

Numéro unique de document : GT202014043
Date document : 10 07 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° 2014-04

Séance du 10 juillet 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cécile LAUGEL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusée	
Ludovic LECOINTRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusé	
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 WOUESSIDJEWÉ	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusé	
Martine ZUBER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antoine SAWAYA	Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Véronique DEFFARGES	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dominique MASSET	Chef de pole	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne-Laure CAMARA	Référent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Maryam MEHMANDOUST	Référent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lama SARGI	Evaluateur scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Olivier LEBLAYE	Inspecteur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pascale PALUMBY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eva CAPON	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusée	
Anne DUNAND	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusée	
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
Francoise DEVAUX	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Oriane CEA	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"/>	

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 GT202014-03 du 22 mai 2014		Pour adoption		
2.	Dossiers thématiques				
2.1	<nom>				
2.2	<nom>				
...					
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	HYDROCORTISONE MEDIPHA SANTE 100 mg	ADU	Pour discussion		non
3.2	AMLODIPINE AUROBINDO	ECA	Pour discussion		non
3.3	PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICIS	ADU	Pour discussion		oui
3.4	URAPIDIL HAREFIELD LP	ADU	Pour discussion		non
3.5	RADIOGARDASE	PPA	Pour discussion		non
3.6	DEXPANTHENOL SUBSTIPHARM	SGE	Pour discussion		oui
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1	<nom>				
4.2	<nom>				
...					
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Adoption de l'ordre du jour

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

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

Il procède à la vérification des conflits d'intérêts. Selon l'analyse des liens d'intérêt réalisée, 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 les prochains groupes de travail auront lieu le 4 septembre 2014, le 16 octobre et 4 décembre 2014.

Il informe les membres du GT qu'un expert externe ponctuel va être auditionné lors de la séance de ce jour. Il précise que cet expert ne sera présent que pour les dossiers concernés et qu'il ne participera pas au vote.

Déroulement de la séance

Adoption du CR du GT 202014-03 du 22 mai 2014

Le secrétaire de séance procède à l'approbation du Compte rendu de séance du GT 202014-03 du 22 mai 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 / Laboratoire < nom>	HYDROCORTISONE MEDIPHA SANTE 100 mg, poudre pour préparation injectable
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	14h15-15h20

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 2 (2.3.S et 2.3.P)

Extraits Module 3 (3.2.S.2 / 3.2.S.4 / 3.2.S.7 / 3.2.P.2 / 3.2.P.3 / 3.2. P.5 / 3.2.P.7)

Hydrocortisone Upjohn Specifications Produit Fini

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 HYDROCORTISONE MEDIPHA SANTE 100 mg, poudre pour solution injectable.

Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence HYDROCORTISONE UPJOHN 100 mg, préparation injectable (Société d'Etudes et de Recherches Biologiques (SERB)).

Ce dossier fait partie des premières soumissions de génériques d'hémisuccinate sodique d'hydrocortisone sous forme injectable.

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active. L'hydrocortisone est une substance active semi synthétique obtenue à partir d'un produit issu de fermentation.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone est obtenu sur un site en Espagne.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone est ensuite mélangé à un tampon, stérilisé et lyophilisé sur un autre site en Italie. Ce site a une autorisation d'ouverture pour les formes stériles et est couvert par un certificat BPF émanant des autorités italiennes. L'obtention du produit fini se fait par répartition aseptique de la poudre stérile sur un site en France.

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

Un expert externe ponctuel est auditionné pour la partie galénique du dossier. Il présente les différentes étapes du procédé de fabrication. Il indique que la validation du travail aseptique est complète. Elle a porté sur le media fill test sur poudre de mannitol radio stérilisée pour chaque volume de flacon. La validation a également porté sur l'uniformité de masse répartie.

Il est indiqué que le médiafill test doit couvrir le temps maximal de fabrication.

L'expert ponctuel indique que les holding time sont bien validés mais il n'y a pas de validation du transport du mélange stérile entre le site en Italie et le site en France.

Certains membres du groupe considèrent que le procédé de répartition aseptique ne devrait pas être considéré comme standard et par conséquent, les tailles de lots acceptables devraient être celles ayant fait l'objet de la validation du procédé de fabrication.

Plusieurs membres du groupe soulèvent la question du transport entre le site de fabrication du mélange stérile et le site de répartition aseptique alors que la fabrication du mélange stérile et la répartition aseptique pourraient avoir lieu sur un même site.

Le secrétaire de séance indique que ce principe a déjà été accepté en France et au niveau européen. Toutefois, un membre du GT fait remarquer que ceci est accepté dans le cas de substance active stérile non formulée mais pas pour ce type de produit.

