

| | |
|-----------------------------|------------|
| Numéro document * : | GT20201341 |
| Date document * : | 28/11/2013 |
| N° Enregistrement Audio * : | GT20201344 |

| | | | | | |
|---|----------------------|----------------|--------------|-------------|--------------|
| GT20 Médicaments génériques et sur la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques | | | | 2013 | 4 |
| Séance du *: | 28/11/2013 | de *: | 14:00 | à *: | 18:00 |
| Responsable du groupe de travail ou commission : | Direction : | DM-EVAL | | | |
| | Pôle : | Pharmaceutique | | | |
| | Personne en charge : | Antoine SAWAYA | | | |

Programme de séance

| Points | Sujets abordés | Action | | |
|--------|---|-----------------|--|--|
| 1. | Introduction | | | |
| 1.1 | Adoption de l'ordre du jour | Pour adoption | | |
| 1.2 | Adoption du CR de GT20 Médicaments génériques et sur la | Pour adoption | | |
| 2. | Dossiers thématiques | | | |
| 2.1 | Comprimé à libération prolongée monolytique sécable | Pour discussion | | |
| 3. | Dossiers Produits - Substances (National) | | | |
| 3.1 | FLUINDIONE MYLAN 20 mg, comprimé quadrisécable | Pour discussion | | |
| 3.2 | RABEPRAZOLE QUALIFARMA 10 mg et 20 mg, | Pour discussion | | |
| 3.3 | TELMISARTAN/HCT INVENT FARMA | Pour discussion | | |
| 3.4 | BETAHISTINE ZYDUS France 8 mg, comprimé | Pour discussion | | |
| 3.5 | BETAHISTINE TEVA 8 mg, comprimé | Pour discussion | | |
| 3.6 | TACROLIMUS ACCORD 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, gélule | Pour discussion | | |
| 4. | Dossiers Produits - Substances (Europe) | | | |
| 4.1 | | Pour discussion | | |
| 5. | Tour de table | | | |

Déroulement de la séance

| | | |
|-----|-----------------------------|--|
| 1. | Introduction | |
| 1.1 | Adoption de l'ordre du jour | *Sélec. val* |
| | Type de dossier : | 3. dossier produits-substances (national) |
| | Nom du dossier : | FLUINDIONE MYLAN 20 mg, comprimé quadrisécable |
| | Firme concernée : | Mylan |

Présentation de la problématique

Le laboratoire Mylan demande pour sa spécialité une AMM selon l'article 10(1) de la directive 2001/83/EC. La spécialité proposée est positionnée comme générique de la spécialité de référence Previscan 20 mg, comprimé quadrisécable des laboratoires MERCK SANTE.

Ce dossier fait partie des premières soumissions de génériques à base de fluidione.

La fluidione est un anticoagulant antagoniste de la vitamine K qui présente une importante variabilité inter et intra individuelle. La posologie est individuelle et nécessite une surveillance biologique. Or, l'interprétation statistique des résultats de bioéquivalence a été effectuée en utilisant les limites d'acceptation usuelle pour le Cmax et l'AUC.

| |
|--|
| |
|--|

| Questions | |
|--|---|
| Numéro : | 1 |
| Faut-il considérer la fluindione comme une substance active à index thérapeutique étroit et exiger des limites d'acceptation resserrées pour l'étude de bioéquivalence ? | |
| Numéro : | |
| | |
| Numéro : | |
| | |
| Numéro : | |
| | |

| | |
|-------------------|--|
| Type de dossier : | 3. dossier produits-substances (national) |
| Nom du dossier : | RABEPRAZOLE QUALIFARMA 10 mg et 20 mg, comprimé gastro-résistant |
| Firme concernée : | Médipha Santé |

| Présentation de la problématique | |
|---|--|
| <p>Le laboratoire Médipha santé a déposé une demande d'AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - RABEPRAZOLE QUALIFARMA 10 mg, comprimé gastro-résistant ; - RABEPRAZOLE QUALIFARMA 20 mg, comprimé gastro-résistant, <p>Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence PARIET 10 mg et 20 mg, comprimé gastro-résistant des laboratoires JANSSEN CILAG.</p> <p>Deux études de bioéquivalence réalisées sur le dosage 20 mg sont versées à l'appui de la demande :</p> <p>1/ étude RAB/07-7 (dose unique à jeun) : les résultats de l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques sont dans l'intervalle habituel d'acceptation. Toutefois, 4 profils individuels, sujets 25, 28, 31 et 34 après administration de la référence PARIET 20 mg, ont le Cmax comme premier point quantifiable.</p> <p>2/ étude RAB/07-08 (dose unique avec nourriture) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le paramètre Cmax sort de l'intervalle habituel d'acceptation (IC). - un élargissement de l'IC pour le Cmax est demandé. - le sujet n°32 est exclu, - 11 profils individuels, sujets N° 2, 7, 12, 13 après administration du Test Rabeprazole alter 20 mg et les sujets N° 6, 14, 17, 18, 24, 33 et 34 après administration de la référence PARIET 20 mg, ont comme premier point quantifiable, le Cmax. <p>Une exonération d'étude est revendiquée pour le dosage 10 mg.</p> | |

