

Numero unique de document : GT20201503-3

Date document : 18/06/2015

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° 2015-03**

Séance du 18 juin 2015

de 10h00 à 13h00 en salle 1 et de 14h00 à 18h00 en salle A012

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Véronique ANDRIEU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jérôme 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusée	
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"/> Excusé	
Cécile LAUGEL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Solange MICHAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean OUSTRIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pascal WEHRLÉ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Denis WOUESSIDJEWÉ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Martine ZUBER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusée	
Antoine SAWAYA	Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Véronique DEFFARGES	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne-Laure CAMARA	Référent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jessica LE-VEN	Référent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Maryam MEHMANDOUST	Référent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Valérie SALOMON	Directrice DP5	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gaëlle LOUIN	Chef produit	<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"/>	
Sophie GERMINET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Florence MERLE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle VAN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Hafedh MAROUANI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yseult BRUN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laetitia BRY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yves CORTEZ	Scientifique	<input checked="" type="checkbox"/> télé- conférence	<input type="checkbox"/>	
Anne CHARDON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hélène LY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pascale LEBLEIS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lama SARGI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne-Cécile AULA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Abdel-Rachid RADJI	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jennifer LAMRI	Stagiaire	<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
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour				
1.2	Adoption du CR du GT202015-02 du 09 avril 2015		Pour adoption		
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Présentation du point de vue du Core Team du QWP sur une problématique de l'aripiprazole	MME	Pour information		
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	ARIPIPRAZOLE SUBSTIPHARM, comprimé	SGE	Pour discussion		oui
3.2	ARIPIPRAZOLE MEDIPHA, comprimé et comprimé orodispersible	HPH	Pour discussion		non
3.3	NICOTINE GLAXOSMITHKLINE, gomme à mâcher	SGE	Pour discussion		non
3.4	LINEZOLIDE DEXO, comprimé pelliculé	HPH	Pour discussion		oui
3.5	CICLOPIROX OLAMINE NEITUM	HPH	Pour discussion		non
3.6	ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS, comprimé et comprimé orodispersible	ECA	Pour discussion		non
3.7	ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS, solution buvable	ECA	Pour discussion		non

3.8	ARIPIRAZOLE ARROW, comprimé	FME	Pour discussion		oui
3.9	ERYTHROMYCINE HAREFIELD, poudre pour solution pour perfusion	SGE	Pour discussion		non
3.10	ARIPIRAZOLE BIOGARAN, comprimé et comprimé orodispersible	IVA	Pour discussion		non
3.11	VANCOMYCINE MEDIPHA SANTE poudre pour solution à dilué pour perfusion	SGE	Pour discussion		non
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

### 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 d'intérêts (lien de type 2 ou 3) avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié par le gestionnaire de séance. Seuls des liens d'intérêts mineurs (liens de type 1) ont été répertoriés pour plusieurs membres, ces liens ne sont pas susceptibles d'entraîner une situation de conflit d'intérêts et ces membres pourront participer aux débats sur les dossiers concernés ainsi qu'aux votes.

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 les dossiers les concernant et qu'ils ne participeront pas au vote.

### Déroulement de la séance

#### Adoption du CR du GT 202015-02 du 9 avril 2015

Le secrétaire de séance procède à l'approbation du Compte rendu de séance du GT 202015-02 du 9 avril 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

<b>Nom du dossier / Laboratoire</b>	Présentation du point de vue du Core Team du QWP sur une problématique de l'aripiprazole
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	10h10-10h30

### Présentation de la problématique

Un évaluateur de l'ANSM présente le point de vue du Core Team du QWP sur la problématique de la définition des starting materials de l'aripiprazole.

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b> < nom>	ARIPIPRAZOLE SUBSTIPHARM 5 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE SUBSTIPHARM 10 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE SUBSTIPHARM 15 mg, comprimé
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>	10h30-11h15

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		IP-RE	Type 1	1/01/2010- 30/6/2010	Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Bernadou, Jean		IP-AC/ IP-RE	Type 1	1/07/2010- 31/7/2011	Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

<b>Critères de passage</b>		
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"/>

<b>Références documentaires</b>
Extraits Module 2 (QOS + Clinical summary)
Module 3.2.S.1 à 3.2.S.4
Module 3.2.P.2
Module 5

**Présentation de la problématique**

Le laboratoire **SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT** a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités **ARIPIRAZOLE SUBSTIPHARM 5 mg, comprimé, ARIPIRAZOLE SUBSTIPHARM 10 mg, comprimé et ARIPIRAZOLE SUBSTIPHARM 15 mg, comprimé.**

Les spécialités de référence sont : **ABILIFY 5 mg, comprimé, ABILIFY 10 mg, comprimé, ABILIFY 15 mg, comprimé** des laboratoires **OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE.**

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

**Au plan biopharmaceutique**

Une étude de bioéquivalence a été versée : Etude dose unique à jeun, dose de 10 mg  
Elle compare :

**Test:** Aripiprazole 10 mg comprimé, issu d'un lot de taille représentative.  
**Référence:** Abilify 10 mg comprimé, commercialisé par Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., dont la composition est identique à celle de la référence française (AMM centralisée).

**Au plan pharmaceutique**

**Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active.**

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

Il est précisé que les dosages 10 mg et 15 mg sont strictement homothétiques, les dosages 5 mg et 10 mg sont pseudo-homothétiques.

Une discussion a lieu sur la partie non confidentielle de l'ASMF versée au dossier.  
Il est précisé que 2 sites de fabrication sont revendiqués, l'un en Italie et l'autre aux Etats-Unis. Les 2 procédés ne sont pas strictement identiques. Aucune objection majeure n'a été soulevée sur la partie non confidentielle de l'ASMF.  
La partie confidentielle de l'ASMF n'est pas évoquée en séance.

Suite à une remarque concernant le degré d'hydratation de la substance active, il est confirmé que la substance active est anhydre, la perte à dessiccation est bien spécifiée (<0.3%).

Concernant la partie produit fini, quelques questions ont été soulevées sur le plan analytique, notamment sur les spécifications des impuretés à libération et à péremption pour l'impureté principale N-oxyde et la somme des impuretés.

Le développement galénique et le procédé de fabrication sont également abordés.

La fabrication a lieu sur un site en Inde.

Une discussion a lieu concernant l'étude de bioéquivalence versée (dosage 10 mg).

Un évaluateur de l'ANSM indique que l'étude versée sur le dosage 10 mg est correcte, quelques points de clarification ont été soulevés. Il indique toutefois que le choix du dosage 10 mg (qui n'est pas le dosage le plus élevé de la gamme) pour l'étude de bioéquivalence est à discuter. Un membre confirme que ce médicament est mal toléré, il estime que le choix du dosage 10 mg au lieu du 15 mg est donc acceptable du fait des problèmes d'acceptabilité des doses élevées, le choix du 10 mg permet de réaliser l'étude en limitant ainsi le nombre de perdus de vue.

La demande d'exonération de la bioéquivalence pour les dosages 5 mg et 15 mg est débattue.

Un évaluateur de l'ANSM indique que l'exemption d'étude de bioéquivalence requise pour le dosage 5 mg ne peut pas être acceptée. En effet, ce dosage n'est pas homothétique. La note explicative pour l'investigation de la bioéquivalence (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1, January 2010) prévoit que les dosages pseudo-homothétiques peuvent tout de même être exemptés si les conditions i) et ii) ou i) et iii) sont remplies pour le dosage utilisé dans l'étude de bioéquivalence et le dosage pour lequel l'exemption d'étude est requise :

- i) *La quantité de principe actif est inférieure à 5 % du poids total du comprimé ;*
- ii) *Les quantités des différents excipients sont les mêmes pour les dosages concernés et que seule la quantité de substance active est changée.*
- iii) *La quantité de diluant est modifiée proportionnellement à la différence de principe actif entre les deux dosages concernés. La quantité des autres excipients doivent être les mêmes.*

Or la condition i) n'est pas remplie pour ce dossier.

Concernant l'exemption d'étude de bioéquivalence pour le dosage 15mg (qui est strictement homothétique au dosage 10 mg utilisé pour l'étude de bioéquivalence), l'ensemble des essais de dissolution versés à l'appui de la demande est présenté. Un membre indique que la similarité des profils de dissolution aux 3 pH (1.2-4.5-6.8) n'est pas démontrée avec calcul de f2 ni générique versus référence ni au sein de la gamme générique.

Plusieurs membres estiment que l'exonération des études de bioéquivalence pour les dosages 5 mg et 10 mg ne sont pas acceptables.

