

Numéro unique de document : GT202015053

Date document : 26/11/2015

Direction : Direction de l'Evaluation

Pôle : Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Non Clinique

Personnes en charge : Véronique Deffarges / Antoine Sawaya

**GT20 Médicaments génériques et sur la qualité
pharmaceutique des médicaments chimiques–N° 2015-05**

Séance du 26 novembre 2015 de 14h00 à 18h00 en salle 3

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusée	
Eléna DRIGNEI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Huguette FABRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hatem FESSI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne GAYOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Danièle GONCALVES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alain GRAFTIEAUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bruno LACARELLE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Cécile LAUGEL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Solange MICHAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean OUSTRIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pascal WEHRLÉ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Denis WOUESSIDJEWE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Martine ZUBER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antoine SAWAYA	Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Véronique DEFFARGES	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dominique MASSET	Chef de pole	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Maryam MEHMANDOUST	Référent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jessica LE-VEN	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"/>	
Sophie GERMINET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eva CAPON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yseult BRUN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Olivier LE BLAYE	Inspecteur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne CHARDON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne-Cécile AULA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Hélène LY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pascale LEBLEIS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lama SARGI-CAIZERGUES	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Simona TEODOSIU	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : mentionner pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication Mentionner Oui non	Liens DPI Mentionner Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour				
1.2	Adoption du CR du GT202015-04 du 17 septembre 2015		Pour adoption		
2.	Dossiers thématiques				
2.1			Pour discussion		
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2 mg/ml	SGE	Pour discussion		Non
3.2	BISACODYL INOPHARM 5mg	SGE	Pour discussion		Oui
3.3	ACIDE FOLIQUE BAILLY-CREAT 5mg ACIDE FOLIQUE GOMENOL 5mg	SGE	Pour discussion		Non
3.4	IVERMECTINE PHARMAKI GENERICS 3 mg	ECA	Pour discussion		Non
3.5	ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENON E AUTHOU/CLEXNI 0,02 mg/3 mg ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENON E AUTHOU/CLEXNI 0,03 mg/3 mg	ECA	Pour discussion		Non
3.6	SERTRALINE ARROW LAB 25 mg SERTRALINE ARROW LAB 50 mg	ECA	Pour discussion		Oui
3.7	MEROPENEM ARROW LAB 500 mg, MEROPENEM ARROW LAB 1 g	SGE	Pour discussion		Oui
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Adoption de l'ordre du jour

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

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

Il procède à la vérification des conflits d'intérêts. Selon l'analyse des liens d'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.

Il informe les membres du GT que tous les groupes de travail de l'ANSM vont être renouvelés et invite ceux qui le souhaitent à répondre à l'appel à candidature lancé par l'Agence.

De même, il informe les membres du GT, qu'étant personnellement appelé à occuper d'autres fonctions au sein de l'Agence, il n'animerait plus les prochains groupes de travail. Il remercie les membres du GT ainsi que la gestionnaire scientifique et l'assistante du GT pour leur collaboration à la réussite des travaux du groupe.

Déroulement de la séance

Adoption du CR du GT202015-04 du 17 septembre 2015

Le secrétaire de séance procède à l'approbation du Compte rendu de séance du GT202015-04 du 17 septembre 2015, ce compte rendu a été envoyé avec le programme de séance à tous les membres.

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

Déroulement de la séance

Nom du dossier / Laboratoire < nom>	HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2mg/ml, collyre en solution en récipient unidose / Laboratoire INVENT FARMA
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>	14h15-14h55

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 REPOSE module 1 et module 3

Présentation de la problématique

Le laboratoire INVENT FARMA a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10.3 de la directive 2001/83/CE pour la spécialité HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose.

Il s'agit d'une demande hybride-bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence ARTELAC 1.6 mg/0.5ml, collyre en solution en récipient unidose des laboratoires CHAUVIN.

Aucune étude clinique n'a été versée. Le laboratoire démontre la similarité avec la référence par la comparaison des caractéristiques physicochimiques et rhéologiques.

Discussion au GTE du 22/05/2014

Un résumé du dossier sur le plan analytique est présenté. De très nombreuses insuffisances sont rapportées, notamment en ce qui concerne la partie substance active. Ce dossier devrait comporter une partie 3.2.S complète.

Un membre indique un manque d'information concernant le degré de substitution de la substance active qui représente une caractéristique structurale importante. Les bulletins d'analyse du producteur de la substance active

indique un degré de substitution, ce même degré de substitution est mentionné par le fabricant du produit fini en section 3.2.P.2 toutefois, celui-ci n'est pas contrôlé.

Un expert ponctuel est auditionné pour la partie galénique du dossier. Il indique qu'une comparaison complète des paramètres pharmacotechniques a été réalisée (pH, viscosité, osmolalité, aspect visuel, coloration). Il précise également que le développement pharmaceutique a porté sur l'optimisation et la reproductibilité de la viscosité. Toutefois, il est mentionné l'absence d'information concernant la description de la méthode de mesure de la viscosité.

La taille des gouttes n'a pas été étudiée et comparée avec celle de la spécialité de référence. Comme indiqué dans la discussion du précédent dossier, ce point bien que considéré comme non majeur pour ce collyre, aurait dû être abordé dans le développement galénique.

L'expert ponctuel indique également qu'il n'y a pas de holding time, ce point est critique pour ce type de produit qui peut se recontaminer très facilement. Par ailleurs, il précise que le point crucial pour garantir la qualité de ce médicament est la viscosité.

Un membre indique que l'évolution de la viscosité en stabilité devrait être étudiée comparativement avec celle de la référence.

QUESTIONS posées au GTE du 22/05/2014

Question posée 1

Afin de pouvoir établir la similarité entre la spécialité HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose et la référence, est-il nécessaire d'avoir le même degré de substitution entre les 2 hypromellose ?

Réponse du GTE :

Avis majoritaires

La majorité des membres présents juge qu'il est nécessaire d'avoir le même degré de substitution entre les 2 hypromellose pour pouvoir établir la similarité entre la spécialité HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose et la référence.

Les substances actives ne peuvent être jugées similaires que si leurs qualités, sont similaires, par conséquent le degré de substitution entre les 2 hypromellose doit être le même pour pouvoir conclure à la similarité de la substance active entre le générique et la référence.

Le laboratoire devra démontrer la similarité du degré de substitution entre la substance active du générique et celui de la référence, le degré de substitution devra également être introduit dans la monographie de contrôle de la substance active.

Avis minoritaires

Deux personnes estiment qu'il n'est pas nécessaire d'avoir le même degré de substitution entre les 2 hypromellose pour pouvoir établir la similarité entre la spécialité HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose et la référence.