L'expert ponctuel indique qu'une analyse comparative de la vitesse de mise en solution et de la coloration de la solution reconstituée a été réalisée mais aucune mesure comparative du pH n'a été réalisée.

Il est noté qu'il y a une ambiguïté dans le dossier d'AMM sur ce qui est considéré comme la substance active (substance active seule ou le mélange tamponné). Toutefois, il est bien précisé que toutes les données concernant la fabrication du mélange stérile ont été versées dans le dossier d'AMM.

Un membre du GT indique que les spécifications de pH du mélange avant la répartition aseptique sont fournies. Toutefois aucune spécification concernant le pH du produit fini n'a été fixée.

Il indique également qu'il y a deux impuretés prépondérantes (hydrocortisone libre et hydrocortisone-17 hémisuccinate) mais non considérées comme telles par le laboratoire car ce sont des impuretés dites actives. Le laboratoire exprime tout cela en succinate sodique d'hydrocortisone. Par ailleurs, il est noté une augmentation des limites de teneurs en hydrocortisone libre et en hydrocortisone-17 hémisuccinate dans la substance active à péremption, ce qui semble également discutable.

Un membre du GT indique que la norme proposée de 3% pour l'hydrocortisone libre dans la substance active à libération semble acceptable compte tenu de la fragilité de la molécule mais l'hydrocortisone-17 hémisuccinate est davantage une impureté de synthèse et la limite proposée de 3% dans la substance active à libération n'est selon lui pas acceptable. Cela pourrait signifier un manque de maîtrise de la synthèse de l'ester au départ, avant tout passage au sel sodique.

Il fait également remarquer l'absence d'identification du sodium dans les spécifications de la substance active.

Il est noté qu'une comparaison des impuretés a été réalisée entre le générique et la référence mais cette comparaison est incomplète, seules les impuretés listées dans le § substances apparentées ont été comparées, les teneurs en hydrocortisone-17 hémisuccinate et en hydrocortisone libre n'ont pas été comparées.

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

Question posée 1	La preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence est-elle apportée ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		1
Nombre d'avis défavorables		11
Nombre d'abstention		0
Odile Chambin n'était pas encore arrivée lors de la discussion et le vote sur ce dossier.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence n'est pas apportée. La comparaison du générique et de la référence est jugée insuffisante, notamment en ce qui concerne les impuretés et la mesure du pH.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre du groupe estime que la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence est démontrée.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Les spécifications en impuretés à libération et à péremption de la substance active et du produit fini sont-elles acceptables ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		12/12
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		6
Nombre d'abstention		6
Odile Chambin n'était pas encore arrivée lors de la discussion et le vote sur ce dossier.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Six membres présents jugent que les spécifications en impuretés à libération et à péremption de la substance active et du produit fini ne sont pas acceptables notamment pour l'hydrocortisone-17 hémisuccinate	
	Les six autres membres du groupe se sont abstenus.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 3	Le procédé de fabrication du produit fini (substance active stérile et répartition aseptique) est-il bien maîtrisé ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		12/12
Nombre d'avis favorables		6
Nombre d'avis défavorables		5
Nombre d'abstention		1
Odile Chambin n'était pas encore arrivée lors de la discussion et le vote sur ce dossier.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Six membres du groupe jugent que le procédé de fabrication du produit fini (substance active stérile et répartition aseptique) est bien maîtrisé.	
<i>Avis minoritaires</i>	Cinq membres du groupe estiment que le procédé de fabrication du produit fini (substance active stérile et répartition aseptique) est insuffisamment maîtrisé en raison notamment du risque lié au transfert du mélange intermédiaire stérile d'un site à l'autre	
	Un membre du groupe <i>s'abstient</i> .	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	AMLODIPINE AUROBINDO 5 mg, gélule AMLODIPINE AUROBINDO 10 mg, gélule
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>	15h20-15h30

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
Réponse au Projet de Rejet
Relevé d'avis de l'évaluation initiale
Module 2.7.1 du dossier initial

Présentation de la problématique
<p>Le laboratoire AUROBINDO a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - AMLODIPINE AUROBINDO 5 mg, gélule - AMLODIPINE AUROBINDO 10 mg, gélule <p>Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence AMLOR 5 mg, gélule et AMLOR 10 mg, gélule des laboratoires PFIZER HOLDING France.</p> <p>Deux études de bioéquivalence ont été versées à l'appui de la demande</p>

Les résultats obtenus des deux études sont dans l'intervalle d'acceptation habituel. Cependant, concernant la validation analytique, les données de réanalyse systématique d'une partie des échantillons (incurred sample reanalysis) n'ont pas été versées contrairement aux dispositions prévues par la Note explicative sur la validation des méthodes analytiques adoptée le 21 juillet 2011 par le CHMP (EMA/CHMP/EWP/192217/2009).