<b>Question posée 1</b>	Sur la base de la partie ouverte de l'ASMF, la qualité de la substance active est-elle démontrée ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		11
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		1
<b>Odile Chambin n'était pas présente lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		

<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	Sur la base de la partie ouverte de l'ASMF, la majorité des membres présents juge que la qualité de la substance active est démontrée.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre s'abstient.	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 2</b>	Le choix du dosage 10 mg (qui n'est pas le dosage le plus élevé de la gamme) pour l'étude de bioéquivalence est-il acceptable ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
<b>Odile Chambin n'était pas présente lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que le choix du dosage 10 mg pour l'étude de bioéquivalence est acceptable compte tenu des problèmes de tolérance de ce médicament.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 3</b>	L'exonération de l'étude de bioéquivalence pour le dosage 15mg est-il acceptable?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		1
Nombre d'avis défavorables		5
Nombre d'abstention		6
<b>Odile Chambin n'était pas présente lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	Le groupe de travail n'a pas rendu d'avis sur le dossier. La majorité des membres présents se sont abstenus. Toutefois, 5 membres estiment que l'exonération de l'étude de bioéquivalence pour le dosage 15mg n'est pas acceptable en absence de démonstration de la similarité des profils de dissolution.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre juge que l'exonération de l'étude de bioéquivalence pour le dosage 15mg est acceptable	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 4</b>	L'exonération de l'étude de bioéquivalence pour le dosage 5mg (non homothétique) est-elle acceptable?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		11
Nombre d'abstention		1
<b>Odile Chambin n'était pas présente lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que l'exonération de l'étude de bioéquivalence pour le dosage 5mg n'est pas acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre s'abstient.	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier &lt; nom &gt;</b>	ARIPIRAZOLE MEDIPHA 5 mg, comprimé ARIPIRAZOLE MEDIPHA 10 mg, comprimé ARIPIRAZOLE MEDIPHA 15 mg, comprimé ARIPIRAZOLE MEDIPHA 30 mg, comprimé  ARIPIRAZOLE MEDIPHA 10 mg, comprimé orodispersible ARIPIRAZOLE MEDIPHA 15 mg, comprimé orodispersible ARIPIRAZOLE MEDIPHA 30 mg, comprimé orodispersible  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>	11h15-11h45

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



<b>Critères de passage</b>		
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"/>

<b>Références documentaires</b>
Extraits du module 2 : QOS et Clinical summary
Modules 3.2.S.1 à 3.2.S.4
Module 3.2.P.2
Module 5.3.1.2

<b>Présentation de la problématique</b>
<p><b>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 les spécialités :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 5 mg, comprimé, ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 10 mg, comprimé, ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 15 mg, comprimé, ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 30 mg, comprimé</li> <li>- ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 10 mg, comprimé orodispersible, ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 15 mg, comprimé orodispersible et ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 30 mg, comprimé orodispersible.</li> </ul> <p><b>Les spécialités de référence sont :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ABILIFY 5 mg, comprimé, ABILIFY 10 mg, comprimé, ABILIFY 15 mg, comprimé, ABILIFY 30 mg, comprimé,</li> <li>- ABILIFY 10 mg, comprimé orodispersible, ABILIFY 15 mg, comprimé orodispersible et ABILIFY 30 mg, comprimé orodispersible</li> </ul> <p><b>des laboratoires OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE.</b></p> <p><b>Ce dossier fait partie des premières soumissions de génériques à base d'aripiprazole.</b></p> <p><b><u>Au plan pharmaceutique</u></b></p> <p><b>Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active.</b></p> <p><b><u>Au plan biopharmaceutique (comprimé)</u></b></p> <p><b>Une étude de bioéquivalence a été versée : Etude dose unique à jeun, dose de 10 mg</b></p> <p><b>Elle compare :</b></p> <p><b><u>Test</u> Aripiprazole 10 mg tablets, issus d'un lot de taille représentative et fabriqués sur le site revendiqué.</b></p> <p><b><u>Référence</u> Abilify® 10 mg tablets, Marketed by: Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., IT (identique référence française : AMM Centralisée), Manufactured by: Bristol-Myers Squibb, Italy, Batch No: 3A79832, Expiry date: 06/2015</b></p> <p><b>Une demande d'exonération pour les dosages 5mg, 15 mg et 30 mg est versée.</b></p>

**Au plan biopharmaceutique (comprimé orodispersible)**

**Une étude de bioéquivalence a été versée avec le dosage le plus faible : Etude dose unique à jeun, dose de 10 mg**

**Elle compare :**

**Test Aripiprazole 10 mg oro-dispersible tablets, issus d'un lot de taille representative et fabriqués sur le site revendiqué.**

**Référence Abilify® 10 mg oro-dispersible tablets, Manufactured by: Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd, IT (Identique référence française : AMM centralisée), Batch No: 1K67176, Expiry date: 06/2014**

**Une demande d'exonération pour les dosages 15 mg et 30 mg est versée.**

Un expert ponctuel est auditionné pour la partie biopharmaceutique du dossier.

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

Il est précisé que les 3 dosages de comprimés sont homothétiques ainsi que les 3 dosages de comprimés orodispersibles.

Une discussion a lieu sur la partie non confidentielle de l'ASMF versée au dossier.

Deux sites de fabrication sont revendiqués, les deux sont situés en Inde.

De nombreuses objections majeures sont soulevées sur la partie non confidentielle de l'ASMF, notamment concernant la définition des starting materials et les impuretés.

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

Concernant la partie produit fini, quelques questions ont été soulevées sur le plan analytique, notamment concernant le test de contamination microbienne et l'impureté E de la Ph.Eur.

Il est précisé que pour les comprimés orodispersibles, compte-tenu de l'augmentation notable de teneur en impureté C et en absence d'une étude statistique sur l'évolution de cette impureté jusqu'à l'échéance 24 mois (long terme), la durée de conservation revendiquée de 24 mois n'est pas acceptable.

Le développement galénique et le procédé de fabrication sont également abordés.

La fabrication a lieu sur un site en Grèce.

Un membre précise que des normes granulométriques (trois valeurs) sont à fixer en accord avec les résultats trouvés en partie S. Quelques questions concernant les spécifications du produit fini à libération et à péremption sont soulevées.

Une discussion a lieu concernant l'étude de bioéquivalence versée (dosage 10 mg). Il est précisé que l'interprétation pharmacocinétique et l'interprétation statistique ont été correctement réalisées. Les valeurs des intervalles de confiance des paramètres des deux formulations étudiées se situent au sein de l'intervalle de référence 80-125%. Les deux formulations étudiées peuvent donc être considérées comme bioéquivalentes.

La demande d'exonération de la bioéquivalence pour les comprimés dosés à 5mg, 15 mg et 30 mg et les comprimés orodispersibles dosés à 15 mg et 30 mg est débattue.

Il est précisé que la pharmacocinétique est linéaire.

Les profils de dissolution comparatifs versés à l'appui de la demande de biowaiver sont discutés. Une dissolution comparative a été réalisée aux trois pH entre les dosages génériques et les références correspondantes de chacune des 2 gammes (comprimé et comprimé orodispersible). La dissolution est >85% en moins de 15 minutes. En conséquence, il n'y a pas eu de calcul du facteur de similarité f2.

Les conclusions des études de bioéquivalence réalisées avec les formulations dosées à 10 mg peuvent donc être extrapolées aux autres formulations de la gamme comprimé et de la gamme comprimé orodispersible.

