

Numéro document * :	GT20201323
Date document * :	27/05/2013
N° Enregistrement Audio * :	GT20201324

<b>GT20 Médicaments génériques et sur la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques</b>				<b>2013</b>	<b>2</b>
Séance du * :	<b>06/06/2013</b>	de * :	<b>14:00</b>	à * :	<b>18:00</b>
en salle * :	<b>1</b>				

Responsable du groupe de travail ou commission :	Direction :	DM-EVAL
	Pôle :	Pharmaceutique
	Personne en charge :	Antoine SAWAYA

	Noms des participants	Président / secrétaire	Présent	Absent / excusé	Copie	Rédacteur
	Véronique ANDRIEU		X			
	Jerôme BARRE		X			
	Jean BERNADOU		X			
	Odile CHAMBIN			Excusée		
	Corinne DELAURENT		X			
	Huguette FABRE		X			
	Hatem FESSI		X			
	Anne GAYOT		X			
	Danièle GONCALVES		X			
	Alain GRAFTIEAUX		X			
	Bruno LACARELLE		X			
	Ludovic LECOINTRE			Excusé		
	Solange MICHAUD			Excusée		
	Jean OUISTRIN		X			
	Pascal WEHRLE		X			
	Denis WOUESSIDJEWE		X			
	Martine ZUBER			Excusée		
	Cécile LAUGEL			Excusée		
	Antoine SAWAYA	X	X			X
	Véronique DEFFARGES		X			
	Lina ERTLE		X			
	Maryam MEHMANDOUST		X			
	Lama SARGI		X			
	Valérie DARMON		X			
	Francoise DEVAUX		X			
	Roxanne FORNACCIARI					

### Programme de séance

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action	Avis EU nécessaire avant publication	Liens DPI
1.	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption		Non
1.2	Adoption du CR de GT20 Médicaments génériques et sur la		Pour adoption		Non
2.	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Exigences relatives à la Teicoplanine (arbitrage européen)		Pour information		Non
3.	<b>Dossiers Produits - Substances (National)</b>				
3.1	HYDROXYEHLAMIDON MYLAN		Pour discussion		Non
3.2	FRACTIREG-DIOSMINE DEXTREG		Pour discussion		Non
4.	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
4.1			*Sélectionner valeur*		*Sélec. val*
5.	<b>Tour de table</b>				

### Déroulement de la séance

1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Oui
	Commentaires :	

Après avoir accueilli l'ensemble des participants et vérifié que le quorum est atteint, le secrétaire de séance ouvre la séance. Il souhaite la bienvenue aux nouveaux membres qui ont rejoint le groupe : Mme Veronique Andrieu, Mme Huguette Fabre, Mr Pascal Wehrle et Mr Denis Wouessi Djewe et annonce la nomination récente d'un nouveau membre Mme Cécile Laugel (excusée pour cette séance).

Le secrétaire de séance rappelle que la séance est enregistrée (enregistrement audio), conformément à la réglementation.

Le secrétaire de séance procède à la vérification des conflits d'intérêts. Selon l'analyse des liens d'intérêt réalisée, aucun lien susceptible d'entraîner une situation de conflit d'intérêts avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié par le gestionnaire de séance. De même, 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 le prochain GT prévu le 11 juillet 2013 ne pourra être maintenu que si des dossiers sont transmis pour programmation par les différentes Directions Produits. Il informe également les membres des dates retenues pour les prochains GT de la rentrée : 3 octobre 2013 et 28 novembre 2013.

1.2 Adoption du CR de l'instance  Oui

**Commentaires :**

Le secrétaire de séance procède à l'approbation du Compte rendu de séance du GT20201301 du 23 avril 2013, 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.

<b>Type de dossier :</b>		<b>3. dossier produits-substances (national)</b>	
Nom du dossier :	HYDROXYETHYLAMIDON MYLAN 60 mg/ml, solution pour perfusion		
Numéro de dossier NL :	NL 40336		
Firme concernée :	MYLAN		
Nom de l'évaluateur :	Francoise Devaux/ Lama Sargi		
Horaire de passage :	De: 14:00	à :	15:00

**Liens d'intérêt**

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Niveau du lien	Type de lien	Période	Traitement en séance		
					DPI > 1an *Sélec. val*	Si niveau 1 *Sélec. val*	Si niveau 2 *Sélec. val*
			*Sélectionner une valeur*				

Critère de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques :	<input type="text" value="Non"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire :	<input type="text" value="Oui"/>
Caractère innovant du dossier :	<input type="text"/>
Impact majeur de santé publique :	<input type="text"/>

Références documentaires
Rapports d'évaluation du rapporteur galéniste et modules 1.5.2 et 3.2.P.2 du dossier initial
Réponse de le firme au projet de rejet émis par l'ANSM

**Présentation de la problématique**

Les laboratoires Mylan demandent pour leur spécialité une AMM selon l'article 10 (1) de la directive 2001/83/EC. La spécialité proposée est positionnée comme générique de la spécialité de référence Voluven® solution pour perfusion des Laboratoires Fresenius Kabi France S.A. La démonstration de la similarité entre la spécialité générique proposée et la spécialité de référence est basée uniquement sur la comparaison des caractéristiques physico-chimiques et sur les essais pharmaco-techniques entre les deux médicaments. Par ailleurs, un rapport de pharmacologie clinique a été versé au dossier.