L'évaluation de ces dossiers a donné lieu à un projet de rejet pour absence d'ISR.

Dans sa réponse, le laboratoire souligne que les dosages datent de 2005 et 2008, dates où les recommandations ne demandaient pas d'ISR. De plus, il verse des dosages d'ISR réalisées pour une étude ultérieure fournie à la FDA afin de démontrer la robustesse de la méthode.

Un évaluateur de l'ANSM indique que l'argument avancé par le laboratoire concernant la date des études n'est pas acceptable dans la mesure où le dépôt de la demande d'AMM est postérieur à la Note explicative sur la validation des méthodes analytiques

De même, il informe les membres du groupe qu'un des problèmes rencontrés est l'utilisation d'anticoagulant différent pour les échantillons de calibration et de contrôle (CPDA) et les échantillons à doser (EDTA). Comme le plasma CPDA est dilué d'environ 20 % par rapport au plasma EDTA, il y a des différences notables de comportement. Par ailleurs, la réponse du laboratoire aux questions posées est insuffisante. Le laboratoire n'argumente pas la possibilité éventuelle d'une back conversion des métabolites. Seule une description du métabolisme de l'amlodipine est versée sans aucune formule à l'appui.

Il indique également que la référence de la procédure opératoire utilisée pour les dosages des ISR dans l'étude fournie à la FDA est différente de celle mentionnée pour ce dossier. De plus l'étude a été réalisée en 2010, date à laquelle le laboratoire avait changé d'anticoagulant.

Un membre du groupe signale que l'amlodipine est principalement oxydée puis une série de réactions secondaires suit cette oxydation. Il indique qu'il faudrait une back réduction pour pouvoir revenir au produit initial, ce qui est peu probable. Toutefois, il indique que ces probabilités ou improbabilités de retour à la molécule initiale (back conversion) auraient dû être discutées conformément aux exigences de la note explicative.

Question posée 1	La justification de l'absence d'incurred sample reanalysis (ISR) est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		12/12
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		
Odile Chamblin n'était pas encore arrivée lors de la discussion et le vote sur ce dossier.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents du groupe de travail estiment que la justification de l'absence d'incurred sample reanalysis (ISR) n'est pas acceptable notamment du fait de l'absence de discussion sur un éventuel phénomène de back conversion.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 0,26 mg, comprimé à libération prolongée PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 0,52 mg, comprimé à libération prolongée PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 1,05 mg, comprimé à libération prolongée PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 1,57 mg, comprimé à libération prolongée PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 2,10 mg, comprimé à libération prolongée PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 2,62 mg, comprimé à libération prolongée PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 3,15 mg, comprimé à libération prolongée
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	15h30-16h30

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
Bruno Lacarelle		Autres travaux scientifiques	Type 1	du 01/12/2008 au 31/12/2010	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input checked="" type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<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 2 (2.3.S / 2.3.P / 2.5 / 2.7)

Extraits Module 3 (3.2.P.2 / 3.2.P.8)

Présentation de la problématique

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

PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 0,26 mg, comprimé à libération prolongée
PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 0,52 mg, comprimé à libération prolongée
PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 1,05 mg, comprimé à libération prolongée
PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 1,57 mg, comprimé à libération prolongée
PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 2,10 mg, comprimé à libération prolongée
PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 2,62 mg, comprimé à libération prolongée
PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 3,15 mg, comprimé à libération prolongée

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence SIFROL, comprimé à libération prolongée des Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL.

Ce dossier fait partie des premières soumissions de génériques à base de pramipexole

Le dossier fait référence à un CEP pour la substance active. Les spécifications adoptées sont celles de la Ph. Eur. auxquelles sont ajoutées des spécifications du producteur.

Malgré la faible teneur de la substance active dans la formule, c'est un procédé de compression directe qui a été choisi.

La formule contient des antioxydants en quantité non justifiée et un tension actif (ce dernier ne figure pas dans la formule de la référence).

Les normes de dissolution du produit fini semblent trop larges (11-34% à 2h ; 37-73% à 9h et NLT75% à 24h) et ne sont pas justifiées.

Au plan biopharmaceutique, 6 études de bioéquivalence sont versées :

- 4 études en dose unique à jeun sur les dosages 0.26, 0.52, 1.05 et 1.57 mg.
- 1 étude en dose unique en présence de nourriture réalisée avec le dosage 1.57 mg
- 1 autre étude en doses répétées à jeun réalisée avec le dosage 1.57 mg.