**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.**

<b>Question posée 1</b>	Sur la base de la partie ouverte de l'ASMF, la qualité de la substance active est-elle démontrée ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		0
<b>Odile Chambin n'était pas présente lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	Sur la base de la partie ouverte de l'ASMF, les membres présents estiment à l'unanimité que la qualité de la substance active n'est pas démontrée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 2</b>	La bioéquivalence est-elle démontrée pour les dosages 10 mg ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
<b>Odile Chambin n'était pas présente lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité les membres présents estiment que la bioéquivalence est démontrée pour les dosages 10 mg.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 3</b>	La demande d'exonération pour les comprimés dosés à 5mg, 15 mg et 30 mg et les comprimés orodispersibles dosés à 15 mg et 30 mg est-elle acceptable ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
<b>Odile Chambin n'était pas présente lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		

<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que la demande d'exonération pour les comprimés dosés à 5mg, 15 mg et 30 mg et les comprimés orodispersibles dosés à 15 mg et 30 mg est acceptable. La cinétique de la substance active est linéaire, les dosages sont homothétiques et la similarité des profils de dissolution a été démontrée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier &lt; nom&gt;</b>	NIQUITIN MENTHE GLACIALE 2 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au sorbitol et au xylitol NIQUITIN MENTHE GLACIALE 4 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au sorbitol et au xylitol NICOTINE GLAXOSMITHKLINE SANTE GRAND PUBLIC 2 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au sorbitol et au xylitol NICOTINE GLAXOSMITHKLINE SANTE GRAND PUBLIC 4 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au sorbitol et au xylitol
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>	11h45-12h20

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 module 2 (QOS et Clinical summary)

Module 5.3

Composition référence Nicorette 2 mg et 4 mg UK utilisées dans l'étude de bioéquivalence

Composition référence française Nicorette 2 mg

## Présentation de la problématique

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

**NIQUITIN MENTHE GLACIALE 2 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au sorbitol et au xylitol**

**NIQUITIN MENTHE GLACIALE 4 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au sorbitol et au xylitol**

**NICOTINE GLAXOSMITHKLINE SANTE GRAND PUBLIC 2 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au sorbitol et au xylitol**

**NICOTINE GLAXOSMITHKLINE SANTE GRAND PUBLIC 4 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au sorbitol et au xylitol**

Les spécialités de référence sont :

**NICORETTE 2 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au sorbitol**

**NICORETTE 4 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au sorbitol**

des laboratoires JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE France

### Au plan pharmaceutique

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

### Au plan biopharmaceutique

Une étude de bioéquivalence a été versée : Etude dose unique à jeun, 4 bras, dose de 2mg et 4 mg, test et référence

Elle compare :

#### Test:

- 1) nicotine 2 mg gomme à mâcher, issu d'un lot de taille représentative.
- 2) nicotine 4 mg gomme à mâcher, issu d'un lot de taille représentative.

#### Référence:

- 1) nicorette 2 mg, gomme à mâcher commercialisé par Mac Neil au Royaume-Uni, dont la composition est différente de la référence française.
- 2) nicorette 4 mg, gomme à mâcher commercialisé par Mac Neil au Royaume-Uni, dont la composition est identique à la référence française.

Un expert ponctuel est auditionné pour la partie biopharmaceutique du dossier.

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

Il est précisé que les formules ne sont pas homothétiques.

Quelques questions ont été soulevées sur le plan analytique.

Le développement galénique et le procédé de fabrication sont également discutés.

La fabrication a lieu sur un site au Danemark.

Un membre indique qu'il n'a pas été démontré dans le développement galénique que la méthode de dissolution du produit fini est discriminante. Il est également noté que les durées de conservation proposées à différentes étapes du procédé de fabrication du produit fini n'ont pas été validées sur le plan microbiologique et que cette absence n'est pas justifiée.

Par ailleurs, la forme pharmaceutique n'étant pas une forme traditionnelle et un surdosage en substance active étant revendiqué pour perte à fabrication, l'absence de validation du procédé de fabrication sur des lots de taille industrielle n'est pas acceptable.

Il est précisé que des profils de dissolution comparables à pH 5.5, 6.8 et 7.4 pour les dosages 2 et 4 mg, comparés aux références ont été versés.

Il est souligné l'absence de comparaison des profils d'impuretés avec les spécialités de référence.

Une discussion a lieu concernant l'étude de bioéquivalence versée.

Après une explication du protocole particulier choisi (4 bras), l'expert ponctuel souligne que pour l'interprétation statistique, les intervalles de confiance ont été calculés individuellement pour chaque dose, ce qui est normal, mais à partir d'une analyse de variance portant sur l'ensemble des données des 4 bras, ce qui augmente la puissance de l'étude. Bien que les deux formulations aient été administrées aux mêmes sujets (mais leur nombre est différent ce qui veut dire que certains ne sont pas « éligibles » pour les quatre bras), une analyse de variance devrait être réalisée par formulation avant de calculer les intervalles de confiance.

Un membre confirme que l'analyse telle que réalisée permet d'augmenter la puissance de l'étude.

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

Après la sortie de l'expert ponctuel et avant de procéder au vote des questions, une discussion a lieu concernant les formules française et anglaise de la spécialité de référence, l'étude de bioéquivalence ayant été réalisée versus la spécialité anglaise. Les différences entre les formules sont identifiées et discutées. Plusieurs membres estiment que les formules sont comparables.

<b>Question posée 1</b>	La référence anglaise utilisée dans l'essai de bioéquivalence pour le dosage 2 mg et la référence française sont-elles similaires ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
<b>Odile Chambin n'était pas présente lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que la référence anglaise utilisée dans l'essai de bioéquivalence pour le dosage 2 mg et la référence française sont similaires.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 2</b>	L'analyse statistique de l'étude de bioéquivalence est-elle satisfaisante ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		0
<b>Odile Chambin n'était pas présente lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que l'analyse statistique de l'étude de bioéquivalence n'est pas satisfaisante.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 3</b>	La bioéquivalence est-elle démontrée pour les 2 dosages ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
<b>Odile Chambin n'était pas présente lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	Compte tenu de la réponse apportée à la question précédente, cette question n'a pas été soumise au vote.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier &lt; nom &gt;</b>	LINEZOLIDE DEXO 600 mg, comprimé pelliculé LABORATOIRES DEXO
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>	12h20-13h15

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"/>		

<b>Critères de passage</b>		
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"/>

<b>Références documentaires</b>
Extraits du Module 2 : QOS, Clinical overview, Clinical summary
Module 3.2.P.2
Module 3.2.P.8
Module 5.3.1.2

<b>Présentation de la problématique</b>
<p>Les laboratoires DEXO ont déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité LINEZOLIDE DEXO 600 mg, comprimé pelliculé.</p> <p>La spécialité de référence est ZYVOXID 600 mg, comprimé pelliculé (PFIZER HOLDING France).</p> <p><b><u>Au plan pharmaceutique</u></b></p> <p>Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active</p> <p>La substance active présente un polymorphisme : formes I, II et III.</p> <p>La substance active de la spécialité de référence correspond à la forme II, la forme la plus stable.</p> <p>Le laboratoire a choisi la forme III (la forme II est protégée par un brevet).</p> <p><b><u>Au plan biopharmaceutique</u></b></p> <p>Une étude de bioéquivalence réalisée en dose unique à jeun sur le dosage 600 mg a été versée.</p> <p>Elle compare :</p> <p><b>Test :</b> Linezolid 600 mg fabriqué par le site de fabrication du produit fini revendu, de taille représentative.</p> <p><b>Référence :</b> Zyvoxid 600 mg, Pharmacia GmbH. Lot n°31PKH dont la formule est identique à la référence française.</p> <p>Toutefois, compte tenu de l'ancienneté de l'étude, de l'absence de recherche de l'effet matrice et de la non réalisation des ISR, un argumentaire est également apporté pour une demande d'exonération d'étude de bioéquivalence selon la classification BCS, le linézolide étant considéré par le laboratoire comme appartenant à la classe I.</p> <p>Un expert ponctuel est auditionné pour la partie biopharmaceutique du dossier.</p> <p>Un résumé des points clés du dossier sur le plan analytique, galénique et biopharmaceutique est présenté.</p>



Une discussion a lieu sur la partie non confidentielle de l'ASMF versée au dossier.

Le site de fabrication revendiqué pour la substance active est en Inde.

Il est évoqué un certain nombre d'insuffisances.

Un membre précise notamment que la substance active est micronisée mais qu'aucune information concernant le site de micronisation, le procédé et sa validation n'a été versée, cette objection est considérée comme majeure.

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

Concernant la partie produit fini, plusieurs objections ont été soulevées sur le plan analytique, notamment des questions liées à la forme cristalline de la substance active et aux données de stabilité versées. Il est souligné l'absence de discussion dans le dossier de l'incidence éventuelle de la forme cristalline (forme III pour la spécialité générique et forme II pour la spécialité princeps) sur la dissolution, la stabilité et l'absence de contrôle de la forme cristalline dans le produit fini à libération et à péremption.

Le développement galénique et le procédé de fabrication sont également abordés.

La fabrication a lieu sur un site en Serbie et 2 sites de conditionnement alternatifs dans d'autres pays européens sont revendiqués. Toutefois, il est fait remarquer que le conditionnement vrac utilisé n'est pas décrit et qu'aucune étude de stabilité n'a été réalisée dans le conditionnement vrac. Les conditions de transport ainsi que la durée maximale du stockage du vrac n'ont pas été précisées.