Résumé des débats : Lama Sargi prend la parole pour faire un bref résumé de la problématique. Compte tenu de la complexité de la molécule, il a été jugé intéressant d'auditionner l'expert pharmaceutique, ancien membre du Groupe de travail sur les médicaments génériques, ayant évalué le dossier lors des différents tours de l'évaluation avant la réorganisation de l'agence et la mise en place des nouvelles instances. Cet expert qui n'est pas en conflit d'intérêt avec le dossier a fait un résumé de ses différentes évaluations en insistant sur l'absence de similarité du rapport C2/C6 entre les deux spécialités comparées. L'étude comparative des paramètres pharmaco-techniques de la spécialité générique et du médicament de référence Voluven® montre des différences significatives entre Voluven® et Hydroxyéthylamidon Mylan en terme de rapport C2/C6. D'après les données du laboratoire, malgré ces différences au niveau de la substance active, les médicaments se comportent de la même façon. Il est rappelé que selon la monographie de la Ph.Eur. en vigueur, le type d'amidon hydroxyéthylé est défini par 3 paramètres : la masse moléculaire moyenne Mw, la substitution molaire SM exprimant le nombre d'unités hydroxyéthyle par une unité anhydroglucose, le rapport C2/C6 exprimant le rapport entre le nombre de groupes hydroxyéthyle situés en C2 et le nombre de groupe hydroxyéthyle situés en C6. Ces 3 paramètres peuvent influencer la pharmacocinétique de l'amidon hydroxyéthylé. Le laboratoire a argumenté qu'il existe sur le marché une spécialité Restorvol® des laboratoires BBraun Melsungen AG qui a le même rapport C2/C6 que la spécialité Mylan sans problème de sécurité connu. Une expertise clinique est versée pour démontrer que RESTORVOL et VOLUVEN sont équivalents au niveau thérapeutique. Toutefois cet argumentaire ne peut être retenu car Hydroxyéthylamidon Mylan se positionne comme générique de Voluven et non de Restorvol. Toute comparaison doit se faire par rapport à la spécialité de référence choisie. Jean Bernadou précise que le rapport C2/C6 est défini à la Ph Eur avec une marge de +/- 20% et même en tenant compte de cette marge de 20%, les spécifications ne sont pas similaires. Roxane Fornacciarì indique que d'après la littérature publiée qu'elle a analysée, la 1/2 vie plasmatique attendue serait similaire à celle de Voluven. D'un point de vue clinique, il n'y aurait pas de problème de sécurité lié à ce rapport C2/C6 différent et l'efficacité serait semblable. Toutefois, elle indique qu'aucune donnée cinétique n'a été fournie dans le dossier. Jérôme Barré précise que plus le rapport C2/C6 est élevé, plus l'aire sous la courbe est

Le graphique a été fourni dans le dossier. Comme dans le précédent, plus le rapport C2/C6 est élevé, plus rare sous la courbe est importante. Toutefois la littérature indique que cela n'entraîne pas de différence sur la durée de l'effet hémodynamique. Cependant ces données de littérature sur ce sujet ne sont pas récentes. Denis Wouessidjewe fait remarquer que la littérature sur la cinétique de ces produits est très importante mais souvent contradictoire. Le secrétaire de séance recentre le débat sur la similarité de la composition qualitative entre les substances actives. Maryam Mehmandoust rappelle que la seule conformité à la monographie de la PE ne signifie pas que les médicaments sont génériques. Le secrétaire de séance remercie l'expert auditionné pour avoir accepté de se déplacer pour cette audition et pour ses explications. A la demande du secrétaire de séance, l'expert quitte la salle pour permettre au groupe de délibérer. La participation de l'expert au groupe de travail prend donc fin.