| Questions | |
|-----------|---|
| Numéro : | 1 |

| | |
|---|----------|
| Dans l'étude RAB/07-08 (en présence de nourriture) l'exclusion du sujet n°32 et l'élargissement de l'intervalle d'acceptation sont-ils acceptables ? | |
| Numéro : | 2 |
| La bioéquivalence entre les spécialités RABEPRAZOLE 20 mg et PARIET 20 mg est-elle démontrée ? | |
| Numéro : | 3 |
| Les résultats des études réalisées sur le dosage 20 mg peuvent-ils être extrapolés au dosage 10 mg ? L'absence d'étude réalisée sur le dosage 10 mg est-elle acceptable ? | |

| | |
|--------------------------|--|
| Type de dossier : | 3. dossier produits-substances (national) |
| Nom du dossier : | TELMISARTAN/HCT INVENT FARMA 40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg et 80 mg/25 mg |
| Firme concernée : | INVENT FARMA |

| Présentation de la problématique | |
|--|--|
| <p>Le laboratoire INVENT FARMA a déposé des demandes d'AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités TELMISARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE INVENT FARMA 40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg et 80 mg/25 mg</p> <p>Il s'agit de demandes génériques des spécialités de référence MICARDISPLUS 40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg et 80 mg/25 mg des laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM.</p> <p>Les dosages 40/12,5 et 80/25 sont homothétiques. En revanche, le dosage 80/12,5 n'est pas homothétique aux 2 autres et n'a ni la même masse finale ni la même composition quantitative en filmogène avec l'un ou l'autre des 2 autres dosages.</p> <p>Une seule étude de bioéquivalence a été réalisée avec le dosage 80/25 mg.</p> <p>Le laboratoire présente l'argumentation suivante :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The pharmaceutical products are manufactured by the same manufacturing process. 2. The qualitative composition of the different strengths is the same. 3. The fixed combination developed by Laboratorios Lesvi, S.L. is a bilayer tablet. Telmisartan is in the core and hydrochlorothiazide in the layer. Considering the core and the layer independently, the composition of the strengths are quantitatively proportional (i.e. the ratio between the amount of each core excipient to the amount of telmisartan, and between layer excipients and hydrochlorothiazide, is the same for all strengths). 4. In vitro dissolution data confirms the adequacy of waiving in vivo bioequivalence testing for the 40/12.5 mg and the 80/12.5 strengths. Similarity of in vitro dissolution between all strengths is demonstrated. | |

| Questions | |
|---|----------|
| Numéro : | 1 |
| Etant donné la formulation particulière de ce produit, comprimé bicouche (avec une substance active, le telmisartan dans le noyau et une autre substance active, l'hydrochlorothiazide, dans le pelliculage), les résultats de l'étude de bioéquivalence réalisée avec le dosage 80/25 mg peuvent-ils être extrapolés aux autres dosages 40/12,5 mg et 80/12,5 mg, sous réserve que tous les critères d'exonération soient réunis ? | |
| Numéro : | 2 |
| Les critères d'ordre pharmaceutique (composition excipiendaire, essais de dissolution....) et pharmacocinétique sont-ils tous réunis pour accorder une exonération de la bioéquivalence pour le dosage 40/12,5 mg ? | |
| Numéro : | 3 |
| Les critères d'ordre pharmaceutique (composition excipiendaire, essais de dissolution....) et pharmacocinétique sont-ils tous réunis pour accorder une exonération de la bioéquivalence pour le dosage 80/12,5 mg ? | |

| | |
|--------------------------|--|
| Type de dossier : | 3. dossier produits-substances (national) |
| Nom du dossier : | BETAHISTINE ZYDUS France 8 mg et 24 mg, comprimé |
| Firme concernée : | ZYDUS France |

Présentation de la problématique

Le laboratoire ZYDUS FRANCE demande pour ses spécialités BETAHISTINE ZYDUS France 8 mg et 24 mg, comprimé des AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/EC. Les spécialités proposées sont positionnées comme génériques des spécialités de référence SERC 8 mg, comprimé et BETASERC 24 mg, comprimé des laboratoires ABBOTT PRODUCTS SAS.
L'étude de bioéquivalence a été effectuée seulement sur le métabolite inactif, acide 2-pyridyl acétique. Or la note explicative CPMP/EWP/QWP/1401/REV 1 précise que la bioéquivalence doit être démontrée sur la molécule mère.