Des dissolutions comparatives ont été réalisées aux trois pH (1.2-4.5-6.8) entre la référence et le générique. A pH 1.2, toutes les formulations se dissolvent en moins de 15 mn, il n'y a donc pas eu de calcul du facteur de similarité f2. A pH 4.5 et à pH 6.8, deux formulations (2 lots de référence pour chacun des pH)) ont une dissolution inférieure à 85% en 15 minutes mais supérieure à 85% en 30 minutes, tous les facteurs de similarité sont supérieurs à 50.

Une discussion a suivi sur la faible taille de lots utilisés, cette taille ayant été revendiquée comme industrielle. Un évaluateur de l'ANSM fait part d'évaluation de dossiers de linézolide au niveau européen avec des tailles de lots de même ordre environ, ceci avait été accepté.

Une discussion a lieu concernant l'étude de bioéquivalence versée.

L'expert ponctuel souligne que l'étude de bioéquivalence a été réalisée en 2007, il n'y a pas **de recherche de l'effet matrice et les ISR n'ont pas été réalisés**. Par conséquent, l'étude de bioéquivalence n'est donc pas acceptable d'un point de vue réglementaire, compte tenu des exigences actuelles. Il précise toutefois que les résultats versés permettent de penser que les deux formulations comparées sont équivalentes. De plus, il estime que les arguments apportés par le laboratoire pour accepter une exemption d'étude pour ce produit, classement BCS I sont recevables et il juge que l'exonération de l'étude de bioéquivalence est par conséquent acceptable.

Un évaluateur de l'ANSM indique qu'une étude clinique a également été versée. Selon lui, cette étude prime sur la demande de biowaiver. Cet avis n'est pas partagé par plusieurs membres qui précisent que l'étude clinique n'est que supportive.

Le secrétaire de séance rappelle les conditions pour accepter un biowaiver.

Les différences entre les formules excipients du générique et de la référence sont jugées mineures. Il est de plus précisé que dans le cas de substances actives de classe BCS 1, on tolère que les excipients ne soient pas tous identiques.

Certains membres indiquent que la FDA accepte l'absence de bioéquivalence compte tenu de la solubilité du linézolide, avis suivi également par l'OMS. Toutefois, il est souligné que les conclusions de la FDA reposent sur des études réalisées sur la forme polymorphique de la spécialité de référence qui est la forme la plus soluble et la plus stable. La stabilité de la forme polymorphique ainsi que l'absence de différence en terme de solubilité entre les différents polymorphes ne sont pas démontrés dans ce dossier.

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

<b>Question posée 1</b>	Les caractéristiques de la forme polymorphique III choisie par rapport à la forme polymorphique II de la référence sont-elles bien étudiées (notamment en termes de dissolution et de stabilité) ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		0
<b>Odile Chambin n'était pas présente lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que les caractéristiques de la forme polymorphique III choisie par rapport à la forme polymorphique II de la référence ne sont pas étudiées (notamment en termes de dissolution et de stabilité)	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 2</b>	La stabilité du produit fini (notamment les formes polymorphiques) est-elle démontrée ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		1
Nombre d'avis défavorables		11
Nombre d'abstention		0
<b>Odile Chambin n'était pas présente lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la stabilité du produit fini n'est pas démontrée, notamment en raison de l'absence de contrôle de la forme polymorphique dans le produit fini à libération et à péremption. De plus, aucune justification de l'absence de ce contrôle n'a été versée.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre estime que la stabilité du produit fini est démontrée.	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 3</b>	La demande d'exonération de l'étude de bioéquivalence basée sur l'appartenance du linézolide à la classe BCS I est-elle acceptable ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		10
Nombre d'avis défavorables		1
Nombre d'abstention		1
<b>Odile Chambin n'était pas présente lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		

<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la demande d'exonération de l'étude de bioéquivalence basée sur l'appartenance du linécolide à la classe BCS I est acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre estime que la demande d'exonération de l'étude de bioéquivalence basée sur l'appartenance du linécolide à la classe BCS I n'est pas acceptable. Un membre s'abstient	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b> < nom >	CICLOPIROX OLAMINE NEITUM 1,5 %, shampooing Demandeur : ALEPT Futur exploitant : NEITUM
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>	14h15-14h45

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

Extrait module 3.2.P (dont Etude du pouvoir conservateur en 3.2.P.2.5)

### Présentation de la problématique

**Le laboratoire ALEPT a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10(1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité CICLOPIROX OLAMINE NEITUM 1,5 %, shampooing.**

**Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence SEBIPROX 1,5 %, shampooing des laboratoires STIEFEL LABORATORIES (IRELAND) LTD.**

**Ce dossier fait partie des premières soumissions de génériques à base de ciclopirox olamine.**

**Les formules qualitatives et quantitatives de la spécialité générique et de la spécialité de référence sont similaires.**

**Il n'y a pas d'étude ex vivo du passage à travers la peau pour le générique comparé à la référence. Toutefois, le laboratoire verse une étude comparative par rapport à la référence portant sur l'activité antifongique et antibactérienne.**

**Par ailleurs, le laboratoire fournit une étude du pouvoir conservateur du produit selon la Ph. Eur (5.1.3) et propose une durée de conservation de 2 ans sans précautions particulières de conservation et 8 semaines après première ouverture.**

Un résumé des points clés du dossier sur le plan analytique, galénique et biopharmaceutique est présenté. Les formules qualitative et quantitative du générique et de la référence sont pratiquement identiques à l'exception du parfum. Des études comparatives des paramètres physicochimiques entre générique et référence ont été réalisées et montrent des résultats comparables.

Il est indiqué également qu'il n'y a pas d'étude ex vivo du passage à travers la peau pour le générique comparé à la référence. Toutefois, compte tenu du temps de contact revendiqué (3 à 5 mn pour les 2 applications), plusieurs membres estiment que l'absence d'une telle étude est acceptable.

Les études de stabilité du produit fini sont également abordées, les durées de conservation de 2 ans avant ouverture et de 8 semaines après première ouverture sont jugées acceptables au vu des résultats versés, il est souligné que la durée de traitement revendiquée est de 4 semaines.

Un évaluateur ANSM fait un résumé de l'évaluation des activités antibactérienne et fongique. Il indique que l'analyse de variance des résultats des activités antifongique et antibactérienne utilise les mêmes résultats que ceux obtenus avec le test de Kirky Bauer's mais il fait remarquer que dans les tableaux de résultats de chaque produit la moyenne est calculée sur 3 disques alors que dans le test de Kirky Bauer's, il était spécifié que 5 boîtes de pétri étaient ensemencées pour chaque souche avec donc 5 diamètres d'inhibition et donc 5 résultats. Il est impossible que la moyenne des résultats soit identique sur 3 disques au lieu de 5 disques.

D'autre part, l'analyse de variance démontre qu'il y a des différences significatives entre les produits pour 3 bactéries : *Bacillus subtilis*, *Clostridium sporogenes* et *Staphylococcus aureus* et pas de différences pour les 4 autres microorganismes.

Si l'on fait l'analyse par paire de produit, on constate également qu'il y a des différences significatives entre le Ciclopirox et le Sebiprox produits pour 3 bactéries : *Bacillus subtilis*, *Clostridium sporogenes* et *Staphylococcus aureus*.

Dans ces conditions, il estime qu'il n'est pas possible de conclure à une activité antibactérienne équivalente alors qu'il y a une différence significative pour 3 bactéries.

Il fait également le point sur le test d'efficacité des conservateurs versé au dossier. D'après le tableau présenté, le

produit répond bien aux critères A de la Ph.Eur pour les produits applicables sur la peau. Toutefois il indique que l'on ne peut prendre en compte ces résultats car aucun essai de validation de la neutralisation, comme demandé par la Ph.Eur, n'est fourni ; en effet l'absence de neutralisation peut provoquer une potentialisation de l'effet des conservateurs et fausser les résultats.