La démonstration de la similarité de la viscosité et des autres paramètres pharmacotechniques entre le générique et la référence dans le développement galénique doivent permettre de s'assurer de la similarité des 2 médicaments.

Question posée 2

Les études comparant HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose par rapport à la référence sont-elles suffisantes et convaincantes pour démontrer la similarité entre les deux produits ? Cette question est posée indépendamment de la réponse à la question précédente sur le degré de substitution de la substance active.

Réponse du GTE :

Avis majoritaires

La majorité des membres présents juge que les études comparant HYPROMELLOSE INVENT 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose par rapport à la référence permettent de démontrer la similarité entre les deux produits, malgré l'absence d'information concernant la description de la méthode de mesure de la viscosité.

Toutefois, les membres demandent que la description et la validation de la mesure de la viscosité figure dans le dossier.

Avis minoritaires

Quatre personnes estiment que les études comparant HYPROMELLOSE INVENT 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose par rapport à la référence ne permettent pas de démontrer la similarité entre les deux produits.

L'évolution de la viscosité en stabilité devrait être étudiée comparativement avec celle de la référence. De

plus, les informations concernant la méthode de mesure de la viscosité sont manquantes, or le développement galénique est basé sur l'optimisation de la viscosité.

**Sur la base de l'avis du GTE, des questions ont été adressées au demandeur.
Le laboratoire dépose un dossier de réponse.**

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

Après une présentation des arguments apportés par le laboratoire pour justifier la similarité avec la référence et notamment en ce qui concerne le degré de substitution de l'hypromellose, il est indiqué que le laboratoire n'apporte pas la preuve que l'hypromellose utilisé est identique au niveau structural à celui utilisé pour la spécialité de référence. L'expert ponctuel précise que le laboratoire a sélectionné une référence d'Hypromellose correspondant à un produit commercialisé en Espagne et qu'il explique son choix du fait de la volonté d'atteindre la même viscosité que la référence. Il ajoute que le laboratoire considère que la viscosité est « supportive » car le degré de substitution conditionne la gélation.

Il est indiqué que l'hypromellose étant utilisée comme substance active, une documentation complète en 3.2.S est requise, ce qui n'a pas été versé. Un membre du groupe précise que dans la partie 3.2.S versée, on ne retrouve toujours pas les informations essentielles, notamment la caractérisation de la molécule. Il souligne que le degré de substitution est une donnée de caractérisation structurale permettant de vérifier la reproductibilité du procédé de fabrication. Ces données doivent être fournies pour au moins 3 lots consécutifs (seuls des résultats sur un lot sont versés).

Il est souligné que la monographie de la Pharmacopée Européenne décrit dans le dosage la manière de quantifier le degré de substitution.

Outre les nombreuses objections soulevées sur les différentes parties de la section 3.2.S, il est également noté une objection concernant les impuretés de dégradation dans le produit fini.

Il est indiqué qu'aucune comparaison n'a été fournie versus la spécialité de référence française ARTELAC.

Les éléments de réponse concernant la description et la validation de la mesure de viscosité sont également discutés. Un membre du groupe estime que la validité des résultats versés est discutable, la gamme de viscosité étant relativement basse, la mesure de la viscosité avec le viscosimètre Brookfield (qui est adapté aux mesures de viscosité plus élevées) ne semble pas pertinente. Pour cette gamme de viscosité c'est le viscosimètre à capillaire décrit à la Pharmacopée Européenne qui semble le plus adapté.

Il est conclu que cette mesure de viscosité est un paramètre parmi d'autres mais ne peut pas être le critère pour l'équivalence.

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

Question posée 1	La preuve de similarité du degré de substitution de l'hypromellose entre la spécialité générique et la spécialité de référence a-t-elle été apportée?
Votes	
Nombre de votants sur nombre global	14
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	14
Nombre d'abstention	0

Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que la preuve de similarité du degré de substitution de l'hypromellose entre la spécialité générique et la spécialité de référence n'a pas été apportée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	La description et la validation de la mesure de la viscosité sont-elles acceptables ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		14
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		14
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que la description et la validation de la mesure de la viscosité ne sont pas acceptables.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier / Laboratoire	BISACODYL INOPHARM 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant BISALIME 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant CABODYL 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant RAPIDOCEL 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant Laboratoire INOPHARM
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	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	14h55-15h55

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
Lacarelle, Bruno		IP-AC	Type 1	1/12/2009-31/12/2010	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 checked="" 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

DOSSIER DE REPONSE module 1 et module 3

Présentation de la problématique

Le laboratoire INOPHARM a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (3) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes à base de bisacodyl :

BISACODYL INOPHARM 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant

BISALIME 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant

CABODYL 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant

RAPIDOCEL 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant

Il s'agit d'une demande hybride - bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence DULCOLAX 5mg, comprimé enrobé gastro-résistant des laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM

Au plan pharmaceutique

La substance active fait référence à un CEP.

Le développement pharmaceutique traite les caractéristiques de la substance active et fournit une justification de la formulation et du choix du procédé de fabrication (notamment le triple enrobage).

La comparaison des cinétiques de libération avec la référence a été réalisée en dehors des 3 pH classiques car rien ne se dissout aux pH conventionnels. De plus, le facteur de similarité n'a pas été calculé.

Au plan biopharmaceutique

Aucune étude clinique n'a été déposée pour la raison suivante évoquée par le laboratoire : l'absorption à partir du tractus gastro-intestinal est minimale, le produit pouvant être considéré comme un produit à effet local.

Les caractéristiques pharmacocinétiques du bisacodyl, issues de la littérature et présentées dans le dossier montrent qu'une petite fraction est absorbée, subissant un effet de premier passage entérohépatique par glucuroconjugaison, 3 à 17% de la dose étant retrouvés dans les urines sous forme du métabolite conjugué. De plus dans une étude incluant 8 femmes qui ont reçu le produit, les concentrations maximales à l'état d'équilibre du métabolite actif, le BHPM, sont situées entre 19.7 et 118 ng/ml.

Même si ce produit agit exclusivement par un effet local, il n'est donc pas totalement correct de déclarer que ce produit n'est pas absorbé puisqu'une fraction est mesurable dans la circulation sous forme d'un métabolite actif.

Une étude de bioéquivalence aurait donc pu être menée.

Discussion au GTE du 04/12/2014

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

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

Il est précisé que la substance active est micronisée.

