

Numéro unique de document : GT202016011
Date document : 28.01.2016
Direction : Direction de l'Evaluation
Pôle : Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Non Clinique
Personne en charge : Véronique DEFFARGES/Dominique MASSET

GT20 Médicaments génériques et sur la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques–N° 2016-01

Séance du 28 janvier 2016 de 14h00 à 18h00 en salle 1

Programme de séance		
	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	
1.2	Adoption du CR du GT202015-05 du 26 novembre 2015	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	<nom>	
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	LISOMIP 2 mg/125 mg, comprimé	Pour discussion
3.2	MIDODRINE PHARMAKI GENERICS 2,5 mg, comprimé	Pour discussion
3.3	FEBUSOL 100 000 UI, solution buvable	Pour discussion
3.4	OXYCODONE PHARMADYNE 50 mg/ml, solution injectable OXYCODONE PHARMADYNE 10 mg/ml, solution injectable	Pour discussion
3.5	VANCOMYCINE DEXTREG 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion VANCOMYCINE DEXTREG 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion	Pour discussion
...		
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1	<nom>	
...		
5.	Tour de Table	

Dossier 1

	Nom du dossier	LISOMIP 2 mg/125 mg, comprimé
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire DEXTREG a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité LISOMIP 2 mg/125 mg, comprimé.

Il s'agit d'une demande générique de la spécialité suivante IMODIUM DUO, comprimé des laboratoires JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE FRANCE.

Au plan biopharmaceutique

Une étude de bioéquivalence a été versée :

Etude à dose unique 2 mg/125 mg à jeun

Test: LOPERAMIDE/SIMETICONE 2 mg/125 mg, comprimé, issu d'un lot de taille industrielle.

Référence : IMODIUM PLUS 2 mg/125 mg, comprimé du laboratoire McNeil Products en Grande-Bretagne.

Le schéma expérimental est classique : cross-over, 2 bras, randomisé avec une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.

Les valeurs des intervalles de confiance des paramètres des deux formulations étudiées se situent tous au sein de l'intervalle de référence 80-125%. Les deux formulations étudiées peuvent donc être considérées comme bioéquivalentes. Cependant, seulement 5,47% (n=35) du total des échantillons ont été réanalysés, soit environ deux fois moins que ce qui est exigé réglementairement.

A l'issue de l'évaluation, des compléments d'information dans le cadre d'un projet de rejet ont été demandés au laboratoire.

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 (EMEA/CHMP/EWP/199217/2009), la réanalyse de 10% des échantillons est à réaliser et la stabilité des échantillons jusqu'à leur réanalyse est à démontrer. A défaut, l'absence de cette réanalyse doit être justifiée conformément au point 13 « requirements to performed incurred samples reanalysis » du document « questions and answers : positions on specific questions adressed to the pharmacokinetics working party » du 10 décembre 2012, EMEA/618604/2008/rev 6.

Dans le dossier de réponse, le laboratoire fournit une justification à l'absence de redosage des échantillons (Incurred Samples Reanalysis ISR).

Question posée	La justification de l'absence des ISR est-elle acceptable et est-elle de nature à remettre en cause la bioéquivalence entre la spécialité de référence et la spécialité générique ?
-----------------------	---

Dossier 2

	Nom du dossier	MIDODRINE PHARMAKI GENERICS 2,5 mg, comprimé
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique :

Le laboratoire PHARMAKI GENERICS LTD a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité MIDODRINE PHARMAKI GENERICS 2,5 mg, comprimé. Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence GUTRON 2,5 mg, comprimé des laboratoires TAKEDA.

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

Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active (chlorhydrate de midodrine) synthétisée sur un site en Italie.

Le produit fini est fabriqué sur un site en Grèce.

Au plan biopharmaceutique

Une étude de bioéquivalence a été versée :

Etude dose unique à jeun

Elle compare :

Test : Midodrine 2.5 mg, comprimé, des laboratoires ACTAVIS en Islande.

Référence: Gutron 2.5 mg, comprimé, commercialisé alors par NYCOMED en France (et dont la composition est identique à celle actuellement commercialisée par TAKEDA).

Question posée 1	Sur la base de la partie ouverte de l'ASMF, la qualité de la substance active est-elle démontrée ?
Question posée 2	La qualité du produit fini est-elle démontrée ?
Question posée 3	La bioéquivalence est-elle démontrée ?

Dossier 3

Nom du dossier	FEBUSOL 100 000 UI, solution buvable
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire SMB S.A. a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité FEBUSOL 100 000 UI, solution buvable

Il s'agit d'une demande générique la spécialité de référence UVEDOSE 100 000 UI, solution buvable en ampoule des laboratoires CRINEX

La formulation du générique est différente de celle de la référence

Générique : Acétate de tocophérol, huile essentielle d'orange douce, oléate de polyglycéryl (E475), huile d'olive raffinée

Référence : Butylhydroxytoluène, saccharine, acide sorbique, huile essentielle de citron, glycérides polyoxyéthylénés glycolysés.