<b>Question posée 1</b>	Le pouvoir conservateur du produit selon Ph. Eur. 5.1.3 est-il démontré ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		0
<b>Alain Graftieaux n'était pas présent lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que le pouvoir conservateur du produit selon Ph. Eur. 5.1.3 n'est pas démontré en l'absence de validation de la neutralisation.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 2</b>	La durée de conservation proposée de 2 ans sans précaution particulière de conservation et 8 semaines après première ouverture est-elle acceptable ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
<b>Alain Graftieaux n'était pas présent lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que les durées de conservation proposées de 2 ans sans précaution particulière de conservation et 8 semaines après première ouverture sont acceptables au vu des résultats de stabilité fournis.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 3</b>	Les activités antifongique et antibactérienne du générique sont-elles similaires à celles de la référence ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		0
<b>Alain Graftieaux n'était pas présent lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		

<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment qu'au vu des éléments discutés, il ne peut pas être conclu à la similarité des activités antifongique et antibactérienne du générique et de la référence	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 4</b>	Compte tenu de la forme pharmaceutique (shampoing), l'absence d'étude comparative de perméation cutanée entre le générique et la référence est-elle acceptable ?
-------------------------	--

<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0

**Alain Graftieaux n'était pas présent lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote**

<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que l'absence d'étude comparative de perméation cutanée entre le générique et la référence est acceptable compte-tenu de la forme pharmaceutique et du temps d'application maximal revendiqué (5 mn) dans l'AMM	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 5</b>	La preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence est-elle apportée ?
-------------------------	--

<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		0

**Alain Graftieaux n'était pas présent lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote**

<b>Avis relatif à la question posée</b>	A l'unanimité, les membres présents estiment que la preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence n'est pas apportée en absence de démonstration de l'équivalence des activités antifongique et antibactérienne.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b> < nom>	ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 5 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 10 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 15 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 30 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 10 mg, comprimé orodispersible ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 15 mg, comprimé orodispersible ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 15 mg, comprimé orodispersible
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>	14h45-15h25

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 Module 2 (QOS + 2.7.)
Module 3.2.S.1 à 3.2.S.4
Module 3.2.P.2
Module 5

## 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 ARIPIRAZOLE PHARMAKI GENERICS 5 mg, comprimé, ARIPIRAZOLE PHARMAKI GENERICS 10 mg, comprimé, ARIPIRAZOLE PHARMAKI GENERICS 15 mg, comprimé et ARIPIRAZOLE PHARMAKI GENERICS 30 mg, comprimé.

Les spécialités de référence sont : ABILIFY 5 mg, comprimé, ABILIFY 10 mg, comprimé, ABILIFY 15 mg, comprimé et ABILIFY 30 mg, comprimé des laboratoires OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE.

Le laboratoire PHARMAKI GENERICS a déposé également une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités ARIPIRAZOLE PHARMAKI GENERICS 10 mg, comprimé orodispersible, et ARIPIRAZOLE PHARMAKI GENERICS 15 mg, comprimé orodispersible et ARIPIRAZOLE PHARMAKI GENERICS 30 mg, comprimé orodispersible.

Les spécialités de référence sont : ABILIFY 10 mg, comprimé orodispersible, ABILIFY 15 mg, comprimé orodispersible et ABILIFY 30 mg, comprimé orodispersible des laboratoires OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE.

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

### Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active.

### Au plan biopharmaceutique

Pour le comprimé :

Une étude de bioéquivalence a été versée : Etude dose unique à jeun, dose de 10 mg

Elle compare :

**Test:** Aripiprazole 10 mg comprimé, fabriqué à Malte issu d'un lot représentatif.

**Référence:** Abilify 10 mg comprimé, commercialisé par Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., dont la composition est identique à celle de la référence française (AMM centralisée).

Pour le comprimé orodispersible :

Deux études de bioéquivalence ont été versées :

1. Etude dose unique à jeun, dose de 10 mg avec prise d'eau

Elle compare :

**Test :** Aripiprazole 10 mg oro-dispersible comprimé, fabriqué à Malte, issu d'un lot représentatif.

**Référence:** Abilify 10 mg oro-dispersible comprimé, commercialisé par Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. UK, dont la composition est identique à celle de la référence française (AMM centralisée).

2. Etude dose unique à jeun, dose de 10 mg sans prise d'eau

Elle compare :

**Test :** Aripiprazole 10 mg oro-dispersible comprimé, fabriqué à Malte, issu d'un lot représentatif.

**Référence:** Abilify 10 mg oro-dispersible comprimé, commercialisé par Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. UK, dont la composition est identique à celle de la référence française (AMM centralisée).

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

Il est précisé que les comprimés 5mg, 10mg, 15 mg et 30 mg sont homothétiques et que les comprimés orodispersibles 10mg, 15mg et 30 mg le sont également à l'exception de l'oxyde de fer pour le 15mg et 30mg compensé par de la cellulose pour le dosage 10mg.



Une discussion a lieu sur la partie non confidentielle de l'ASMF versée au dossier.

Il est notamment précisé que la substance active est synthétisée sur un site en Inde, le procédé de fabrication a été correctement décrit, les spécifications proposées sont correctes et comprennent notamment le contrôle de la forme morphique. Aucune objection majeure n'a été soulevée sur la partie ouverte de l'ASMF, sous réserve de la vérification des starting material.

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

La granulométrie de la substance active est discutée. Un membre fait notamment remarquer qu'il est indiqué dans le dossier que la substance active peut être broyée ou micronisée selon les besoins, or aucun site de micronisation n'est revendiqué, aucune validation n'est versée. Les informations concernant la granulométrie de la substance active sont insuffisantes.

Le développement galénique et le procédé de fabrication sont également abordés.

La fabrication a lieu sur un site à Malte.

Plusieurs questions ont été soulevées sur la partie produit fini, notamment l'absence de contrôle du temps de désagrégation dans les spécifications à libération et à péremption pour les comprimés orodispersibles. Il est indiqué qu'en l'absence de résultats de temps de désagrégation, aucune durée de péremption ne peut être fixée.

Une discussion a lieu concernant l'étude de bioéquivalence versée (dosage 10 mg). Il est indiqué que des effets significatifs ont été révélés par l'analyse de la variance, aucun commentaire n'a été fourni.

Un membre indique que quelle que soit la réponse, il faut se baser sur les valeurs des intervalles de confiance.

La demande d'exonération de la bioéquivalence pour les comprimés dosés à 5 mg, 15 mg et 30 mg et les comprimés orodispersibles dosés à 15 mg et 30 mg est débattue.

Il est précisé que la pharmacocinétique est linéaire,

Les études de dissolution comparatives versées à l'appui de la demande de biowaiver sont discutées.

Il est précisé que des profils de dissolution comparatifs ont été présentés pour chaque dosage et aux 3 pH (1,2 - 4,5 et 6,8), les profils sont similaires sans calcul statistique pour les pH 1,2 et 4,5 (>85% dissous en 15mn), le calcul du facteur de similarité donne des résultats corrects à pH 6,8 ( $f_2 > 50$ ).

Des profils comparatifs d'impuretés entre le générique et la référence ont été versés pour un seul dosage (5mg) de chacune des gammes, ils montrent des résultats similaires. Toutefois, il est précisé que des profils comparatifs devront être versés pour les autres dosages.

<b>Question posée 1</b>	Sur la base de la partie ouverte de l'ASMF, la qualité de la substance active est-elle démontrée ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
<b>Alain Graftieaux n'était pas présent lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	Sur la base de la partie ouverte de l'ASMF, les membres présents estiment à l'unanimité que la qualité de la substance active est démontrée. Il est toutefois précisé que des informations concernant la granulométrie de la substance active sont à fournir.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 2</b>	Les effets significatifs révélés par l'analyse de variance peuvent-ils modifier les conclusions de la bioéquivalence ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		0
<b>Alain Graftieaux n'était pas présent lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que les effets significatifs révélés par l'analyse de variance ne peuvent pas modifier les conclusions de la bioéquivalence.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 3</b>	L'exonération de l'étude de bioéquivalence pour les comprimés dosés à 5 mg, 15 mg et 30 mg et les comprimés orodispersibles dosés à 15 mg et 30 mg est-elle acceptable ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
<b>Alain Graftieaux n'était pas présent lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que tous les critères sont remplis pour accepter l'exonération de l'étude de bioéquivalence pour les comprimés dosés à 5 mg, 15 mg et 30 mg et les comprimés orodispersibles dosés à 15 mg et 30 mg. La cinétique de la substance active est linéaire, les dosages sont homothétiques et la similarité des profils de dissolution a été démontrée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier &lt; nom &gt;</b>	ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 1 mg/mL, solution buvable
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>	15h25-15h50

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 <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 Module 2 (QOS + 2.7.)
Module 3.2.P.
Module 5

Présentation de la problématique
<p><b>Le laboratoire PHARMAKI GENERICS a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité ARIPIRAZOLE PHARMAKI GENERICS 1 mg/mL, solution buvable.</b></p> <p><b>La spécialité de référence est ABILIFY 1 mg/mL, solution buvable des laboratoires OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE.</b></p> <p><b>Ce dossier fait partie des premières soumissions de génériques à base d'aripiprazole.</b></p> <p><b><u>Au plan pharmaceutique</u></b></p> <p><b>Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active.</b></p> <p><b><u>Au plan biopharmaceutique</u></b></p> <p><b>Compte-tenu de la forme pharmaceutique, le laboratoire ne verse pas d'études de bioéquivalence.</b></p> <p>Un résumé des points clés sur le plan analytique et galénique de la partie produit fini est présenté.</p> <p>Un membre souligne notamment l'insuffisance des données de validation relatives aux méthodes analytiques appliquées sur le produit fini.</p> <p>Plusieurs objections majeures ont été soulevées sur le plan galénique.</p>

Un membre précise notamment que la substance active présentant une solubilité aqueuse très faible, la solubilité dans le solvant du produit fini aurait dû être définie. De plus, une discussion sur les risques de précipitation de la substance active liés au froid aurait dû être ajoutée.