La discriminance de la méthode de dissolution a été étudiée. L'étude des conditions sink a été réalisée à différents

pH (7.2, 7.4 et 8) avec des quantités variables de laurilsulfate de sodium et les conditions de pH retenues sont pH 1.2 puis pH 7.2. Toutefois, un membre du groupe précise que le choix de la concentration de laurilsulfate n'est pas correctement justifié, les autres concentrations répondant également aux conditions sink. Un membre du groupe précise que le laboratoire justifie le choix de la concentration retenue pour une meilleure stabilité du dosage.

La comparaison des cinétiques de libération avec la référence a été réalisée sans calcul des facteurs de similarité, mais les conditions de dissolution retenues sont en dehors des 3 pH classiques où rien ne se dissout. Faut-il exiger dans ce cas le calcul de f2 ?

L'expert externe ponctuel indique que l'absorption à partir du tractus gastro-intestinal est minimale, le produit pouvant être considéré comme un produit à administration locale et à effet local. Dans le dossier, les caractéristiques pharmacocinétiques de la littérature montrent qu'une petite fraction est absorbée, subissant un effet de premier passage entérohépatique par glucuroconjugaison, 3 à 17% de la dose étant retrouvés dans les urines sous forme du métabolite conjugué. De plus dans une étude incluant 8 femmes qui ont reçu le produit, les concentrations maximales à l'état d'équilibre du métabolite actif, le BHPM (), sont situées entre 19.7 et 118 ng/ml.

Ces concentrations sont parfaitement mesurables. Il n'est donc pas totalement correct de déclarer que ce produit n'est pas absorbé puisqu'une fraction est mesurable dans la circulation sous forme d'un métabolite actif. Une étude de bioéquivalence aurait donc pu être menée. Il précise également que ce produit agissant exclusivement par un effet local et les effets indésirables listés dans le RCP de la spécialité de référence étant des effets locaux, l'intérêt d'une étude de bioéquivalence est discutable et il estime par conséquent qu'une exemption d'étude de bioéquivalence est acceptable.

Il est fait remarquer que le RCP de la référence mentionne un certain nombre d'interactions médicamenteuses (digitalique, hypokaliémant).

Plusieurs membres soulignent le fait que les effets notés pour la référence sont des effets locaux avec les concentrations systémiques décrites pour la référence. Si cette exposition systémique est augmentée, on ne peut pas avoir la certitude que seuls les mêmes effets locaux observés pour la référence seront observés pour le générique.

En cas d'absence d'étude de bioéquivalence, la question se pose donc de savoir si l'essai de dissolution est suffisamment bon pour distinguer une différence de libération entre la formulation du générique et celle de la référence.

Un membre du groupe indique que d'habitude on calcule les facteurs de similarité dans des conditions bien définies de pH. Si le facteur de similarité ne marche pas, il faut utiliser une autre méthode. Il précise également qu'avec les résultats présentés dans le dossier, le facteur de similarité ne peut pas être calculé, il faut avoir suffisamment de point pour le calculer.

Certains membres notent également que pour ce type de médicament à action locale, lorsqu'il y a un passage dans la circulation sanguine, les quantités présentes dans la circulation pourraient être un reflet de ce qui est disponible localement donc un reflet de l'efficacité du produit.

Sur la base de l'avis négatif du GTE, des objections majeures ont été notifiées au laboratoire portant notamment sur l'essai de dissolution et l'absence d'étude de bioéquivalence.

Dans son dossier de réponse, le laboratoire :

- pour démontrer la discriminance de la méthode de dissolution, réalise des enrobages de différentes épaisseurs entraînant des cinétiques de dissolution différentes.**
- pour démontrer la similarité avec la référence, présente des profils comparés à pH 1,2 ; 4,5 et 7,7 après 2 heures en milieu acide. Il n'y a pas de dissolution ni de désagrégation dans tous les cas sauf à pH 7,2. Le laboratoire ne calcule pas de facteur de similarité.**
- ne présente aucune étude clinique mais un argument pour justifier l'absence d'étude de bioéquivalence.**

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

Après une présentation des arguments apportés par le laboratoire pour justifier l'absence d'étude de bioéquivalence ou de toute étude in vivo, l'expert ponctuel indique que le laboratoire ne répond pas aux craintes exprimées par la majorité des membres du précédent GT concernant une éventuelle élévation des concentrations circulantes du métabolite avec le générique. Il indique que le laboratoire mentionne bien que 3 à 17% du métabolite est retrouvé dans les urines, qu'il reconnaît donc l'absorption d'une fraction de la dose administrée ; on peut donc conclure qu'une étude in-vivo aurait pu être réalisée pour garantir la sécurité du générique. L'expert ponctuel ajoute que ces réponses ne remettent pas en cause son avis initial : ce produit agissant exclusivement par un effet local, les effets indésirables listés dans le RCP de la spécialité de référence étant des effets locaux et la fraction absorbée n'étant pas reliée à des effets systémiques, il estime qu'il n'y a donc pas de risque de sécurité et par conséquent une étude de bioéquivalence ne lui semble pas pertinente.

Concernant la question posée sur la justification du % de laurilsulfate utilisé alors qu'une concentration plus faible aurait été suffisante, un membre indique que le laboratoire démontre que la concentration choisie permet d'avoir la solubilité maximale et une stabilité maximale de la substance active. Il indique également que le laboratoire a aussi démontré la discriminance de la méthode de dissolution en réalisant des enrobages de différentes épaisseurs entraînant des cinétiques de dissolution différentes.

Après une présentation des différents essais de dissolution réalisés aux différents pH pour démontrer la similarité avec la référence, un membre note qu'il n'y a pas de dissolution ni de désintégration dans tous les cas sauf à pH 7,2. Cela signifie donc que la libération ne commence que dans le colon, ce qui sous-entend que l'absorption se fera dans le colon, s'il y a absorption et que cette absorption est faible. S'il y a des différences de dissolution, vu le temps passé dans le colon, il estime que l'absorption ne devrait pas être conditionnée à la vitesse de dissolution du produit.

Il est souligné que les cinétiques de dissolution comparatives avec la référence en présence de surfactant ne montrent pas de différences mais le surfactant masque les différences. Les cinétiques de dissolution comparatives menées sans surfactant montrent des différences entre le générique et la référence : 40% libéré pour le générique au bout de 8 h à pH7.2 et 60% pour la référence. Il est indiqué que cet essai permet de montrer que le générique se dissout moins vite, on ne peut toutefois pas affirmer que cet essai de dissolution est représentatif de ce qui va se passer dans le colon, ni que ces différences ont ou non un effet sur l'efficacité. Des échanges ont lieu concernant la pertinence d'un essai de dissolution sans tensioactif.