Questions		
Numéro : <input type="text" value="1"/>		
Les données comparatives sur le plan pharmaceutique et les données cliniques permettent-elles de conclure que la spécialité hydroxyéthylamidon Mylan 6mg/ml solution pour perfusion est générique de la spécialité de référence Voluven® solution pour perfusion ?		
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global :	<input type="text" value="13"/>	
Nombre d'avis favorables :	<input type="text" value="0"/>	
Nombre d'avis défavorables :	<input type="text" value="12"/>	
Nombre d'abstention :	<input type="text" value="1"/>	
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<b>Avis majoritaires</b>	Compte tenu des différences dans les caractéristiques de la substance active (notamment le rapport C2/C6) entre les 2 produits, la spécialité Hydroxyéthylamidon Mylan ne peut être considérée comme ayant la même composition qualitative en substance active que la référence VOLUVEN. De même, ces différences pouvant avoir des conséquences en terme de cinétique, on ne peut considérer que l'équivalence est démontrée entre les 2 spécialités. En conséquence, la spécialité Hydroxyéthylamidon Mylan ne répond pas à la définition de générique de Voluven et ne peut être autorisée sur la base du dossier déposé.	
<b>Avis minoritaires</b>		
	<b>Proposition d'action</b>	<b>Par</b>
		<b>Échéance</b>

<b>Type de dossier :</b>	<b>3. dossier produits-substances (national)</b>		
Nom du dossier :	Fractireg 500 mg, comprimé pelliculé		
Numéro de dossier NL :	NL43117		
Firme concernée :	Dextreg		
Nom de l'évaluateur :	Valérie Darmon / Maryam Mehmandoust		
Horaire de passage :	De: <input type="text" value="15:00"/>	à :	<input type="text" value="16:00"/>

Liens d'intérêt							
Nom, Prénom	DPI > 1 an	Niveau du lien	Type de lien	Période	Traitement en séance		
					DPI > 1an	Si niveau 1	Si niveau 2

Critère de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques :	Non
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire :	Oui
Caractère innovant du dossier :	Non
Impact majeur de santé publique :	Non

Références documentaires
3.2.S (ASMF partie ouverte)
3.2.P.5.1
3.2.P.8

Présentation de la problématique
<p>Le laboratoire Dextreg présente une demande d'AMM dont la substance active est revendiquée en tant que fraction flavonoïque purifiée. Dans la partie 3.2.S. du Module 3, la substance active est couverte par un ASMF, cette substance active est revendiquée comme étant la Diosmine.</p> <p><u>Résumé des débats</u> : Maryam Mehandoust prend la parole pour faire un résumé de la problématique. Le dossier Fractireg a été soumis selon la base légale "usage médical bien établi". La substance active revendiquée par le laboratoire dans le formulaire de demande (Application Form) et dans le RCP est une fraction flavonoïque purifiée. Toutefois, dans la partie 3.2.S. du Module 3, la substance active est couverte par un ASMF de Diosmine. Les spécifications présentées dans l'ASMF sont conformes à la monographie Ph. Eur. 1611 pour la diosmine. Les résultats d'analyses de lots le sont aussi. Cette Diosmine est ensuite transportée et micronisée sur un autre site n'appartenant pas au fabricant de la substance active. Le fabricant du produit fini présente des spécifications pour la substance active qui sont celles de la monographie Ph. Eur. pour la diosmine complétées par le solvant résiduel, la taille des particules mais aussi par les "autres substances flavonoïdes" limitées à Min 6% avec une note sur l'engagement du producteur de la substance active à fournir des lots contenant minimum 6% des autres flavonoïdes dans la substance active (et sans limite supérieure). Danièle Goncalvs indique que l'on ne sait pas quelle est la substance active réellement utilisée. De plus, le développement galénique fourni présente le dossier comme un générique de Daflon, ce qui n'est pas en accord avec la base légale revendiquée par le laboratoire. Les résultats d'analyses de la substance active présentés par le fabricant du produit fini sont conformes aux spécifications fixées (y compris la taille des particules et le solvant résiduel). Cependant, les résultats pour les "autres substances flavonoïdes" ne sont pas conformes car légèrement inférieurs à 6%.</p> <p>Le secrétaire de séance indique que la substance active revendiquée dans le Daflon est la fraction flavonoïque purifiée correspondant à 90% de diosmine et 10% de flavonoïdes. De nombreux échanges concernant la qualité réelle de la substance active mise en oeuvre ont lieu. Alain Grafitiaux rappelle le schéma de synthèse de la substance active présenté dans le dossier, ce schéma aboutissant à la fin à la synthèse de diosmine. Jean Bernadou indique que les spécifications du produit fini ne sont pas cohérentes avec la substance active déclarée. Jérôme Barré note également l'incohérence entre la substance active déclarée dans le RCP et l'Application form et les spécifications du produit fini à libération et à péremption.</p>