Il est souligné l'absence d'optimisation de la quantité de conservateur retenue, l'absence de validation du procédé de fabrication, seul un protocole succinct a été versé, ce qui est insuffisant.

Il est également noté l'absence de comparaison des propriétés physico-chimiques du générique par rapport à la référence sur plusieurs lots, en particulier la comparaison des profils d'impuretés, de la viscosité et du pH.

Les différences de formulations entre le générique et la référence sont discutées et notamment leur éventuel impact sur le transit intestinal. Il est indiqué qu'aucune explication ou justification n'a été versée au dossier.

Un membre indique que la présence de 2 dispositifs d'administration différents est critiquable et qu'il devra être vérifié l'adéquation de ces dispositifs par rapport aux posologies revendiquées dans le RCP.

<b>Question posée 1</b>		La qualité du produit fini est-elle démontrée ?
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		1
Nombre d'avis défavorables		11
Nombre d'abstention		0
<b>Alain Graftieaux n'était pas présent lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la qualité du produit fini n'est pas démontrée.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre estime que la qualité du produit fini est démontrée.	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 2</b>		La preuve de la similarité avec la référence est-elle apportée ?
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		11
Nombre d'abstention		1
<b>Alain Graftieaux n'était pas présent lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la preuve de la similarité avec la référence n'est pas apportée.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre s'abstient.	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b> < nom >	ARIPIPRAZOLE ARROW 5 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE ARROW 10 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE ARROW 15 mg, comprimé
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>	15h50-16h20

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
Bernadou, Jean		IP-AC	Type 1	1/07/201 0- 30/08/20 12	<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Fessi Hatem		IP-AC/ IP-RE	Type 1	1/04/201 0- 30/04/20 12	<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> 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"/>

<b>Références documentaires</b>
Module 2 (QOS + Clinical summary)
Module 3.2.S.1 à 3.2.S.4
Module 3.2.P.2
Module 5

## Présentation de la problématique

Le laboratoire ARROW GENERIQUES a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités ARIPIPRAZOLE ARROW 5 mg, comprimé, ARIPIPRAZOLE ARROW 10 mg, comprimé et ARIPIPRAZOLE ARROW 15 mg, comprimé.

Les spécialités de référence sont : ABILIFY 5 mg, comprimé, ABILIFY 10 mg, comprimé et ABILIFY 15 mg, comprimé des laboratoires OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE.

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

### Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active.

### Au plan biopharmaceutique

Deux études de bioéquivalence ont été versées :

Etude dose unique à jeun, dose de 5 mg

Elle compare :

**Test** Aripiprazole 5 mg tablets, issu d'un lot de taille représentative

**Référence** Abilify® 5 mg tablets, Marketed by: Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., UK (= France : AMM Centralisée), Manufactured by: Bristol-Myers Squibb, Italy, Batch No: 9G51825

Etude dose unique à jeun, dose de 10 mg

Elle compare :

**Test** Aripiprazole 10 mg tablets, issu d'un lot de taille représentative

**Référence** Abilify (Aripiprazole) 10 mg tablets, Marketed by: Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., UK (= France : AMM Centralisée), Manufactured by: Bristol-Myers Squibb, Italy, Batch No: 9G54923, Expiry date: 04/2012

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

Un résumé des points clés du dossier sur le plan analytique, galénique et biopharmaceutique est présenté. Il est précisé que seuls les dosages 10 et 15 mg sont homothétiques, d'où la présence d'une étude de bioéquivalence spécifique pour le dosage 5 mg.

Une discussion a lieu sur la partie non confidentielle de l'ASMF versée au dossier.

Il est notamment précisé que la substance active est synthétisée sur un site en Inde.

De nombreuses objections majeures sont soulevées sur la partie non confidentielle de l'ASMF, notamment sur la forme cristalline de la substance active. Il est également précisé qu'il manque des informations concernant le caractère discriminant des méthodes permettant de distinguer les différents polymorphes connus.

Il est souligné que la substance active est micronisée mais qu'aucune information concernant la micronisation n'est mentionnée dans l'ASMF.

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

Le développement galénique et le procédé de fabrication sont également abordés.

La fabrication a lieu sur un site en Inde

L'expert ponctuel indique que la solubilité de l'aripiprazole est fortement granulométrie-dépendante et le demandeur revendique plus de 90% de la substance active (d90) inférieur à une granulométrie de 30 µm. De plus, il souligne que l'aripiprazole est soluble en milieu pH 1,2 jusqu'à pH 4,5 et au-delà de ce pH la solubilité devient quasi nulle. Il précise que pour l'étude de bioéquivalence le laboratoire a choisi une taille granulométrique de substance active très

favorable,  $d_{90} \leq 16.923 \mu\text{m}$  ce qui peut invalider partiellement la spécification granulométrique revendiquée plus haut. Il indique que dans le procédé de fabrication, la même granulométrie que celle utilisée dans l'étude de bioéquivalence devrait être utilisée.

Il est souligné qu'aucune justification de la spécification  $d_{90} < 30 \mu\text{m}$  par rapport à la granulométrie du lot de bioéquivalence n'a été versée.

Une discussion a lieu concernant les études de bioéquivalence versées (dosage 5mg et 10 mg).

Un évaluateur de l'ANSM indique que les études versées sur les dosages 5mg et 10 mg sont correctes, quelques points de clarification ont été soulevés. La cinétique est linéaire et les valeurs des intervalles de confiance se situent au sein de l'intervalle de référence 80-125%.

La demande d'exonération de la bioéquivalence pour le dosage 15 mg est débattue.

Les études de dissolution comparatives versées à l'appui de la demande de biowaiver sont discutées.

Il est précisé que des profils de dissolution comparatifs sont présentés aux 3 pH (1,2 - 4,5 et 6,8) ; les profils sont superposables. Pour les pH 1.2 et 4.5, la dissolution est supérieure à 80% en 15mn.

Il n'y a pas eu de calcul de  $f_2$ , y compris pour le pH6.8 pour lequel la dissolution est inférieure à 30%.

Toutefois il est souligné que les courbes de dissolution sont superposables.

**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.**

<b>Question posée 1</b>	Sur la base de la partie ouverte de l'ASMF, la qualité de la substance active est-elle démontrée ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		11/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		11
Nombre d'abstention		0
<b>Alain Graftieaux et Jérôme Barré n'étaient pas présents lors du débat sur ce produit et n'ont donc pas participé au vote.</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	Sur la base de la partie ouverte de l'ASMF, les membres présents estiment à l'unanimité que la qualité de la substance active n'est pas démontrée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 2</b>	La bioéquivalence est-elle démontrée pour les dosages à 5 mg et 10 mg ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		11/13
Nombre d'avis favorables		11
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
<b>Alain Graftieaux et Jérôme Barré n'étaient pas présents lors du débat sur ce produit et n'ont donc pas participé au vote.</b>		

<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que la bioéquivalence est démontrée pour les dosages à 5 mg et 10 mg	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée</b>	L'exonération de l'étude de bioéquivalence pour le dosage à 15 mg est-elle acceptable ?
-----------------------	---

<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	11/13
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

**Alain Graftieux et Jérôme Barré n'étaient pas présents lors du débat sur ce produit et n'ont donc pas participé au vote.**