Les différences des compositions quantitatives en excipients entre la référence et le générique sont discutées.

Un membre estime que la différence de dissolution observée à pH7.2 peut être due à la différence des proportions des Eudragit entre les 2 formulations.

Un membre explique les mécanismes d'action de la molécule.

Plusieurs membres estiment que si la libération a lieu dans le colon, il y a peu de risque en terme de sécurité. Le secrétaire de séance rappelle que dans l'avis que le GT rendra, il faudra également prendre en compte la question de l'efficacité.

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

Question posée 1		Le choix de l'essai de dissolution est-il bien justifié ?
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		14
Nombre d'avis favorables		14
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que le choix de l'essai de dissolution est bien justifié.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2		La similarité entre le générique et la référence est-elle démontrée (notamment en terme de profil de dissolution) ?
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		14
Nombre d'avis favorables		3
Nombre d'avis défavorables		7
Nombre d'abstention		4
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la similarité entre le générique et la référence n'est pas démontrée (notamment en terme de profil de dissolution) compte tenu de la présence de surfactant qui peut masquer certaines différences et des résultats obtenus.	
<i>Avis minoritaires</i>	3 membres jugent que la similarité entre le générique et la référence est démontrée. 4 membres s'abstiennent.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 3		L'absence d'étude de bioéquivalence est-elle acceptable ?
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		14
Nombre d'avis favorables		14
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité les membres présents estiment que compte tenu du mode d'action de la substance active, l'absence d'étude de bioéquivalence est acceptable compte tenu du mode d'action de la substance active.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 4	L'absence de toute autre étude in-vivo, notamment une étude de passage systémique est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		14
Nombre d'avis favorables		5/14
Nombre d'avis défavorables		2/14
Nombre d'abstention		7/14
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Le groupe de travail n'a pas rendu d'avis sur le dossier (7 abstention sur 14)	
<i>Avis minoritaires</i>	5 membres jugent que l'absence de toute autre étude in-vivo, notamment une étude de passage systémique est acceptable. 2 membres estiment qu'une étude de passage systémique devrait être réalisée.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	IVERMECTINE PHARMAKI GENERICS 3 mg, comprimé Laboratoire PHARMAKI GENERICS
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	15h50-16h15

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

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

Références documentaires
Extraits du Module 2 (QOS – clinical overview – clinical summary)
Module 3
Module 5

Présentation de la problématique
<p>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 IVERMECTINE PHARMAKI GENERICS 3 mg, comprimé pelliculé</p> <p>Il s'agit d'une demande générique de la spécialité STROMECTOL 3 mg, comprimé des laboratoires MSD.</p> <p>Ce dossier fait partie des premières soumissions de générique de STROMECTOL 3 mg, comprimé.</p> <p><u>Au plan biopharmaceutique</u></p> <p>Une étude de bioéquivalence a été versée : Etude à dose unique 3 mg à jeun <u>Test:</u> IVERMECTINE 3 mg, comprimé, issu d'un lot de taille industrielle. <u>Référence :</u> STROMECTOL 3 mg, comprimé du laboratoire MSD en France.</p> <p>Le schéma expérimental est classique : cross-over, 2 bras, randomisé avec une période de wash-out de 11 jours entre les deux séquences de traitement. De nombreux sujets ont été exclus de l'étude. Les valeurs des I.C de l'ivermectine B1a de tous les paramètres se situent au sein de l'intervalle de référence 80-125%, contrairement aux résultats de l'ivermectine B1b.</p> <p><u>Au plan pharmaceutique</u></p> <p>Le dossier fait référence à un CEP pour la substance active, l'ivermectine Cette substance active est pratiquement insoluble dans l'eau et appartient à la classe IV BCS. Une seule norme granulométrique (d10) a été fixée.</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> <p>Une discussion a lieu concernant l'étude de bioéquivalence versée. Il est noté un nombre important de sujets sortis de l'étude : 1 sujet ne s'est pas présenté en période 1, 9 en période 2 et 9 ont présenté une concentration en période 2 > 5% du Cmax et qui n'ont pas pu être intégrés à l'interprétation cinétique de bioéquivalence. Toutefois l'expert ponctuel</p>

indique que ces sorties d'études ne sont pas dues à des effets secondaires, que le laboratoire a fait une erreur méthodologique puisque l'intervalle entre les 2 est un peu court mais que malgré ces sorties d'études, la bioéquivalence est démontrée sur le critère choisi.

Le choix du critère principal (Ivermectine B1a) est également discuté. Un membre indique que l'ivermectine B1b a une variabilité beaucoup plus grande et que l'étude aurait nécessité beaucoup plus de sujets si le choix du critère s'était porté aussi sur l'ivermectine B1b. Le choix du critère de bioéquivalence (limité à Ivermectine B1a) semble donc raisonnable.

Une discussion a eu lieu sur les normes granulométriques de la substance active. Il est indiqué que la substance active est pratiquement insoluble dans l'eau et que le laboratoire n'a fixé qu'une spécification d10. Un membre indique que des normes granulométriques correctes (trois valeurs) doivent être fixées notamment sur la base des résultats des lots tests utilisés pour les études de bioéquivalence.

Un membre souligne que le CEP ne mentionne pas de granulométrie, que la section 3.2.S ne parle pas de micronisation mais de broyage. Des informations complémentaires doivent être versées au dossier (site de broyage ou de micronisation, descriptif et validation de la méthode...).

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

Question posée 1		La norme granulométrique en substance active est-elle acceptable ?
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		14
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		14
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que la spécification granulométrique proposée pour la substance active n'est pas acceptable. Des normes granulométriques correctes (trois valeurs) doivent être fixées, celles-ci devront correspondre aux lots qui ont été utilisés dans les études de bioéquivalence. De plus, il est souligné que toutes les informations concernant l'étape de broyage (ou de micronisation si c'est le cas) sont également à verser.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2		La bioéquivalence est-elle démontrée entre la spécialité de référence et la spécialité générique ?
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		14
Nombre d'avis favorables		14
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que la bioéquivalence est démontrée entre la spécialité de référence et la spécialité générique.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	ACIDE FOLIQUE BAILLY-CREAT 5mg, comprimé ACIDE FOLIQUE GOMENOL 5mg, comprimé Laboratoires BAILLY CREAT et DU GOMENOL
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>	16h15-16h50

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

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

Références documentaires

Module 1.5.2

Module 2

Module 3

Présentation de la problématique

Les laboratoires BAILLY CREAT et DU GOMENOL ont déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes à base d'acide folique :

ACIDE FOLIQUE BAILLY-CREAT 5mg, comprimé

ACIDE FOLIQUE GOMENOL 5mg, comprimé

La spécialité de référence est SPECIAFOLDINE 5mg, comprimé des laboratoires SANOFI AVENTIS FRANCE. Plusieurs génériques de cette spécialité ont déjà été octroyés.

