partie 2.5 et la partie 2.7 :

De la Partie 2.5 on peut déduire :

- que les concentrations en principe actifs sont les mêmes.
- que les excipients sont presque identiques. Ils sont bien connus et aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue ou n'a été publiée dans la littérature. Les doses utilisées sont « habituelles ».

De la Partie 2.7 on peut déduire :

- que dans la mesure où la solution orale n'est pas absorbée mais agit au niveau local, aucune étude de Bioéquivalence n'est présentée.

Cette demande d'exonération a été examinée au GTMG 211 du 07 juin 2012. 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 biopharmaceutique, il a été notifié au laboratoire :

- *Le laboratoire devra fournir un tableau comparatif qualitatif des excipients utilisés dans la référence et dans le générique et justifier toute différence entre les produits en termes d'effets potentiels sur la motilité gastro-intestinale, l'absorption et la stabilité du principe actif in vivo.*
- *Le laboratoire devra discuter l'absence d'absorption de l'Escitalopram réclamée avec cette formulation en relation avec les effets indésirables décrits en 2.5.1 tels que « headache, abdominal pain, insomnia, ejaculatory problems, somnolence, increased sweeting, QTc prolongation, decreased libido and maniac episodes ».*

Dans la réponse, le laboratoire revendique un effet systémique et non plus un effet local et apporte des arguments à l'appui de sa demande d'exemption de bioéquivalence.

Un expert externe ponctuel est auditionné (par conférence téléphonique) pour la partie biopharmaceutique du dossier. Il est rappelé l'historique du dossier et l'évolution de la position du laboratoire.

Il est précisé que du fait de la présence d'effets secondaires systémiques, le laboratoire aurait pu présenter une étude de bioéquivalence de sécurité ayant comme critère primaire la borne supérieure de l'intervalle de confiance comme le stipule la Guideline.

Par ailleurs, il est également précisé que la composition qualitative en excipients est identique, que la composition quantitative en excipients est très proche et que les excipients utilisés ne sont pas connus pour modifier le transit gastro-intestinal ou la stabilité *in vivo*. Par conséquent, plusieurs membres estiment que la demande d'exonération d'étude de bioéquivalence est acceptable.

Le secrétaire de séance remercie l'expert externe ponctuel auditionné pour sa participation à la discussion sur le dossier. Il est mis fin à la conférence téléphonique, l'expert ponctuel n'était donc plus en ligne lors de la mise au vote des questions.

Question posée 1	La demande d'exonération d'étude de bioéquivalence est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		9/14
Nombre d'avis favorables		6
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		3
Jérôme Barré, Odile Chambin, Hatem Fessi, Alain Graftieux et Pascal Wehrle ont quitté la séance avant la mise au vote de la question.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la demande d'exonération d'étude de bioéquivalence est acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>	3 membres s'abstiennent.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	CICLOPIROX OLAMINE NEITUM 1,5 %, shampooing Demandeur : ALEPT Futur exploitant : NEITUM
Le sujet a été reporté faute de temps	