<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que l'exonération de l'étude de bioéquivalence pour le dosage à 15 mg est acceptable malgré l'absence de calcul du f2 pour les essais de dissolution à pH6.8 compte tenu de la superposition des courbes de dissolution.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier &lt; nom&gt;</b>	ERYTHROMYCINE HAREFIELD 1 g, poudre pour solution pour perfusion
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>	16h20-16h45

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"/>		



<b>Critères de passage</b>		
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"/>

<b>Références documentaires</b>
QOS
Modules 3.2.S.1 - 3.2.S.2 - 3.2.S.3 - 3.2.S.4
Modules 3.2.P.2 - 3.2.P.3

<b>Présentation de la problématique</b>
<p><b>Le laboratoire HAREFIELD PHARMA ASSOCIATES a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité ERYTHROMYCINE HAREFIELD 1 g, poudre pour solution pour perfusion.</b></p> <p><b>La spécialité de référence est ERYTHROCINE 1 g IV, lyophilisat pour préparation injectable des laboratoires AMDIPHARM.</b></p> <p><b><u>Au plan pharmaceutique</u></b></p> <p><b>Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active stérile (érythromycine lactobionate).</b></p> <p><b>La préparation de l'acide lactobionique se fait sur un site situé en Italie. La préparation de la solution d'érythromycine lactobionate, sa stérilisation et sa lyophilisation se font sur un autre site italien de substance active.</b></p> <p><b>La fabrication du produit fini se fait par répartition aseptique sur un site italien.</b></p> <p>Un expert ponctuel est auditionné pour la partie galénique du dossier.</p> <p>Un résumé des points clés sur le plan analytique et galénique du dossier est présenté.</p> <p>Une discussion a lieu sur la partie non confidentielle de l'ASMF versée au dossier. Plusieurs objections majeures ont été soulevées, notamment concernant l'insuffisance de la caractérisation structurale de la substance active, l'insuffisance de la caractérisation d'une des impuretés et l'absence de données expérimentales concernant l'étude du polymorphisme.</p> <p>Le développement galénique et le procédé de fabrication sont abordés. Aucune objection n'est formulée. Il est notamment indiqué que des comparaisons des paramètres pharmaco-techniques et des profils d'impuretés entre le générique et la référence ont été versées et montrent des résultats similaires.</p> <p>La comparaison des formules entre le générique et la référence est évoquée. Aucun excipient n'est revendiqué dans la formule, comme semble l'être la formule de la référence (<u>ce point sera vérifié en interne par la DP concernée</u>).</p> <p><b>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.</b></p>

<b>Question posée 1</b>	Sur la base de la partie ouverte de l'ASMF, la preuve de la qualité de la substance active est-elle apportée ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		11/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		11
Nombre d'abstention		0
<b>Alain Graftieaux et Jérôme Barré n'étaient pas présents lors du débat sur ce produit et n'ont donc pas participé au vote.</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	Sur la base de la partie ouverte de l'ASMF, les membres présents estiment à l'unanimité que la qualité de la substance active n'est pas démontrée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 2</b>	Le procédé de fabrication du produit fini (substance active stérile et répartition aseptique) est-il maîtrisé ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		11
Nombre d'avis favorables		11
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
<b>Alain Graftieaux et Jérôme Barré n'étaient pas présents lors du débat sur ce produit et n'ont donc pas participé au vote.</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que le procédé de fabrication du produit fini (substance active stérile et répartition aseptique) est maîtrisé.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 3</b>	La similarité entre le générique et la référence est-elle démontrée ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		11
Nombre d'avis favorables		11
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
<b>Alain Graftieaux et Jérôme Barré n'étaient pas présents lors du débat sur ce produit et n'ont donc pas participé au vote.</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que la similarité entre le générique et la référence est démontrée sous réserve que la formule de la spécialité de référence ne contienne pas d'autres excipients.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par la DP5</b>	<b>Échéance</b>
	La DP concernée devra vérifier la composition exacte de la référence.	

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b> < nom>	ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 5 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 10 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 15 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 10 mg, comprimé orodispersible ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 15 mg, comprimé orodispersible
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>	16h45-17h30

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b>	<b>Si niveau 1</b>	<b>Si niveau 2</b>
					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"/>		

<b>Critères de passage</b>	
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"/>

<b>Références documentaires</b>
Extraits Module 2 (QOS + 2.7)
Module 3.2.S.1 à 3.2.S.4
Modules 3.2.P.2 et 3.2.P.3
Module 5

## Présentation de la problématique

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

- ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 5 mg, comprimé, ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 10 mg, comprimé et ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 15 mg, comprimé.
- ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 10 mg, comprimé orodispersible et ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 15 mg, comprimé orodispersible.

Les spécialités de référence sont :

- ABILIFY 5 mg, comprimé, ABILIFY 10 mg, comprimé et ABILIFY 15 mg, comprimé.
- ABILIFY 10 mg, comprimé orodispersible et ABILIFY 15 mg, comprimé orodispersible.

des laboratoires OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE.

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

### Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active.

### Au plan biopharmaceutique

Deux études de bioéquivalence ont été versées :

1. Etude dose unique à jeun, dose de 15 mg pour la forme comprimé

Elle compare :

**Test :** Aripiprazole Biogaran 15 mg, comprimé, fabriqué en Hongrie, issu d'un lot de taille représentative.

**Référence :** Abilify 15 mg comprimé, commercialisé par Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. UK, dont la composition est identique à celle de la référence française.

Le laboratoire demande l'exonération de l'étude de bioéquivalence pour les 2 autres dosages (5 mg et 10 mg).

2. Etude dose unique à jeun, dose de 15 mg pour la forme comprimé orodispersible

Elle compare :

**Test :** Aripiprazole 15 mg oro-dispersible comprimé, fabriqué en Hongrie, issu d'un lot de taille représentative.

**Référence :** Abilify 15 mg oro-dispersible comprimé, commercialisé par Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. UK, dont la composition est identique à celle de la référence française.

Le laboratoire demande l'exonération de l'étude de bioéquivalence pour le dosage 10 mg.

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

Il est précisé que les comprimés 5mg, 10mg et 15 mg sont homothétiques ainsi que les comprimés orodispersibles 10mg et 15mg.

Le dossier fait référence à deux documentations scientifiques confidentielles (ASMF) pour la substance active.

Pour l'un des ASMF, la substance active est synthétisée sur un site en Pologne à partir d'intermédiaires synthétisés sur des sites chinois et indien.

Pour l'autre, la substance active est synthétisée sur un site en Hongrie à partir d'intermédiaires synthétisés sur des sites hongrois ou indiens.

De nombreuses objections majeures sont soulevées sur les parties non confidentielles des 2 ASMF, notamment concernant l'absence d'information relative à la micronisation, aux spécifications granulométriques, au caractère discriminant des méthodes permettant de distinguer les différents polymorphes connus..... et concernant également la présence d'impuretés potentiellement génotoxiques.

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

Concernant la partie produit fini, plusieurs objections ont été soulevées sur le plan analytique, notamment concernant l'absence d'information sur l'origine des lots de substances actives utilisés dans la fabrication des lots de produits finis présentés dans les résultats d'analyse de produit fini, dans les études de stabilité et pour la fabrication du lot de bioéquivalence.

Le développement galénique et le procédé de fabrication sont également abordés.

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

Deux sites de fabrication sont revendiqués, l'un en Turquie, l'autre en Hongrie.

L'absence de validation du procédé de fabrication sur des lots de taille industrielle est discutée.

Il est indiqué que compte tenu de la quantité de substance active dans le produit fini (7% pour le comprimé et 7.5% pour le comprimé orodispersible) et du procédé de fabrication du produit fini (compression directe) qui n'est pas considérée comme un procédé standard, une validation doit être fournie sur des lots de taille industrielle ou la justification de l'absence de cette validation doit être apportée.

Un membre indique que compte tenu du procédé de fabrication du produit fini (compression directe), le ou les tests de fonctionnalité des excipients sont importants et doivent être présentés avec les normes retenues.

Il est également noté que les bulletins d'analyse des lots de produit fini ne mentionnent pas le site de fabrication correspondant.

Une discussion a lieu concernant les études de bioéquivalence versées (dosage 15mg).

Un évaluateur de l'ANSM précise que les valeurs des intervalles de confiance se situent au sein de l'intervalle de référence 80-125%. Sur la base des résultats de l'étude, il indique que le générique 15mg peut être considéré comme bioéquivalent à la référence 15mg, toutefois plusieurs points sont à compléter, notamment la taille de lot du produit test, les certificats d'analyse.