Cette demande d'AMM s'appuie sur l'approche « Biowaiver-BCS » de la ligne directrice européenne CPMP/EWP/QWP1401/98 Rev.1, pour démontrer l'équivalence des spécialités générique et de référence sur la seule base de données in vitro.

Au plan pharmaceutique

La substance active fait référence à un CEP.

La durée de conservation revendiquée pour le produit fini est de 3 ans. Elle est basée sur des résultats de lots fabriqués dans le cadre d'un autre produit.

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.

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

Entre autres, il est souligné que de nombreuses méthodes n'ont pas été validées. Il est également indiqué que la durée de stabilité proposée se base sur des résultats de stabilité concernant des lots de la spécialité ACIDE FOLIQUE CCD 5mg, comprimé appartenant au laboratoire CCD, le laboratoire justifie sa démarche par le fait que les matières premières, le site de fabrication, le procédé de fabrication, les méthodes analytiques et le programme et le protocole de stabilité sont les mêmes et que CCD et Bailly-Creat appartiennent au même groupe pharmaceutique. Une discussion a lieu sur ce sujet, plusieurs membres estiment que si le dossier est identique au précédent (même formule qualitative et quantitative en excipients, même producteurs de substance active et même procédé et site de fabrication du produit fini, même conditionnements...), les résultats peuvent être pris en compte.

Il est également noté l'absence de comparaison entre le générique et la référence et notamment l'absence de profils comparatifs d'impuretés.

La demande d'exonération de la bioéquivalence est débattue.

Il est indiqué que le laboratoire revendique la classe BCS III pour sa demande de biowaiver.

Après une présentation des arguments apportés par le laboratoire sur le plan pharmacocinétique pour justifier l'absence d'étude de bioéquivalence l'expert ponctuel indique que le dossier présenté est conforme à la Guideline sur la Bioéquivalence et il estime que la demande d'exemption peut être acceptée. Il estime, concernant les dissolutions comparatives versus la référence, que le seul test pertinent est celui à pH 6, 8 car c'est là que le produit est absorbé au niveau du jejunum et qu'à ce pH les résultats versés par le laboratoire sont satisfaisants.

Un membre indique que les informations concernant la solubilité de la substance active en fonction du pH, et son absorption digestive ne sont pas présentées. Seules des publications sont citées. Or dans le cadre d'un biowaiver, la solubilité de la substance active doit être démontrée aux 3 pH compris entre 1 et 6.8. L'expert ponctuel estime toutefois que la substance active étant connue pour être absolument insoluble dans l'eau à pH acide et peu soluble à pH 4.5, il ne lui semble pas nécessaire sur le plan scientifique d'exiger la réalisation de ces essais, il juge les références bibliographiques suffisantes.

Les études de dissolution comparatives versées à l'appui de la demande de biowaiver sont discutées. Un membre considère que les arguments et les résultats pour la demande de biowaiver sont insuffisants, il indique notamment que le seul test pertinent réalisé est à pH 6.8, les conditions sink n'étant pas respectées à pH 1.2 et 4.5.

Un évaluateur de l'ANSM fait également remarquer que dans le cas d'une substance active BCS III pour laquelle un biowaiver est demandé, il faut des profils de dissolution comparative entre générique et référence aux 3 pH avec plus de 85% dissout en 15 minutes. L'expert ponctuel objecte qu'il n'est pas possible d'avoir 85% en 15 minutes au pH 1.2 puisque l'acide folique est insoluble à ce pH.

Il est également soulevé des questions au niveau de la partie fabrication du produit fini ainsi que l'absence de données au niveau de la section 3.2.P.4 du dossier.

Un évaluateur de l'ANSM fait remarquer que pour être classée en BCS III, la substance active doit être hautement soluble et faiblement perméable, ce qui n'est pas le cas de l'acide folique au vu des résultats de dissolution versés. Ce dernier appartiendrait plutôt à la classe BCS II, ce qui l'exclut d'office des critères d'exonération de la bioéquivalence.

Il est également souligné que les publications citées pour justifier la classe BCS ne sont pas versées.

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

Question posée 1	La qualité du produit fini est-elle démontrée ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		13
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré a quitté la séance au cours des débats et n'a donc pas participé au vote.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que la qualité du produit fini n'est pas démontrée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 2	La durée de stabilité revendiquée est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13
Nombre d'avis favorables		12
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		1
Jérôme Barré a quitté la séance au cours des débats et n'a donc pas participé au vote.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la durée de stabilité revendiquée est acceptable pour les raisons évoquées lors des débats.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre s'abstient.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Question posée 3	La demande d'exonération de l'étude de bioéquivalence basée sur le concept BCS est-elle bien justifiée et documentée?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13
Nombre d'avis favorables		1
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré a quitté la séance au cours des débats et n'a donc pas participé au vote.		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la demande d'exonération de l'étude de bioéquivalence basée sur le concept BCS n'est pas acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>	1 membre estime que la demande d'exonération de l'étude de bioéquivalence est acceptable.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	SERTRALINE ARROW LAB 25 mg, gélule SERTRALINE ARROW LAB 50 mg, gélule Laboratoire ARROW GENERIQUE
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>	16h50-17h00

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	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"/>
Fessi Hatem		IP-AC/ IP-RE	Type 1	1/04/201 0- 30/04/20 12	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"/>

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
Extrait du Module 2 (QOS et clinical overview)
Module 5

