

CARACTERE SUBSTITUABLE évaluation rendue à DP5 : 18/01/2019

FLUTICASONE/SALMETEROL GLL-PHARMA MYLAN 100 microgrammes/50 microgrammes/dose,
poudre pour inhalation en récipient unidose
[REDACTED] ;

FLUTICASONE/SALMETEROL GLL-PHARMA MYLAN 250 microgrammes/50 microgrammes/dose,
poudre pour inhalation en récipient unidose
[REDACTED] ;

FLUTICASONE/SALMETEROL GLL-PHARMA MYLAN 500 microgrammes/50 microgrammes/dose,
poudre pour inhalation en récipient unidose
[REDACTED] ;

Substances actives: fluticasone-salmétérol

Titulaire : **GLL-PHARMA=>MYLAN PHARMA**

Demande déposée le : 03.07.2012 par le laboratoire CLL

Procédure nationale (dossier papier)

Dépôt selon : Art 10 (3) Demande hybride avec bioéquivalence ne peut pas être démontrée par des études de bioéquivalence.

Spécialités de référence :

SERETIDE DISKUS 100 microgrammes/50 microgrammes/dose,
poudre pour inhalation en récipient unidose- [REDACTED]
(AMM : 26/06/2000) – Lab. GLAXOSMITHKLINE

SERETIDE DISKUS 250 microgrammes/50 microgrammes/dose,
poudre pour inhalation en récipient unidose- [REDACTED]
(AMM : 26/06/2000) – Lab. GLAXOSMITHKLINE

SERETIDE DISKUS 500 microgrammes/50 microgrammes/dose,
poudre pour inhalation en récipient unidose- [REDACTED]
(AMM : 26/06/2000) – Lab. GLAXOSMITHKLINE

Dossier fourni à l'appui de la demande initiale par le laboratoire CLL:

Positionnement de la demande initiale nationale (formulée par le laboratoire CLL): dossier hybride 10 (3) Directive 2001/83/EC "bioéquivalence ne peut être démontrée"
Le laboratoire CLL revendique le caractère "générique" de sa spécialité en tant que médicament substituable aux spécialités de référence SERETIDE DISKUS.

Contenu du dossier déposé à l'appui de la demande pour établir la comparaison avec le princeps:
Le dossier fourni à l'appui de la demande d'AMM comporte en partie pharmaceutique des données comparatives *in vitro* avec le princeps SERETIDE DISKUS.

Il n'est pas fourni d'étude *in vivo* : pas d'étude pharmacocinétique, pas d'étude clinique efficacité/sécurité.

Le laboratoire revendique la conformité de son produit aux 9 critères définis dans la ligne directrice européenne adoptée le 22 janvier 2009 : " *Guideline on the requirements for clinical documentation for*

orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents" Doc Ref : CHMP/EWP/4151/00 Rev.1. pour déroger à la réalisation d'études *in vivo* pour établir l'équivalence thérapeutique avec le produit princeps.

Caractères de substitution:

1°) Démonstration de l'équivalence thérapeutique

Evaluation des données comparatives *in vitro* :

Les données comparatives *in vitro* ont été soumises à l'évaluation des groupes de travail pharmaceutiques.

A l'issue de l'évaluation, le GROUPE DE TRAVAIL SUR LA QUALITE PHARMACEUTIQUE.

DU 18 OCTOBRE 2018 a conclu en ces termes : "AVIS FAVORABLE sur l'équivalence pharmaceutique entre le Générique et la Référence. La durée de conservation proposée de 24 mois à une température inférieure à 30°C est acceptée." Voir relevé d'avis pharmaceutique.