Questions

Numéro : 1

Peut-on accepter les justifications données par les laboratoires concernant la démonstration de la bioéquivalence sur la base du dosage du métabolite et non de la molécule mère ?

Type de dossier : 3. dossier produits-substances (national)

Nom du dossier : BETAHISTINE TEVA SANTE 8 mg, comprimé

Firme concernée : TEVA SANTE

Présentation de la problématique

Le laboratoire TEVA SANTE demande pour sa spécialité BETAHISTINE TEVA SANTE 8 mg, comprimé une AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/EC. La spécialité proposée est positionnée comme demande générique de la spécialité de référence SERC 8 mg, comprimé des laboratoires ABBOTT PRODUCTS SAS.

L'étude de bioéquivalence a été réalisée avec le dosage 24 mg et a été effectuée seulement sur le métabolite inactif, acide 2-pyridyl acétique. Or la note explicative CPMP/EWP/QWP/1401/REV 1 précise que la bioéquivalence doit être démontrée sur la molécule mère.

| |
|--|
| |
|--|

Questions

Numéro : 1

Peut-on accepter les justifications données par les laboratoires concernant la démonstration de la bioéquivalence sur la base du dosage du métabolite et non de la molécule mère ?

Numéro : 2

Les arguments du laboratoire concernant l'absence d'étude de bioéquivalence sur le dosage 8 mg sont-ils acceptables ?

Type de dossier : 3. dossier produits-substances (national)

Nom du dossier : TACROLIMUS ACCORD 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, gélule

Firme concernée : ACCORD HEALTHCARE France SAS

Présentation de la problématique

Le laboratoire ACCORD HEALTHCARE France SAS demande pour ses spécialités TACROLIMUS ACCORD 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, gélule des AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/EC. Les spécialités proposées sont positionnées comme génériques des spécialités de référence PROGRAF 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, gélule des laboratoires ASTELLAS PHARMA,

Le tacrolimus est un immunosupresseur à marge thérapeutique étroite. Sa posologie doit être adaptée en fonction des concentrations sanguines individuelles et nécessite un contrôle clinique attentif. La bioéquivalence a été démontrée sur la base du critère de décision habituel de [80-125%] pour le paramètre Cmax et sur un critère de décision resserré à [90-111%] pour l'AUC. De plus les valeurs de Cmax sont légèrement supérieures pour la spécialité générique par rapport à la spécialité de référence. Les éventuelles conséquences sur la tolérance n'ont pas été discutées.

Questions

Numéro : 1

Les valeurs de Cmax légèrement supérieures pour la spécialité générique par rapport aux valeurs de la spécialité de référence peuvent-elles avoir des conséquences sur la tolérance de la spécialité ?

Numéro : 2

Doit-on exiger un critère de décision resserré pour le Cmax ?

| | |
|--------------------------|---|
| Type de dossier : | 2. dossier thématique |
| Nom du dossier : | comprimé à libération prolongée monolytique sécable |
| Firme concernée : | |

| Présentation de la problématique |
|--|
| <p>La problématique concerne les demandes d'AMM pour des produits génériques, lorsque ces produits sont des comprimés à libération prolongée monolytiques et qu'une sécabilité du comprimé est revendiquée.</p> <p>La note explicative "Note for guidance on modified release oral and transdermal forms: section II (Pharmacokinetic and clinical evaluation)" précise que pour les formes à libération prolongée monolytiques, lorsque plusieurs dosages sont revendiqués, une étude de bioéquivalence en dose unique à jeun doit être effectuée pour chacun des dosages.</p> <p>Par conséquent, dans le cas d'un comprimé à libération prolongée monolytique sécable, cette exigence doit-elle s'appliquer aussi au demi-comprimé ?</p> <p>Le cas d'un comprimé à libération prolongée contenant du gliclazide sera exposé à titre d'exemple.</p> |

| Questions |
|--|
| <p>Numéro : 1</p> <p>Dans le cas d'un comprimé à libération prolongée monolytique sécable, faut-il exiger en plus des études de bioéquivalence sur le comprimé entier une étude de bioéquivalence à dose unique à jeun sur le demi-comprimé ou peut-on se contenter d'études de dissolution comparatives aux 3 pH physiologiques entre le comprimé entier et le demi-comprimé ?</p> |