Présentation de la problématique
<p>Le laboratoire ARROW GÉNÉRIQUE a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités SERTRALINE ARROW LAB 25 mg, gélule et SERTRALINE ARROW LAB 50 mg, gélule</p> <p>Il s'agit d'une demande générique des spécialités ZOLOFT 25 mg, gélule et ZOLOFT 50 mg, gélule des laboratoires PFIZER HOLDING France.</p> <p>Les dosages sont homothétiques.</p> <p>Le dossier fait référence à un CEP pour la substance active, le chlorhydrate de sertraline, fabriquée par un site en Inde.</p> <p>La substance active a un polymorphisme, celui utilisé est le polymorphe I.</p> <p>A l'appui de la demande, une étude de bioéquivalence a été réalisée en dose unique à jeun, dose de 50 mg. Elle compare :</p> <p><u>Test:</u> Sertraline 50 mg gélule, dont la taille de lot est inférieure à 100 000 gélules.</p> <p><u>Référence :</u> ZOLOFT 50 mg, gélule, du laboratoire PFIZER en France.</p> <p>Le schéma expérimental est classique : cross-over, 2 bras, randomisé avec une période de wash-out de 17 jours entre les deux séquences de traitement.</p> <p>Le laboratoire présente une justification à l'absence de redosage des échantillons (Incurred Samples Reanalysis ISR).</p> <p>De plus, le laboratoire demande une exonération de l'étude de bioéquivalence pour le dosage 25 mg et fournit des argumentaires sur la linéarité au-delà de 50 mg. De même, des essais de dissolution comparative ont été réalisés à pH 4,5, milieu dans lequel la sertraline est plus soluble. Cependant, aucun autre milieu n'a été étudié.</p> <p>Ce dossier a été discuté au Groupe de Travail Externe 2015-003 du 17 septembre 2015.</p> <p>Cependant, une nouvelle discussion sur l'acceptabilité d'absence d'ISR est nécessaire en présence d'inspecteur de la Direction d'Inspection en charge de l'inspection des études de bioéquivalence (notamment sur la partie analytique).</p>

Il est rappelé que l'essai est antérieur à l'entrée en vigueur du guideline européen sur la bioanalyse (EMA/CHMP/EWP/192217/2009).

Après un résumé de la discussion ayant eu lieu au précédent GT (GT20201504), un inspecteur ANSM en charge de l'inspection des études de bioéquivalence rappelle les 5 critères prévus dans le document Q&A de l'EMA permettant de justifier l'absence d'ISR :

- le risque de back-conversion d'un métabolite, en fonction notamment de la structure du métabolite et de sa concentration par rapport à l'analyte ;
- les données d'ISR obtenues dans d'autres études par le même laboratoire avec la même méthode de dosage ;
- les résultats de redosage, en fonction de la fiabilité du dosage initial ;
- les données de l'étude, par rapport aux données d'autres études et notamment des données de la littérature ;
- les résultats des intervalles de confiance à 90 %.

Il indique que la réponse apportée sur ces différents points par le demandeur d'AMM lui apparaît très insuffisante :

Concernant le premier critère, le demandeur d'AMM se contente d'un copier-coller d'informations que l'on peut retrouver sur Internet, notamment dans un rapport d'évaluation du MHRA. Ces informations se contentent de citer les propriétés pharmacologiques de la sertraline et de son principal métabolite. Les autres métabolites ne sont pas décrits, alors qu'ils sont très facilement retrouvés dans la littérature. Il n'y a aucune discussion sur le risque de conversion des métabolites, selon leur structure chimique.

Concernant le deuxième critère, aucune donnée n'est présentée

Concernant les données de redosage : selon le demandeur, une série de dosages a été invalidée et la comparaison entre le résultat initial et le résultat du redosage ne serait pas recevable, ce qui peut être accepté. D'autres échantillons auraient fait l'objet de redosages de manière ponctuelle, soit à la suite d'erreurs de traitement des échantillons, soit parce qu'une dilution était nécessaire, soit pour un résultat aberrant. Contrairement à ce qu'indique le demandeur, une comparaison peut être réalisée pour l'échantillon réanalysé après dilution. La limite supérieure du domaine de mesure était de 30 ng/ml. La concentration mesurée pour cet échantillon après dilution était de 19,59 ng/ml, très inférieure à cette limite. Cette différence très importante, même sur un seul échantillon, n'est pas de nature à rassurer sur la fiabilité de la méthode de dosage utilisée. Il est à noter que les échantillons de calibration et de contrôle ont été préparés à l'aide de plasma prélevé sur CPDA, alors que les échantillons de l'essai ont été prélevés sur ETDA. Le CPDA conduit à une importante dilution du plasma, de l'ordre de 20 %. Une influence importante sur l'exactitude de la méthode a été constatée à plusieurs reprises dans d'autres dossiers du même laboratoire. La différence d'anticoagulant a d'ailleurs conduit à diverses objections majeures pour ce dossier sertraline.

Concernant la comparaison des données de l'étude à d'autres données disponibles, il est indiqué que la comparaison présentée se limite d'une part à un autre essai réalisé dans le même laboratoire à la même période mais à un dosage différent, et présentant les mêmes limitations, et d'autre part à des données provenant du site internet des autorités canadiennes, que le lien internet fourni ne permet pas de retrouver car il a expiré. Aucune autre donnée n'est fournie, alors que des essais ont fait l'objet de publications (par exemple Koytchev R, Ozalp Y, Erenmemisoglu A et al. Serotonin reuptake inhibitors: bioequivalence of sertraline capsules. Arzneimittelforschung 2004 Sep;54(9A):629:33, dont les résultats sont inférieurs à ceux d'Arrow aussi bien pour la Cmax que pour l'AUC, ce qui serait le cas si une conversion d'un métabolite avait lieu avec la méthode de dosage utilisée par Aurobindo).

Concernant les résultats des intervalles de confiance, le laboratoire ne discute pas ce point.

L'inspecteur ANSM conclut donc que le demandeur d'AMM se contente d'exposer quelques données et informations, sans aucune discussion et sans aucune justification. Considérant en outre les insuffisances de la méthode de dosage, la demande d'exonération ne lui paraît pas recevable.

Question posée	L'absence d'ISR est-elle correctement justifiée ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		13
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré n'était pas présent lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres présents estiment que l'absence d'ISR n'est pas correctement justifiée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom>	ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE AUTHOU 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE AUTHOU 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE CLEXNI 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE CLEXNI 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé Laboratoire 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>	17h00-17h20

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

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

Références documentaires

Extraits du Module 2 (QOS- Clinical overview- Clinical summary)

Réponse à la mesure d'instruction

Présentation de la problématique

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

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE AUTHOU 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE AUTHOU 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE CLEXNI 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé

ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE CLEXNI 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé

Il s'agit d'une demande générique des spécialités suivantes :

JASMINELLE 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé

JASMINE 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé sécable

des laboratoires Bayer Santé.

La demande initiale a été examinée par le GTMG 214 du 18 octobre 2012. A l'issue de cette évaluation, des compléments d'information dans le cadre d'une mesure d'instruction ont été demandés au laboratoire.

Au plan biopharmaceutique

Deux études de bioéquivalence ont été versées :

- Une étude à dose unique (0,02 mg/3 mg) à jeun

Test: Ethinylestradiol/Drosperinone 0,02 mg/3 mg, comprimé pelliculé, dont la taille de lot est de taille industrielle.

Référence : Jasminelle comprimé dosé à 0,02 mg/3 mg, du laboratoire Schering en France.