Les six études présentées permettent de démontrer la bioéquivalence même si dans l'étude en dose unique à jeun (0.26mg), les résultats des IC 90% pour les paramètres C_{max} et AUC_{0-t} de l'étude ne sont pas centrés sur le 100% mais sont bien dans l'intervalle habituel d'acceptation.

C_{max}	AUC_{0-t}
80.98-93.67	84.44-96.00

En revanche, aucune étude n'a été réalisée avec les dosages 2.10, 2.62 et 3.15 mg, dont les formules sont pseudo-homothétiques à celles des dosages testés en bioéquivalence. Cette absence est justifiée par le laboratoire par la pseudo-homothétie, la linéarité de la cinétique et par une augmentation des effets secondaires avec les dosages plus élevés.

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

Un membre du groupe indique que les choix faits lors du développement galénique semblent critiquables. On a au final une formulation à libération prolongée pH dépendante et qui est très différente de celle de la référence. On note l'absence de justification expérimentale de la nature et de la quantité d'antioxydants utilisés et l'absence de comparaison des caractéristiques physico-chimiques du générique et de la référence à l'exception des profils de dissolution pour lesquels une comparaison des courbes de dissolution est faite. Les courbes se superposent sauf à pH 1.2. Il n'y a pas d'interprétation statistique ni de calcul du F2.

Un membre du groupe fait remarquer que l'Eudragit EPO est très soluble à pH acide et dans une matrice hydrophile, il va disparaître tout de suite. Cet excipient est présenté comme agent de libération contrôlée, ce qui n'est pas le cas.

Un membre du groupe indique que les antioxydants sont justifiés par le laboratoire par le fait que l'Eudragit se dégrade au cours du temps en créant du formaldéhyde qui lui-même dégrade la substance active.

Dominique Masset fait remarquer que les 2 antioxydants utilisés ne sont pas anodins. Le générique proposé risque d'être moins bien toléré que la référence. Il indique également que le formaldéhyde étant mutagène, il faudra bien s'assurer qu'il n'y a plus de résidus.

Un membre du groupe fait également une remarque concernant le test de dissolution en contrôle de routine réalisé à un seul pH. Un membre du groupe indique que la discriminance de la méthode de dissolution dans le contrôle du produit fini doit être discutée.

Il est également indiqué que la validation du procédé de fabrication n'a pas été réalisée sur la formule revendiquée mais sur des formules voisines, sans antioxydants et colorants dans les noyaux.

Un membre du groupe indique que le dossier présente un nombre important d'insuffisances au niveau analytique parmi lesquelles on peut citer notamment, dans le contrôle du produit fini, des spécifications de teneur en impuretés trop larges et une absence de justification des spécifications de teneur en antioxydants. Les études de stabilité versées avec les formules revendiquées ne portent que sur 6 mois et montrent des résultats hors normes pour le dosage 0.26 mg. Il note également une dégradation importante des antioxydants à 6 mois.

Un membre du groupe indique qu'à 6 mois, d'après ses calculs, il reste 20% et 40% des 2 antioxydants par rapport à la quantité initiale.

Il est précisé également que le dossier ne présente pas de comparaisons de profil d'impuretés avec la référence.

Concernant les études de bioéquivalence versées, un membre du groupe indique qu'il s'agit d'une forme LP matricielle donc monolitique. La note explicative en vigueur précise que pour ces formes, les études de bioéquivalence doivent être réalisées sur la totalité des dosages. Or en dose unique à jeun, seules 4 études (sur les 4 premiers dosages) ont été réalisées. Il n'y a pas d'études pour les 3 plus forts dosages.

Il indique également qu'une AMM centralisée a été octroyée pour un générique de pramipexole (OPRYMEA des laboratoires KRKA), la demande ne concernait que 5 dosages (les 2 dosages plus élevés n'étant pas revendiqués). Il s'agissait également d'un comprimé matriciel monolitique et les études en dose unique n'ont été réalisées que sur les 3 premiers dosages. Le dossier a été accepté au niveau européen sans que les 2 derniers dosages aient fait l'objet d'une étude en dose unique à jeun. Il indique qu'il ne connaît pas les raisons pour lesquelles le laboratoire n'a pas réalisé ces études. Toutefois, il précise que dans le dossier OPRYMEA, les études en doses répétées ont été réalisées aux deux plus forts dosages (1.57 et 2.10 mg), ce qui laisse penser que des études en dose unique auraient pu être réalisées à ces dosages. L'argumentaire de risque élevé de sorties d'étude pour cause de vomissement est en conséquence fragilisé. A cet égard, la pertinence du choix de l'antiémétique a été discutée, remettant quelque part en cause le protocole suivi.