Lors du passage au GT Médicaments génériques et sur la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques du 3 octobre 2013, la question suivante avait été posée au groupe : « *En l'absence d'étude de bioéquivalence, quels sont*

les paramètres et essais comparatifs à fournir pour démontrer la similarité entre une spécialité générique et la spécialité de référence ? ». A l'unanimité, le GT a estimé que si la formule du médicament générique est proche de celle de la référence, le principe de l'absence d'une étude de bioéquivalence serait acceptable s'il est documenté par des données pharmaceutiques. Dans le cas contraire, une justification fortement étayée (notamment par des données de la littérature) que la différence de composition du générique par rapport à la spécialité de référence n'a pas d'influence sur l'absorption et la biodisponibilité de la vitamine D3 est à apporter. Le GT a estimé que les données pharmaceutiques en cas d'absence de bioéquivalence doivent comporter une comparaison des paramètres pharmaco techniques et physico-chimique des formes pharmaceutiques (générique versus référence) notamment sur la taille des globules, la nature de l'émulsion après dilution au moment de l'administration, en fonction du mode d'administration revendiqué dans le RCP.

Suite à l'évaluation initiale du dossier, des questions ont été notifiées au laboratoire par la Direction générique, notamment :

- des explications sur l'instabilité de la substance active doivent être présentées.
- une comparaison avec la référence Uvedose est à fournir sur le plan galénique, analytique ou biopharmaceutique. La différence de concentration avec la spécialité de référence doit être discutée.
- la comparaison des formes pharmaceutiques après dilution et au moment de l'administration et de l'absorption est à présenter pour justifier l'absence d'études de bioéquivalence : est-ce une émulsion ? Quelle est la taille des gouttelettes ? Des résultats expérimentaux et une discussion devront être présentés sur cet aspect biopharmaceutique. Démontrer que la différence de composition avec la spécialité de référence n'a pas d'influence sur l'absorption et la biodisponibilité de la substance active.

Le laboratoire a déposé un dossier de réponse

Question posée 1	La réponse du laboratoire concernant l'instabilité de la substance active est-elle acceptable ?
Question posée 2	Les éléments versés par le laboratoire permettent-ils de conclure à la similarité entre le générique et la référence ?
Question posée 3	Les éléments versés par le laboratoire permettent-ils de conclure à la similarité des formes pharmaceutiques après dilution au moment de l'administration entre le générique et la référence ?

Dossier 4

Nom du dossier	OXYCODONE PHARMADYNE 50 mg/ml, solution injectable OXYCODONE PHARMADYNE 10 mg/ml, solution injectable
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire PHARMADYNE a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités OXYCODONE PHARMADYNE 50 mg/ml, solution injectable et OXYCODONE PHARMADYNE 10 mg/ml, solution injectable.

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence OXYNORM 50 mg/ml, solution injectable et

OXYNORM 10 mg/ml, solution injectable des laboratoires MUNDIPHARMA.

Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à un CEP (Certificat de Conformité à la Pharmacopée Européenne) pour la substance active (chlorhydrate d'oxycodone) synthétisée sur un site en France.

Le produit fini est fabriqué sur un site en France.

Le procédé de fabrication du produit fini fait appel à une stérilisation terminale (121°C, 20 minutes).

Question posée 1	La similarité entre le générique et la référence est-elle démontrée ?
Question posée 2	La preuve de la qualité du produit fini est-elle apportée ?

Dossier 5

Nom du dossier	VANCOMYCINE DEXTREG 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion VANCOMYCINE DEXTREG 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Les laboratoires DEXTREG ont déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités VANCOMYCINE DEXTREG 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et VANCOMYCINE DEXTREG 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence VANCOCINE 500 mg IV, poudre pour solution injectable et VANCOCINE 1 g, poudre pour solution injectable (IV) des laboratoires Lilly.

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

Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à un CEP (Certificat de Conformité à la Pharmacopée Européenne) pour la substance active (chlorhydrate vancomycine) synthétisée sur un site en Chine.

Le produit fini est fabriqué sur un site en Italie.

La durée de conservation revendiquée est de 2 ans à une température ne dépassant pas 25°C dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Question posée 1	La similarité entre le générique et la référence est-elle démontrée ?
Question posée 2	Le procédé de fabrication est-il maîtrisé ?
Question posée 3	Les spécifications du produit fini à libération et à péremption proposées par les laboratoires DEXTREG sont-elles acceptables ?