La demande d'exonération de la bioéquivalence pour les dosages pour les comprimés dosés à 5 mg et 10 mg et les comprimés orodispersibles dosés à 10 mg est débattue.

Il est précisé que la pharmacocinétique est linéaire.

Les études de dissolution comparatives versées à l'appui de la demande de biowaiver sont discutées.

Il est notamment précisé que des profils de dissolution comparatifs sont présentés aux 3 pH (1,2-4,5 et 6,8), les résultats obtenus sont tous supérieurs à 80% en 15 minutes mais les études réalisées à pH 6.8 ont été réalisées en présence de tensioactif, ce qui n'est pas acceptable. Un membre souligne que la présence de tensioactif gomme toute éventuelle différence.

<b>Question posée 1</b>	Sur la base de la partie ouverte de l'ASMF, la qualité de la substance active est-elle démontrée ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		11/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		11
Nombre d'abstention		0
<b>Alain Graftieux et Jérôme Barré n'étaient pas présents lors du débat sur ce produit et n'ont donc pas participé au vote.</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	Sur la base des parties ouvertes des ASMF, les membres présents estiment à l'unanimité que la qualité de la substance active n'est pas démontrée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 2</b>	L'absence de validation du procédé de fabrication sur des lots de taille industrielle est-elle acceptable ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		11/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		11
Nombre d'abstention		0
<b>Alain Graftieaux et Jérôme Barré n'étaient pas présents lors du débat sur ce produit et n'ont donc pas participé au vote.</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que l'absence de validation du procédé de fabrication sur des lots de taille industrielle n'est pas acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 3</b>	L'exonération de la bioéquivalence pour les comprimés dosés à 5 mg et 10 mg et les comprimés orodispersibles dosés à 10 mg est-elle acceptable ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		11/13
Nombre d'avis favorables		2
Nombre d'avis défavorables		9
Nombre d'abstention		0
<b>Alain Graftieaux et Jérôme Barré n'étaient pas présents lors du débat sur ce produit et n'ont donc pas participé au vote.</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge l'exonération de la bioéquivalence pour les comprimés dosés à 5 mg et 10 mg et les comprimés orodispersibles dosés à 10 mg n'est pas acceptable. Les profils de dissolution comparatifs au pH 6.8 ne sont pas acceptables du fait de la présence de tensioactif.	
<i>Avis minoritaires</i>	Deux membres estiment que l'exonération de la bioéquivalence pour les comprimés dosés à 5 mg et 10 mg et les comprimés orodispersibles dosés à 10 mg est acceptable.	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

## Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom>	VANCOMYCINE MEDIPHA SANTE 500mg et 1000mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion 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>	17h30-18h00

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

Dossier de réponse

### Présentation de la problématique

Le laboratoire Medipha Santé demande pour ses spécialités une AMM en procédure nationale selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/EC. Les spécialités proposées sont positionnées comme génériques des spécialités de référence Vancocine 500 mg et 1 g poudre pour solution injectable des laboratoires Lilly.

La vancomycine est un antibactérien de la famille des glycopeptides obtenu par fermentation et de composition complexe. Le composant principal est la vancomycine B. Les autres composants et/ou impuretés ne sont pas tous définis.

La procédure CEP est utilisée pour la substance active. Toutefois, il est noté des discordances entre les exigences du CEP et les spécifications du demandeur d'AMM.

Concernant le produit fini, les spécifications du demandeur d'AMM sont basées sur les monographies de l'USP et de la BP pour la Vancomycine injectable.

Ce dossier a été discuté lors du GTE du 03 octobre 2013.

**Résumé des débats du GTE du 03 octobre 2013 :**

Un évaluateur ANSM rappelle que l'agence a exigé les spécifications suivantes pour tous les produits finis contenant la vancomycine B :

- limites en Vancomycine B : 93% à libération et 90% à préemption
- limites en impuretés totales : 7% à libération et 10% à préemption

Ces spécifications qui prennent en compte la spécificité de cette substance active obtenue par fermentation et de composition complexe servent à avoir une qualité homogène assurant un même profil d'efficacité et de sécurité entre l'ensemble des produits concernés.

Il est fait un résumé des problématiques du dossier :

- concernant la substance active, les spécifications retenues par le demandeur sont celles de la monographie de la Pharmacopée Européenne or les spécifications fixées dans le CEP sont plus strictes. De plus, la substance active de référence choisie étant celle de l'USP dont le dosage est exprimé différemment de celle de la Pharmacopée européenne, il n'y a aucune corrélation possible.
- concernant le produit fini, les spécifications proposées par la firme ne sont pas en accord avec les exigences de l'ANSM.

**Questions posées au GTE du 03 octobre 2013 :**

**1. Les spécifications du produit fini proposées par Médipha Santé sont-elles acceptables ?**

Réponse du GTE : Compte tenu des spécifications exigées par l'ANSM pour les médicaments contenant de la vancomycine, le groupe de travail juge à l'unanimité que les spécifications proposées par le laboratoire ne sont pas acceptables.

**2. La durée de conservation du produit fini proposée par Médipha Santé est-elle acceptable ?**

Réponse du GTE : A l'unanimité, le groupe de travail juge que l'on ne peut pas statuer sur la durée de conservation proposée par la firme. D'une part, les spécifications proposées par la firme ne sont pas acceptables, d'autre part, le nombre de lots (pilotes ou de taille industrielle) suivis en conditions accélérées est insuffisant.

**Le laboratoire a déposé un dossier de réponse.**

---

Les réponses versées par le laboratoire sont discutées.

Il est indiqué que les spécifications resserrées proposées par le laboratoire pour la vancomycine B et le total d'impuretés ne sont toujours pas acceptables et ne peuvent être retenues. En effet, le titulaire doit respecter les spécifications harmonisées exigées par l'ANSM pour toutes les spécialités contenant de la vancomycine :

à libération :      impuretés totales  $\leq$  7,0%    (alors que le resserrement proposé par le labo est 10%)  
                              vancomycine B  $\geq$  93,0%    (alors que le resserrement proposé par le labo est 90%)  
à péremption :      impuretés totales  $\leq$  10,0% (alors que le resserrement proposé par le labo est 15%)  
                              vancomycine B  $\geq$  90,0%    (alors que le resserrement proposé par le labo est 85%)

Il est également noté l'absence de résultats de stabilité en conditions accélérées sur des lots de taille industrielle. Compte-tenu de l'instabilité du produit, des résultats obtenus en conditions accélérées sur des lots de taille production pour les deux dosages doivent être versés.



<b>Question posée 1</b>	Les spécifications du produit fini proposées par Médipha Santé sont-elles maintenant acceptables ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		10/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		10
Nombre d'abstention		0
<b>Alain Graftieaux , Jérôme Barré et Anne Gayot n'étaient pas présents lors du débat sur ce produit et n'ont donc pas participé au vote.</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que les spécifications du produit fini proposées par Médipha Santé ne sont pas acceptables.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 2</b>	La durée de conservation du produit fini proposée par Médipha Santé est-elle maintenant acceptable ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		10/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		10
Nombre d'abstention		0
<b>Alain Graftieaux , Jérôme Barré et Anne Gayot n'étaient pas présents lors du débat sur ce produit et n'ont donc pas participé au vote.</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que la durée de conservation du produit fini proposée par Médipha Santé n'est pas acceptable, d'une part en l'absence de spécifications acceptables pour le produit fini et en l'absence de résultats de stabilité en conditions accélérées sur des lots de taille industrielle.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

#### Déroulement de la séance

**Nom du dossier / Laboratoire < nom>** RUPATADINE INOPHARM 10 mg, comprimé

**Le sujet a été reporté faute de temps**

#### Déroulement de la séance

**Nom du dossier / Laboratoire < nom>** SERTRALINE ARROW LAB 25 mg, gélule  
SERTRALINE ARROW LAB 50 mg, gélule

**Le sujet a été reporté faute de temps**

#### Déroulement de la séance

**Nom du dossier / Laboratoire < nom>** MEROPENEM ARROW LAB 500 mg, poudre pour solution  
injectable/pour perfusion  
MEROPENEM ARROW LAB 1 g, poudre pour solution  
injectable/pour perfusion

**Le sujet a été reporté faute de temps**

#### Déroulement de la séance

**Nom du dossier / Laboratoire < nom>** LACIDIPINE MEDIPHA 2 mg, comprimé pelliculé  
LACIDIPINE MEDIPHA 4 mg, comprimé pelliculé sécable

**Le sujet a été reporté faute de temps**