Un membre du groupe fait remarquer que certaines des études de bioéquivalence ont été réalisées avec des formules sans antioxydants

Un évaluateur ANSM indique que si le dosage de ces lots n'est pas différent de $\pm 5\%$ de celui de la référence (exigence de la note explicative), il n'y aurait pas de raison de refuser des lots sans antioxydants.

Question posée 1	Le développement pharmaceutique est-il bien conduit ? Apporte-t-il la preuve de la qualité du produit ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		13
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 le développement pharmaceutique est insuffisant et n'apporte pas la preuve de la qualité du produit, notamment en ce qui concerne l'utilisation des antioxydants.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	L'absence d'étude de bioéquivalence en dose unique pour les dosages 2.10 mg, 2.62 mg et 3.15 mg est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		1
Nombre d'abstention		12
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Le groupe de travail n'a pas rendu d'avis sur cette question. Certains membres indiquent que l'avis favorable donné par l'EMA concernant un générique de pramipexole dont le dossier fourni ne suit pourtant pas exactement les exigences de la note explicative ne leur permet pas de se prononcer. Certains membres indiquent que ne connaissant pas les justifications précises concernant l'absence d'études de bioéquivalence sur les dosages élevés, ils préfèrent s'abstenir.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre du GT estime que l'absence d'étude de bioéquivalence en dose unique pour les dosages 2.10 mg, 2.62 mg et 3.15 mg n'est pas acceptable car non conforme aux exigences de la note explicative.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom>	URAPIDIL HAREFIELD LP 30 mg, gélule à libération prolongée NL 44136 URAPIDIL HAREFIELD LP 60 mg, gélule à libération prolongée NL 44137 URAPIDIL HAREFIELD PHARMA ASSOCIATES LP 30 mg, gélule à libération prolongée - NL 44138 URAPIDIL HAREFIELD PHARMA ASSOCIATES LP 60 mg, gélule à libération prolongée - NL 44139
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	16h30-17h

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

Extraits du Module 2 (2.3.S / 2.3.P / 2.5 / 2.7.1)
Module 3.2.P.2

Présentation de la problématique

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

- URAPIDIL HAREFIELD LP 30 mg, gélule à libération prolongée
- URAPIDIL HAREFIELD LP 60 mg, gélule à libération prolongée

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence EUPRESSYL 30 mg, gélule et EUPRESSYL 60

mg, gélule des Laboratoires TAKEDA France. Ces spécialités de référence sont également sous forme de gélule à libération prolongée même si le terme « à libération prolongée » ne figure pas dans la forme pharmaceutique de l'AMM.

Ce dossier fait partie des premières soumissions de génériques à base d'urapidil.

Les deux spécialités URAPIDIL Harefield 30 mg et 60 mg se présentent sous forme de microgranules réparties en gélule. En conséquence, les 2 formulations sont considérées comme homothétiques.

Par ailleurs, la formulation galénique de la spécialité est caractérisée par une libération de la substance active dépendante du pH, plus particulièrement le milieu alcalin. Toutefois, des résultats de l'essai de dissolution à un seul pH (4,5) sont versés.

Au plan biopharmaceutique, quatre études de bioéquivalence par rapport à Eupressyl, Nycomed Allemagne (identique à la référence française) sont déposées à l'appui de la demande :

- 1) Etude préliminaire comparant les 3 spécialités de référence suivantes : gélule dosée à 60 mg, gélule dosée à 90 mg et solution injectable dosée à 5 mg/ml. *Cette étude vise à comparer la biodisponibilité des gélules par rapport à la biodisponibilité d'une solution administrée par voie intraveineuse.*
- 2) Etude en dose unique (60 mg) à jeun
- 3) Etude en dose unique (60 mg) au cours du repas
- 4) Etude en administration répétée (60 mg) à jeun

Aucune étude n'a été réalisée à la dose 30 mg. L'absence d'étude est justifiée par le laboratoire par une augmentation des effets indésirables avec le dosage 90 mg (dosage non concerné par la demande d'AMM).

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

Un membre du groupe indique que le laboratoire s'est aligné sur la composition qualitative de la spécialité de référence. Les études de dissolution ont été réalisées à différents pH, les cinétiques sont différentes selon le pH, la plus rapide étant à pH 6,8. La solubilité a été étudiée dans les différents milieux et le choix de la méthode de dissolution pour le contrôle du produit fini s'est porté sur le pH 4,5 dans les conditions classiques. La discriminance a été prouvée en faisant varier la quantité d'enrobage final. Toutefois, la spécificité de cette formulation galénique étant que la libération est dépendante du pH, plus particulièrement le milieu alcalin, il s'interroge sur la spécificité de cet essai de dissolution à un seul pH (4,5) pour le contrôle du produit fini et en conséquence sur la nécessité de demander des essais de dissolution à des pH variables pour le suivi en routine du médicament.