Questions		
Numéro : <u>1</u>		
Compte tenu de la nature complexe de la substance active et vu les données présentées dans le dossier, la substance active réellement utilisée est-elle de la diosmine et non la fraction flavonoïdes purifiée ?		
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global :		13
Nombre d'avis favorables :		12
Nombre d'avis défavorables :		0
Nombre d'abstention :		1
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
Avis majoritaires	Au vu des données fournies dans le dossier pharmaceutique, la substance active réellement utilisée dans la spécialité proposée semble correspondre tout simplement à de la diosmine.	
Avis minoritaires		
	<b>Proposition d'action</b>	<b>Par</b>
		<b>Echéance</b>
Numéro : <u>2</u>		
Les spécifications du produit fini à la libération et en fin de péremption sont-elles acceptables compte tenu de la composition revendiquée en section 3.2.P.1 et dans le RCP ?		
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global :		13
Nombre d'avis favorables :		0
Nombre d'avis défavorables :		13
Nombre d'abstention :		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
Avis majoritaires	Les spécifications du produit fini à libération et à péremption ne sont pas cohérentes avec la substance active déclarée.	



Nom, Prénom	DPI > 1 an	Niveau du lien	Type de lien	Période	Traitement en séance		
					DPI > 1an	Si niveau 1	Si niveau 2

Critère de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques :	
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire :	*Sélec. val*
Caractère innovant du dossier :	
Impact majeur de santé publique :	Oui

Références documentaires

Présentation de la problématique
<p>Présentation du résultat de l'arbitrage européen relatif aux exigences requises pour démontrer l'équivalence entre les génériques/hybrides et la spécialité de référence TARGOCID.</p> <p>Résumé : La spécialité Targocid® est commercialisée depuis 1989. Le principe actif teicoplanine est un glycopeptide obtenu par fermentation de souches d' Actinoplanes teichomyceticus . Il présente une structure complexe sous forme de six sous composants qui diffèrent par leur lipophilie (longueur des chaînes lipophiles) . Le premier générique soumis en Europe en 2005 par une procédure décentralisée par le laboratoire Hospira n'a pas été autorisé car la composition de la substance active était différente de celle du produit de référence.</p> <p>De plus les études de bioéquivalence, et les études non cliniques fournies n'ont pas démontré l'équivalence entre le générique et la spécialité de référence. Par la suite, toutes les procédures génériques de Teicoplanine ont été bloquées. En 2009, une monographie Ph. Eur. de teicoplanine a été publiée. Néanmoins, les spécifications proposées sur les différents sous-composants dans cette monographie sont considérées inadéquates (trop "larges") et insuffisantes pour garantir une équivalence dans la composition qualitative et quantitative en substance active entre le générique et la spécialité de référence. En décembre 2011, la France a initié une procédure 5 (3) (avis scientifique) au niveau du CHMP sur la problématique des génériques de teicoplanine. L' avis scientifique a comporté deux questions principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adéquation des spécifications proposées dans la monographie Ph. Eur.</li> <li>- Discussion autour des exigences requises pour démontrer l'équivalence entre les génériques/hybrides et la spécialité de référence.</li> </ul> <p>La procédure déclenchée par l'EMA a permis de collecter auprès du titulaire de la référence et des laboratoires génériqueurs des informations et des données qui ont permis de répondre aux questions et notamment de proposer une révision de la monographie de la Ph. Eur.</p> <p>Le résultat de cet arbitrage a été présenté par Lina Ertle. Il est disponible sur le site de l'EMA à l'adresse suivante : <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000316.jsp&amp;mid=WC0b01ac05806403dd#section1">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000316.jsp&amp;mid=WC0b01ac05806403dd#section1</a></p> <p>Bruno Lacarelle se dit surpris que la méthode retenue pour la caractérisation soit la CLHP/LJV et non la spectrométrie de masse qui est</p>

Bruno Lacarelle se dit surpris que la méthode retenue pour la caractérisation soit la CLHP et non la spectrométrie de masse qui est plus spécifique. Il précise que selon lui, les exigences sont insuffisantes pour démontrer la similarité. Lina Ertle indique qu'il est rare qu'il y ait le couplage CLHP-spectrométrie de masse en routine.  
Selon Bruno Lacarelle, cette technique de spectrométrie de masse est aujourd'hui utilisée en routine dans de nombreuses applications.  
Lina Ertle précise que le résultat de cet arbitrage doit être pris comme référence et non la monographie de la Ph Européenne tant que celle-ci n'a pas été modifiée.

Questions		
Numéro : <input type="text"/>		
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global :		<input type="text"/>
Nombre d'avis favorables :		<input type="text"/>
Nombre d'avis défavorables :		<input type="text"/>
Nombre d'abstention :		<input type="text"/>
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
Avis majoritaires		
Avis minoritaires		
<b>Proposition d'action</b>		<b>Par</b>
<input type="text"/>		<input type="text"/>
<input type="text"/>		<input type="text"/>
<input type="text"/>		<input type="text"/>
		<b>Échéance</b>
		<input type="text"/>
		<input type="text"/>
		<input type="text"/>

5.	N°	Question	Demandeur	Réponse