Le schéma expérimental est classique : cross-over, 2 bras, randomisé avec une période de wash-out de 28 jours entre les deux séquences de traitement.

- Une étude à dose unique (0,03 mg/3 mg) à jeun

Test: Ethinylestradiol/Drosperinone 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé, dont la taille de lot est de taille industrielle.

Référence : Jasminelle comprimé dosé à 0,03 mg/3 mg, du laboratoire Schering en France.

Le schéma expérimental est classique : cross-over, 2 bras, randomisé avec une période de wash-out de 28 jours entre les deux séquences de traitement.

Ainsi, sur le plan biopharmaceutique, il a été notifié au laboratoire :

Conformément aux dispositions de la note explicative sur les essais de bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 REV01) et de la note explicative sur la validation des méthodes bioanalytique (EMA/CHMP/EWP/199217/2009), la méthode de dosage dans les milieux biologiques doit être validée. La réanalyse de 20% des échantillons est à réaliser et la stabilité des échantillons jusqu'à leur réanalyse est à démontrer.

A défaut, une nouvelle étude de bioéquivalence est à fournir.

Le laboratoire présente une justification à l'absence de redosage des échantillons (Incurred Samples Reanalysis ISR).

Ce dossier a été discuté au Groupe de Travail Externe 2015-003 du 17 septembre 2015.

Cependant, une nouvelle discussion sur l'acceptabilité d'absence d'ISR est nécessaire en présence d'inspecteur de la Direction d'Inspection en charge de l'inspection des études de bioéquivalence (notamment sur la partie analytique).

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

Un inspecteur ANSM en charge de l'inspection des études de bioéquivalence rappelle que l'essai est antérieur à l'entrée en vigueur du guideline européen sur la bioanalyse (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009) et liste les 5 points à prendre en considération selon le document Q&A de l'EMA :

- le risque de back-conversion d'un métabolite, en fonction notamment de la structure du métabolite et de sa concentration par rapport à l'analyte ;
- les données d'ISR obtenues dans d'autres études par le même laboratoire avec la même méthode de dosage ;
- les résultats de redosage, en fonction de la fiabilité du dosage initial ;
- les données de l'étude, par rapport aux données d'autres études et notamment des données de la littérature ;
- les résultats des intervalles de confiance à 90 %.

Chacun de ces points est discuté dans la réponse du demandeur :

Risque de back-conversion d'un métabolite

Pour chacune des deux molécules, le demandeur identifie les différents métabolites et discute du risque de conversion. La possibilité d'une conversion semble pouvoir être exclue.

Autres données d'ISR

Le demandeur présente des données pour l'éthinylestradiol. Ces données sont tout à fait satisfaisantes (confirmation du résultat initial dans 97,86 % des cas pour > 500 échantillons réanalysés).

En revanche, aucune donnée n'est disponible pour la drospirone.

Données de redosages

Des redosages ont été réalisés pour les deux molécules. Cependant, dans les deux cas, aucune valeur n'était disponible pour le premier dosage, à l'exception d'un échantillon pour l'éthinylestradiol (résultat initial < LLOQ, confirmé lors du redosage mais peu informatif).

Comparaison des données de l'étude à d'autres données disponibles

Le demandeur compare les données de son essai à des données de la littérature. Les résultats sont comparables.

Résultats des intervalles de confiance

Les intervalles de confiance sont très serrés pour les deux molécules (compris dans un intervalle resserré 90 - 111 %).

Le document soumis par le demandeur d'AMM discute l'ensemble des points prévus par le Q&A du PKWP. Des données ne sont pas fournies, car non disponibles, pour chacun de ces points. En particulier, le demandeur ne fournit aucune donnée d'ISR provenant d'autres essais pour la drospirone. Cependant, le risque de back-conversion d'un métabolite, qui représente la principale cause d'échec des ISR et le principal problème que l'on cherche à mettre en évidence par cette expérience, semble pouvoir être exclu.

Il est à noter que si chaque point doit être discuté, la formulation utilisée dans le Q&A ne paraît pas exiger la soumission de données pour chacun d'entre eux. Ainsi, le Q&A indique que "ISR data obtained for the same analyte from other studies carried out in the same laboratory and with the same analytical method **may** be used as supportive data to justify the lack of ISR" et "Repeat analysis can be considered as ISR in certain situations".

Cette discussion concernant l'absence d'ISR dans le cadre d'un essai de bioéquivalence représente une situation dérogatoire à la règle fixée par le guideline européen sur la bioanalyse. Une interprétation stricte et rigoureuse du document Q&A pourrait conduire à rejeter ce dossier. Cependant, l'inspecteur ANSM estime que les données de l'essai et les arguments fournis ne soulèvent pas de doute raisonnable concernant la fiabilité de la méthode de dosage utilisée et semblent au contraire permettre d'exclure toute anomalie de nature à être mise en évidence par les ISR, notamment la back-conversion d'un métabolite.

L'expert ponctuel fait remarquer que jusqu'à ce jour, il a toujours été demandé que les 5 items soient remplis. Dans ce dossier, il en manque 2. C'est un point formel, même si dans le cas de ce dossier, le laboratoire a discuté scientifiquement de tous les points.

L'inspecteur ANSM rappelle que la règle est d'avoir des ISR. Lorsqu'il y a exemption à cette règle, la question qui se pose est de savoir s'il faut avoir une lecture très stricte de cette Q&A ou s'il faut discuter et se prononcer au cas par cas, en tenant compte notamment de la molécule et du risque identifié. Il estime que le dossier de réponse du laboratoire est de bonne qualité et que dans ce cas précis, l'absence de redosage des échantillons (Incurred Samples Reanalysis ISR) peut être à son avis acceptée.