Il précise également que les intervalles de dissolution fixés pour cet essai devraient être resserrés en fonction des résultats trouvés en validation et que les trois temps de dissolution devraient être choisis en conformité avec les recommandations de la Pharmacopée Européenne.

Un autre membre du groupe pense que les essais de dissolution à des pH variables ont déjà été réalisés en développement et par conséquent il ne lui semble donc pas nécessaire de les exiger en contrôle de routine du produit fini.

Un membre du groupe mentionne l'absence de profil comparatif des impuretés entre le générique et la spécialité de référence. Toutefois, ce point ne lui semble pas majeur dans la mesure où il n'y a pas réellement d'impuretés, celles-ci étant inférieures au seuil de report.

En l'absence de l'évaluateur de la partie pharmacocinétique de ce dossier, le secrétaire de séance fait un bref résumé des études de bioéquivalence versées dans le dossier concernant le dosage 60 mg. Il rappelle qu'il n'y a pas eu d'étude en dose unique avec le dosage 30 mg.

Un membre du groupe indique qu'il ne s'agit pas ici d'un comprimé matriciel monolithique mais une forme microgranules en gélule. Les 2 dosages ne diffèrent que par la quantité de microgranules contenue dans les gélules.

En conséquence, comme l'admet la note explicative sur la bioéquivalence, il n'est pas nécessaire dans ce cas de faire une étude en dose unique avec chacun des dosages si les autres conditions de l'exonération sont remplies (linéarité de la cinétique, même procédé de fabrication, similarité de la dissolution...), ce qui semblerait être le cas pour ces produits.

A cet égard, un membre du groupe précise qu'en développement galénique il y a des courbes de dissolution comparatives entre le 30 mg, le 60 mg et le 90 mg, une comparaison entre le générique 60 mg et la référence 60 mg mais il n'y a pas de comparaison entre le générique 30 mg et la référence 30mg.

Le secrétaire de séance rappelle que la guideline sur la bioéquivalence et la guideline sur les formes orales à libération modifiée permettent une comparaison de la dissolution entre les produits tests appartenant à la même gamme.

Question posée 1	Les conditions de l'essai de dissolution en particulier le fait d'avoir utilisé un seul pH sont-elles adaptées à ce type de produit (gélule à libération prolongée) ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13
Nombre d'avis favorables		11
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		2
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que les conditions de l'essai de dissolution en particulier le fait d'avoir utilisé un seul pH sont adaptées et qu'il n'est pas nécessaire d'exiger un essai de dissolution aux 3 pH dans le contrôle de routine du produit fini.	
<i>Avis minoritaires</i>	Deux membres du groupe s'abstiennent.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	La demande d'exonération d'étude de bioéquivalence pour le dosage 30 mg est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13
Nombre d'avis favorables		13
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 demande d'exonération d'étude de bioéquivalence pour le dosage 30 mg est acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom>	RADIOGARDASE 500 mg, gélule
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>	17h-17h45

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

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<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 2.3.QOS

Module 2.2 Introduction

Modules 3.2.S.4 et 3.2.P.2

Présentation de la problématique

Le laboratoire SERB SA a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10a de la directive 2001/83/CE pour la spécialité RADIOGARDASE 500 mg, gélule.

Il s'agit d'une demande « Usage médical bien établi ».

Ce dossier concerne une spécialité considérée comme un antidote de produits radiopharmaceutiques.

La substance active revendiquée est le bleu de Prusse (hexacyanoferrate II de fer III) conditionnée sous forme de gélules dosées à 500 mg.

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF).

La substance active est insoluble. Les spécifications de la substance active ne présentent pas de contrôle granulométrique.

Le produit fini est composé de la substance active dans une gélule sans aucun autre excipient.

Aucun profil de dissolution de la substance active ou du produit fini n'a été présenté.

Le secrétaire de séance fait remarquer qu'il est indiqué dans le dossier que cette spécialité est autorisée en Allemagne et il s'interroge sur l'acceptabilité de cette demande dans le cadre d'une procédure nationale. L'évaluateur ANSM en charge de ce dossier indique que l'AMM de la spécialité Radiogardase autorisée en Allemagne appartient au laboratoire Heil et que les laboratoires Serb ont confirmé que leurs deux laboratoires étaient indépendants.

Un résumé du dossier sur le plan analytique et galénique est présenté. La partie fermée de l'ASMF n'est pas discutée en ce qui concerne les données confidentielles.

Il est indiqué que ce produit est un chélateur qui est destiné à rester dans le tube digestif pour séquestrer le césium et le thallium (radioactifs ou non radioactifs) en cas de contaminations internes ou suspectées.