Extrait :

DENOMINATION DE LA (DES) SPECIALITE(S) :

NL :

Expert Galéniste :

CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1

GUIDELINE ON THE REQUIREMENTS FOR CLINICAL DOCUMENTATION FOR ORALLY INHALED PRODUCTS (OIP) INCLUDING THE REQUIREMENTS FOR DEMONSTRATION OF THERAPEUTIC EQUIVALENCE BETWEEN TWO INHALED PRODUCTS FOR USE IN THE TREATMENT OF ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) IN ADULTS AND FOR USE IN THE TREATMENT OF ASTHMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS
Section 6.2 known active substance

FLUTICASONE/SALMETEROL
CLL Pharma

100/50
250/50
500/50

Critère	OUI/NON	LOCALISATION des données dans le dossier	Commentaires si écart
The product contains the same active substance (i.e. same salt, ester, hydrate or solvate, etc).	OUI	3.2.P.1	Fluticasone Propionate et Salmeterol xibogate pour SERETIDE DISKUS GSK
The pharmaceutical dosage form is identical (e.g. pMDI, non-pressurised MDI, DPI, etc).	OUI	3.2.P.2	bloc à type DISKUS i.e. SERETIDE
The active substance is in the solid state (powder, suspension); any differences in crystalline structure and/or polymorphic form should not influence the dissolution characteristics, the performance of the product or the aerosol particle behaviour.	OUI	3.2.P.2	Polymorphe I pour le Salmeterol Xi
Any qualitative and/or quantitative differences in excipients should not influence the performance of the product (e.g. delivered dose uniformity, etc), aerosol particle behaviour (e.g. hygroscopic effect, plume dynamic and geometry) and/or be likely to affect the inhalation behaviour of the patient (e.g. particle size distribution affecting mouth/throat feel or "cold Freon" effect).	OUI	3.2.P.2	Formule simple Lactite + lactose lactose micro-carrier qui suit les Lactifs dans le tractus pulmonaire
Any qualitative and/or quantitative differences in excipients should not change the safety profile of the product.	NEANT		Formules similaires
The inhaled volume through the device to enable a sufficient amount of active substance into the lungs should be similar (within +/- 15%).	OUI	3.2.P.2	le dispositif d'inhalation est un clone du Diskus GSK. S'attendu à des problèmes de propriété industrielle de design.
Handling of the inhalation devices for the test and the reference products in order to release the required amount of the active substance should be similar.	OUI	3.2.P.2	dose inhalée similaire avec profil granulométrique similaire.
The inhalation device has the same resistance to airflow (within +/- 15%).	OUI	3.P.2	Résistance identique quel que soit le flow-rate jusqu'à 110 l/min
The target delivered dose should be similar (within +/- 15%).	OUI	P2	la dose délivrée et la masse fine sont similaires à différents flow-rate
CONCLUSION :			
Ca paraît tout à fait similaire sur le plan Galénique 16 oct. 2018			

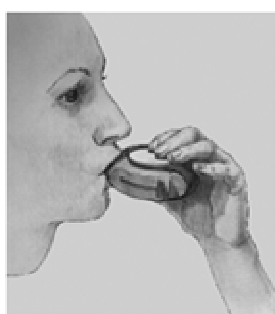
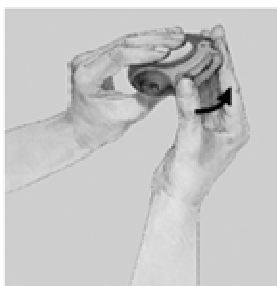
En application de la ligne directrice CHMP/EWP/4151/00 Rev.1. l'absence d'étude *in vivo* n'est pas opposée au laboratoire demandeur.

2°) comparaison des dispositifs d'inhalation :

Le dispositif d'inhalation développé par CLL présente les mêmes caractéristiques et les mêmes modalités de fonctionnement et de manipulation que le dispositif DISKUS.

DISKUS GSK (extrait RCP)

Inhalateur de la spécialité CLL (Extrait RCP)



Les 2 inhalateurs sont munis d'un compteur de doses.

En conclusion, d'un point de vue clinique, la substitution devrait donc être acceptable. Ceci ne préjuge pas de la validité réglementaire de l'inscription d'un hybride dans le répertoire des génériques.

NB: les spécialités CLL dont le demandeur d'autorisation est devenu Mylan ne sont pas substituables à SERETIDE, suspension pour inhalation en flacon pressurisé (dispositif EVOHALER).

Les RCP/Notice patient pour chacun des dosages sont joints en annexe [REDACTED]
[REDACTED]