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

Question posée	La justification de l'absence des ISR est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13
Nombre d'avis favorables		6
Nombre d'avis défavorables		3
Nombre d'abstention		4
Jérôme Barré n'était pas présent lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la justification de l'absence des ISR est acceptable.	
<i>Avis minoritaires</i>	3 membres estiment que la justification de l'absence des ISR n'est pas acceptable. 4 membres s'abstiennent.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	MEROPENEM ARROW LAB 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion MEROPENEM ARROW LAB 1 g, poudre pour solution injectable/pour perfusion Laboratoire ARROW GENERIQUES
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>	17h20-18h00

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
Bernadou, Jean		IP-AC	Type 1	1/07/2010-30/08/2012	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"/>
Fessi Hatem		IP-AC/ IP-RE	Type 1	1/04/2010-30/04/2012	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"/>

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

Références documentaires
QOS
3.2.P.2
3.2.P.8

Présentation de la problématique
<p>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 MEROPENEM ARROW LAB 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion et MEROPENEM ARROW LAB 1 g, poudre pour solution injectable/pour perfusion. Les spécialités de référence sont MERONEM 500 mg, poudre pour solution injectable et MERONEM 1 g, poudre pour solution injectable des laboratoires ASTRAZENECA.</p> <p>Le dossier a été discuté en GTE de septembre 2015. La vérification de certaines données entre la partie développement et la partie stabilité s'est avérée nécessaire.</p> <p>Suite à l'analyse de ces données et la comparaison faite avec la spécialité de référence, une discussion sur la durée de conservation après ouverture semble nécessaire.</p> <p><u>A noter, le libellé de la section 6.3 durée de conservation du RCP revendiqué pour le générique est le suivant : 2 ans</u></p>

Après reconstitution:

Administration injection bolus intraveineux

Le méropénème pour une injection par bolus intraveineux doit être reconstitué avec de l'eau pour préparation injectable à une concentration finale de 50 mg/ml.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation d'une solution prête pour l'injection d'un bolus a été démontrée pendant 3 heures à température ambiante contrôlée (15-25°C) ou 8 heures à température ambiante contrôlée (2-8°C).

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution exclut le risque de contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Administration par perfusion intraveineuse

Pour une perfusion intraveineuse, les flacons de méropénème peuvent être directement reconstitués avec du chlorure de sodium à 0,9 % ou des solutions de glucose à 5 % pour perfusion à une concentration finale de 1 - 20 mg/ml.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation d'une solution pour perfusion préparée en utilisant une solution de chlorure de sodium à 0,9% a été démontrée pendant 6 heures à température ambiante contrôlée (15-25°C) ou 12 heures à température ambiante contrôlée (2-8°C).

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution exclut le risque de contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement dans la durée et les conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

La solution reconstituée de MEROPENEM ARROW LAB en glucose (dextrose) solution à 5% doit être utilisée immédiatement, soit dans les 30 minutes suivant la reconstitution.

Alors que le libellé de la section 6.3 durée de conservation du RCP de la référence est le suivant :
4 ans.

Après reconstitution :

Administration d'injection intraveineuse par bolus

Une solution pour une injection par bolus est préparée en diluant le médicament dans de l'eau pour préparation injectable pour obtenir une concentration finale de 50 mg/ml.

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée pour une injection par bolus a été démontrée pendant 3 heures à une température ne dépassant pas 25°C ou 12 heures au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, même si l'on élimine le risque d'une contamination bactérienne lors de l'ouverture, la reconstitution et la dilution, le produit doit être utilisé immédiatement.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Administration par perfusion intraveineuse

Une solution pour perfusion est préparée en diluant le médicament dans soit une solution de chlorure de sodium à 0,9% pour perfusion soit une solution de glucose à 5% (dextrose) pour perfusion afin d'obtenir une concentration finale de 1 à 20 mg /ml.

La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion reconstituée en utilisant une solution de chlorure de sodium à 0,9% pour perfusion a été démontrée pendant 3 heures à une température ne dépassant pas 25°C ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Toutefois, d'un point de vue microbiologique, même si l'on élimine le risque d'une contamination bactérienne lors de l'ouverture, la reconstitution et la dilution, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

La solution reconstituée de ce médicament dans une solution de glucose 5% (dextrose) doit être utilisée immédiatement.

Les solutions reconstituées ne doivent pas être congelées.

Après un résumé de la discussion ayant eu lieu au précédent GT (GT20201504) et un rappel des données de stabilité versées sur la solution obtenue après reconstitution/dilution, un évaluateur ANSM informe les membres du groupe des spécifications qui ont été accordées pour la spécialité de référence à l'occasion d'une demande de variation déposée en 2014 pour modifier les conditions de conservation de la solution reconstituée. Il indique qu'habituellement, les

spécifications des solutions reconstituées doivent être les mêmes que celles de la poudre à péremption, mais dans le cas du dossier MERONEM poudre pour solution injectable/perfusion, des spécifications élargies ont été acceptées : spécification du dosage (90%) et spécifications des 2 impuretés (3% et 4 % respectivement). Les spécifications des impuretés non spécifiées n'ont pas été élargies et restent à 0.10%. Des nouvelles durées de conservation après reconstitution/dilution ont été acceptées pour la solution reconstituée dans de l'eau ppi pour une injection par bolus (max 3 heures à une température ne dépassant pas 25°C ou 12 heures au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)) et pour la solution diluée dans du NaCl 0.9% pour une injection par perfusion (max 3 heures à une température ne dépassant pas 25°C ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)). Par contre après dilution dans du glucose 5%, la solution doit être utilisée immédiatement, les résultats versés montrant une augmentation de la teneur en impuretés.

Une discussion concernant les impuretés du générique et de la référence a lieu, un évaluateur ANSM indique qu'il s'agit des mêmes impuretés de dégradation.

Il est fait remarquer que les impuretés non spécifiées de la spécialité générique ont été élargies jusqu'à 0.45%.

L'élargissement des normes est jugée acceptable par plusieurs membres compte tenu de ce qui a été accepté pour le princeps, à l'exception des impuretés non spécifiées.

Il est indiqué qu'il doit être demandé que la norme en impuretés non identifiées soit alignée sur celle du princeps.

Un évaluateur ANSM indique que cette norme doit être également alignée sur celle du guideline des antibiotiques.

Plusieurs membres estiment que les résultats de stabilité du générique montrent une instabilité plus grande que pour la référence. Il est également indiqué que des nouvelles durées et précautions de conservation devront être proposées en tenant compte des spécifications resserrées en impuretés non identifiées et qu'elles ne devront pas traduire une qualité moindre que celle de la référence.

Question posée	Les durées et conditions de conservation proposées pour la solution après reconstitution dans différents solvants pour une utilisation en injection IV par bolus ou par perfusion, est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		13
Nombre d'abstention		0
Jérôme Barré n'était pas présent lors du débat sur ce produit et n'a donc pas participé au vote		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres du groupe estiment que les durées et conditions de conservation de la solution après reconstitution dans différents solvants ne peuvent pas être fixées, des nouvelles données seront à verser en tenant compte des spécifications resserrées exigées en impuretés non identifiées.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier / Laboratoire < nom>	OXYCODONE PHARMADYNE 50 mg/ml, solution injectable OXYCODONE PHARMADYNE 10 mg/ml, solution injectable Laboratoire PHARMADYNE
--	--

Le sujet a été reporté faute de temps