Un membre du groupe indique que les caractéristiques du produit fini (de formulation très simple : substance active en gélule) sont basées sur la quantité d'actif dans la gélule, les uniformités de masse et de dose, un temps de désagrégation, des identifications, la capacité de liaison au césium et au thallium.... mais il n'y a pas de caractéristiques granulométriques ni de caractéristiques de performance du produit fini telles que des essais de dissolution. Il s'interroge sur la nécessité d'introduire une spécification de la granulométrie de la substance active.

Un autre membre du groupe précise que la granulométrie a été déterminée par tamisage et par diffraction au laser. La première étude montre que 70 % des particules sont > 180 µm et 90 % sont < 500 µm. La seconde conclut à la large distribution suivante : Diamètre moyen = 300 µm, 50 % > 400 µm, 10 % < 100 µm

Il indique que compte tenu de l'insolubilité de la substance active, l'absence de spécification pour la taille des particules dans le contrôle de la substance active aurait dû être commentée et justifiée. Il aurait dû être explicité si ce paramètre peut influencer sur les caractéristiques de performance du produit c'est-à-dire sur sa capacité de liaison au thallium et au césium.

Il indique également que les résultats du contrôle pour les différentes impuretés doivent être chiffrés pour détecter immédiatement leur dérive. De plus, les résultats d'analyses présentés correspondent à des lots très anciens.

Un membre du groupe fait remarquer que dans la mesure où l'on contrôle et l'on spécifie dans le produit fini la capacité de liaison aux éléments, on peut être rassuré quant à l'absence de risque de modification de l'efficacité du médicament en cas de variation de sa granulométrie.

Un évaluateur ANSM précise que dans le procédé de fabrication de la substance active il y a des matières premières inorganiques utilisées, les sources de ces matières peuvent être multiples et ne sont pas connues, Il faudrait donc demander plus de contrôle au niveau de la substance active finale. Dans cette optique, les spécifications auraient dû être complétées par la méthode et les critères d'acceptation pour les impuretés élémentaires de classe I selon ICH Q3D, vu que de nombreuses sources de matériaux de départ sont possibles. Ce contrôle peut être effectué en « skip testing », c'est-à-dire que la substance active finale doit y être conforme si testée.

La limite de teneur en cyanure dans la monographie de contrôle de la substance active est également discutée et notamment le risque lié à une administration de 90 µg/j de cyanures (quantité calculée sur la base d'une posologie maximale de 18 gélules/j) pendant 30j. Au regard du bénéfice attendu pour ce médicament, la limite de teneur en cyanure paraît acceptable. Toutefois, s'il le peut le laboratoire devrait resserrer cette norme.

Un membre du groupe fait remarquer qu'au vu des résultats de stabilité versés, la précaution particulière de conservation revendiquée par le laboratoire ($T^{\circ} < 25^{\circ}C$) pour le produit fini n'est pas justifiée.

Question posée 1	Les données fournies sur la substance active (notamment les spécifications et les méthodes analytiques) sont-elles suffisantes et satisfaisantes ? Attestent-elles de sa qualité dans l'usage revendiqué ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		11
Nombre d'avis favorables		11
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré a quitté la séance avant le débat concernant ce produit et n'a donc pas pris part au vote.		
Véronique Andrieu a dû quitter la séance à la fin du débat concernant ce produit et n'a pas pris part au vote.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents du groupe de travail estiment que, sans préjudice des conclusions de l'évaluation à conduire sur le dossier ASMF, les données fournies sur la substance active (notamment les spécifications et les méthodes analytiques) sont suffisantes et satisfaisantes et permettent d'attester de sa qualité dans l'usage revendiqué. Toutefois, des compléments d'informations devront être demandés au laboratoire.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Un contrôle granulométrique de la substance active doit-il être introduit en routine (3.2.S.4) ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		11
Nombre d'avis favorables		4
Nombre d'avis défavorables		7
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré a quitté la séance avant le débat concernant ce produit et n'a donc pas pris part au vote.		
Véronique Andrieu a dû quitter la séance à la fin du débat concernant ce produit et n'a pas pris part au vote.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge qu'un contrôle granulométrique de la substance active n'est pas nécessaire en contrôle de routine (3.2.S.4) étant donné la présence d'un contrôle de la capacité de liaison du produit.	
<i>Avis minoritaires</i>	Quatre membres du groupe estiment qu'une justification concernant l'absence de contrôle granulométrique de la substance active doit être versée. Le laboratoire doit expliquer si ce paramètre peut influencer sur les caractéristiques de performance du produit c'est-à-dire sur sa capacité de liaison au thallium et au césium.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 3	Un test de dissolution du produit fini doit-il être ajouté en 3.2.P.5.1 ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		11
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		11
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré a quitté la séance avant le débat concernant ce produit et n'a donc pas pris part au vote.		
Véronique Andrieu a dû quitter la séance à la fin du débat concernant ce produit et n'a pas pris part au vote.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents du groupe de travail estiment qu'un test de dissolution du produit fini ne doit pas être ajouté en 3.2.P.5.1	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 4	Les données présentées sur le produit fini garantissent-elles sa qualité pharmaceutique ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		11
Nombre d'avis favorables		11
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré a quitté la séance avant le débat concernant ce produit et n'a donc pas pris part au vote.		
Véronique Andrieu a dû quitter la séance à la fin du débat concernant ce produit et n'a pas pris part au vote.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents du groupe de travail estiment que les données présentées sur le produit fini garantissent sa qualité pharmaceutique	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	DEXPANTHENOL SUBSTIPHARM 5%, pommade
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>	17h45-18h

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
Andrieu, Véronique		Autres travaux scientifiques	Type 1	30/06/2008 à 30/06/2010	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input checked="" type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Bernadou, Jean		Autres travaux scientifiques	Type 1	01/07/2010 à 31/07/2011	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Denis, Wouessidejewé		Autres travaux scientifiques	Type 1	01/01/2008 à 01/03/2010	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<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"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Dossier de réponse
 Module 3.2.P.8.1 actualisé Stability summary and conclusion
 Module 3.2.P.8.2 actualisé Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment
 Module 3.2.P.8.3 actualisé Stability Data

Présentation de la problématique

Le laboratoire SUBSTIPHARM a demandé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10.3 de la directive 2001/83/EC pour sa spécialité DEXPANTHENOL SUBSTIPHARM 5%, pommade.

Il s'agit d'une demande hybride - bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence BEPANTHEN 5%, pommade des laboratoires BAYER SANTE FAMILIALE. Les formules qualitatives et quantitatives entre les 2 spécialités sont similaires.

Outre les données pharmaceutiques, le laboratoire a initialement déposé des comparaisons pharmaco-techniques entre sa spécialité et la spécialité de référence ainsi que des données de perméation cutanée réalisées avec la cellule de Saarbruck.

Lors de la discussion de ce dossier au GT20201303 du 3 octobre 2013, les membres du GT avaient considéré que les études de perméation cutanée versées ne permettaient pas de démontrer l'équivalence entre le médicament générique et la spécialité de référence. En effet, la cellule de Saarbruck n'est pas un test dynamique et est moins sensible que la cellule de Franz. De plus, pour assurer une bonne représentativité du test, il faut un minimum de 3 cellules par donneur, ce qui n'était pas le cas dans ce dossier (2 cellules par donneur).

Dans sa réponse, le laboratoire dépose une étude de perméation cutanée sur cellules de Franz (6 donneurs, 3 cellules par donneur).

Par ailleurs, lors de la discussion de ce dossier au GT20201303 du 3 octobre 2013, les membres du GT avaient également considéré que compte tenu que les études après 1ère ouverture du tube n'avaient pas été réalisées selon un protocole correspondant aux conditions normales d'utilisation, aucune durée de conservation après 1ère ouverture du tube ne pouvait être fixée.

Dans sa réponse, le laboratoire détaille précisément le protocole de l'étude initialement versé et fournit une nouvelle étude sur un deuxième lot proche de la péremption.

Un membre du groupe résume les résultats de l'étude de perméation cutanée.

Un autre membre apporte des précisions sur l'étude de stabilité fournie.

Question posée 1	Les nouvelles études de perméation cutanée sur cellules de Franz démontrent-elles la similarité entre les deux spécialités ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis favorables		10
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré et Véronique Andrieu ayant déjà quitté la séance, ils n'ont pas participé au débat concernant ce produit ni au vote.		
Huguette Fabre a quitté la séance avant le débat concernant ce produit et n'a donc pas pris part au vote.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents du groupe de travail estiment que les nouvelles études de perméation cutanée sur cellules de Franz démontrent la similarité entre les deux spécialités	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	Le protocole de l'étude de stabilité après première ouverture et les résultats fournis permettent-ils d'accorder la durée de conservation après ouverture proposée (6 mois) par le demandeur d'AMM ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		10
Nombre d'avis favorables		10
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré et Véronique Andrieu ayant déjà quitté la séance, ils n'ont pas participé au débat concernant ce produit ni au vote.		
Huguette Fabre a quitté la séance avant le débat concernant ce produit et n'a donc pas pris part au vote.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents du groupe de travail estiment que le protocole de l'étude de stabilité après première ouverture et les résultats fournis permettent d'accorder la durée de conservation après ouverture proposée (6 mois) par le demandeur d'AMM	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance