

Numero unique de document : GT202014021
Date document : 27 03 2014
Direction : Direction de l'Evaluation
Pôle : Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Non Clinique
Personne en charge : Véronique Deffarges / Antoine Sawaya

GT20 Médicaments génériques et sur la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques–N° 2014-02

Séance du 27 Mars 2014 de 14h00 à 18h00 en salle A014

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 GT202014-01 du 30 janvier 2014	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1		
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	SEROFLO 125 microgrammes/25 microgrammes/dose SEROFLO 250 microgrammes g/25 microgrammes g/dose	Pour discussion
3.2	TEMOZOLOMIDE PHARMAKI GENERICS 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg	Pour discussion
3.3	ELETRIPTAN ZYDUS 20 mg, ELETRIPTAN ZYDUS 40 mg,	Pour discussion
3.4	MONTELUKAST BGR & REF 5 mg MONTELUKAST BGR & REF 10 mg	Pour discussion
3.5	TRAVOPROST ALSTER PHARMA SERVICES 40 microgrammes/ml	Pour discussion
3.6	NASEHALER 50 microgrammes/dose	Pour discussion
3.7	OLMESARTAN ZYDUS 10-20-40 mg	Pour discussion
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1		
4.2		
...		
5.	Tour de Table	

Dossier (1)

	Nom du dossier	SEROFLO 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé (Laboratoire International Drug Licensing) SEROFLO 250 microgrammes g/25 microgrammes g/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé (Laboratoire International Drug Licensing)
	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 INTERNATIONAL DRUG LICENSING a déposé une demande d'AMM selon l'article 10.3 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :

- SEROFLO 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé
- SEROFLO 250 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé

Il s'agit d'une demande hybride (*bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité*) par rapport aux spécialités de référence SERETIDE 125 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé et SERETIDE 250 microgrammes/25 microgrammes/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé des laboratoires GLAXOSMITHKLINE.

La démonstration de la similarité pharmaceutique du produit SEROFLO par rapport à SERETIDE est basée sur les résultats du développement pharmaceutique.

Question posée 1	Le développement pharmaceutique est-il suffisant pour garantir la qualité du produit SEROFLO ?
Question posée 2	Les études versées dans le développement pharmaceutique comparant SEROFLO par rapport à la référence sont-elles suffisantes et convaincantes pour démontrer la similarité entre les deux produits ?

Dossier (2)

Nom du dossier	TEMOZOLOMIDE PHARMAKI GENERICS 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, 250 mg, gélule (Laboratoire Pharmaki Generics)
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 a déposé une demande d'AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :

- TEMOZOLOMIDE PHARMAKI GENERICS 5 mg, gélule
- TEMOZOLOMIDE PHARMAKI GENERICS 20 mg, gélule
- TEMOZOLOMIDE PHARMAKI GENERICS 100 mg, gélule
- TEMOZOLOMIDE PHARMAKI GENERICS 140 mg, gélule
- TEMOZOLOMIDE PHARMAKI GENERICS 180 mg, gélule
- TEMOZOLOMIDE PHARMAKI GENERICS 250 mg, gélule

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence TEMODAL 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg et 250 mg, gélule des laboratoires SCHERING PLOUGH EUROPE.

Une étude de bioéquivalence réalisée en dose unique (250 mg), croisée, à jeun est versée à l'appui de la demande. La taille du lot de bioéquivalence est de 10.000 gélules.

Les dosages 100, 140, 180 sont homothétiques au dosage 250 mg. En revanche, les dosages 5 et 20 mg ne sont ni homothétiques ni pseudo-homothétiques à la formulation testée en bioéquivalence.

Cependant, le laboratoire argue que la molécule peut être considérée comme appartenant à la classe I de la classification BCS d'où l'absence d'étude de bioéquivalence avec ces 2 dosages.

Question posée 1	La taille du lot de bioéquivalence de 10.000 gélules pour le dosage 250 mg est-elle acceptable ?
Question posée 2	Peut-on considérer la substance active Temozolomide comme appartenant à la classe I de la classification BCS ?
Question posée 3	L'exonération de l'étude de bioéquivalence pour les dosages 5 et 20 mg est-elle acceptable ?

Dossier (3)

Nom du dossier	ELETRIPTAN ZYDUS 20 mg, comprimé pelliculé ELETRIPTAN ZYDUS 40 mg, comprimé pelliculé
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 ZYDUS a déposé une demande d'AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :

ELETRIPTAN ZYDUS 20 mg, comprimé pelliculé

ELETRIPTAN ZYDUS 40 mg, comprimé pelliculé

Les spécialités proposées sont positionnées comme génériques des spécialités de référence

- RELPAX 20 mg, comprimé pelliculé,
- RELPAX 40 mg, comprimé pelliculé.

des laboratoires Pfizer Holding France.

Une étude de bioéquivalence à jeun à dose unique (40 mg) réalisée en 2013 est versée à l'appui de la demande.

Le schéma expérimental suivi est classique : cross over 2 bras randomisé.

Produit test :

Comprimés pelliculés Eletriptan Zydus 40 mg, issus du lot n° EMM740 dont la taille est de 50 000 comprimés (qui est la taille du lot industriel revendiquée).

Produit de référence :

Comprimés pelliculés RELPAX 40 mg, commercialisés par Pfizer en France (lot n° B10557030F).

Les résultats obtenus démontrent la bioéquivalence entre le produit test Eletriptan Zydus 40 mg, comprimé pelliculé et la référence RELPAX 40 mg, comprimé pelliculé.

Cependant le lot test de bioéquivalence est de 50 000 comprimés. Il ne correspond donc pas à la taille minimale exigée dans la note explicative sur la bioéquivalence, à savoir un lot test de 100 000 unités au minimum.

Question posée 1	Les données fournies dans le dossier (notamment le développement pharmaceutique et la validation du procédé), ainsi que les arguments du laboratoire sont-ils acceptables pour justifier une taille de lot de bioéquivalence de 50 000 comprimés seulement ?
-------------------------	--

Dossier (4)

	Nom du dossier	MONTELUKAST BGR & REF 5 mg, comprimé à croquer MONTELUKAST BGR & REF 10 mg, comprimé pelliculé
	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 BIOGARAN a déposé une demande d'AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :

- MONTELUKAST BGR 5 mg, comprimé à croquer ;
- MONTELUKAST REF 5 mg, comprimé à croquer
- MONTELUKAST BGR 10 mg, comprimé pelliculé
- MONTELUKAST REF 10 mg, comprimé pelliculé

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence SINGULAIR 5 mg, comprimé à croquer et SINGULAIR 10 mg, comprimé pelliculé des laboratoires MSD CHIBRET.

L'évaluation de ces dossiers a donné lieu à une Mesure d'Instruction (avril 2012 et octobre 2012) au plan pharmaceutique pour les motifs suivants:

- « *Le développement galénique reste insuffisant, car l'origine de la mauvaise mouillabilité n'est toujours pas étudiée.*

L'hypothèse que le laurilsulfate de sodium a été ajouté dans la formule pour compenser le défaut de mouillabilité doit être documentée.

En effet, si l'origine de ce défaut n'est pas identifiée, celui-ci risque de s'aggraver, le palliatif du surfactant devenant insuffisant. Dès lors, la qualité constante du produit ne serait plus assurée.

Précisément, la qualité de la substance active et notamment sa granulométrie sont des paramètres à étudier, car ils pourraient être à l'origine de la mauvaise mouillabilité, dans la mesure où celle-ci est proportionnelle à la taille des particules (les plus fines peuvent devenir hydrophobes).

Par ailleurs, il est avancé que le procédé de fabrication (compression directe) retenu est à l'origine d'un temps de désagrégation élevé. Or, si d'une façon générale, ce procédé accélère, en effet la désagrégation, ceci n'est pas observé dans le cas d'un principe actif difficilement mouillable.

Il découle de ce qui précède que l'ajout du laurilsulfate de sodium dans la formule a pu s'avérer nécessaire pour compenser la granulométrie inadéquate de la substance active et un procédé mal adapté à une mouillabilité défectueuse. Ces hypothèses doivent être discutées.

- *Le choix du procédé de fabrication (compression directe) n'est pas justifié de façon cohérente dans le dossier de demande d'AMM des spécialités MONTELUKAST BIOGARAN 5 mg, comprimé à croquer et MONTELUKAST BIOGARAN 5 mg, comprimé pelliculé. En effet, dans le premier dossier, il est justifié par la faible teneur en principe actif et dans le deuxième par sa dégradation.*
- *Le milieu de dissolution retenu (avec laurilsulfate de sodium) n'est pas discriminant, il ne permet pas de déceler des variations de dureté et de désagrégation.*
- *Les spécifications granulométriques de la substance active sont acceptées sauf si les études sur la mouillabilité les remettent en cause. »*

Dans sa réponse, le laboratoire argue que la substance active est non micronisée, qu'elle a des spécifications

granulométriques resserrées et ne reconnaît pas le problème de la mouillabilité.

Pour montrer que le milieu de dissolution est discriminant, le laboratoire compare des spécialités ayant des duretés différentes et des compositions différentes (avec ou sans laurilsulfate). Cette démonstration n'est pas convaincante. Enfin, le laboratoire explique que le choix du procédé de fabrication résulte des essais préliminaires de stabilité mais ne fournit aucune donnée.

Question posée 1	Le développement pharmaceutique est-il satisfaisant ? Apporte-t-il toutes les explications sur les caractéristiques de la substance active, le choix des composants et du procédé de fabrication ?
Question posée 2	Si non, cette insuffisance du développement pharmaceutique risque-t-elle d'affecter la constance de la qualité du produit d'une fabrication à l'autre ?

Dossier (5)

Nom du dossier	TRAVOPROST ALSTER PHARMA SERVICES 40 microgrammes/ml, collyre en solution
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 APS Alster Pharma service GmbH demande pour sa spécialité une AMM selon l'article 10(3) de la directive 2001/83/EC. La spécialité proposée est positionnée comme demande hybride, bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence TRAVATAN 40 microgrammes/ml, collyre en solution des laboratoires ALCON LABORATORIES Ltd.

Il s'agit d'un analogue de prostaglandine indiqué dans le traitement du glaucome à angle ouvert et de l'hypertension oculaire.

Le travoprost est une substance lipophile huileuse. Le travoprost est dilué dans un système ternaire : surfactif+co-surfactif+eau. Le mélange obtenu appelé « stock solution » sert de base pour la préparation du produit fini.

Le laboratoire présente le produit comme une solution et non comme une micro-émulsion ou une solution micellaire malgré le caractère très lipophile du principe actif.

Les études comparatives effectuées par rapport à la référence se résument au pH, densité et osmolalité. Aucune donnée n'est fournie sur les éventuelles micelles.

Question posée	La substance active, Travoprost, étant lipophile ne faudrait-il pas considérer la solution obtenue comme une solution micellaire ?
Question posée	Si oui, ne faudrait-il pas caractériser ces micelles et les comparer à celles de la référence ?

Dossier (6)

	Nom du dossier	NASEHALER 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale (Laboratoire International Drug Licensing)
	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 INTERNATIONAL DRUG LICENSING a déposé une demande d'AMM selon l'article 10.3 de la directive 2001/83/CE pour la spécialité NASEHALER 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale. Il s'agit d'une demande hybride-bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence NASONEX 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale des laboratoires MSD CHIBRET.

Aucune étude de bioéquivalence n'a été versée. Le laboratoire le justifie par un passage systémique faible (< 1%) et par les résultats du développement pharmaceutique.

Question posée	Le développement pharmaceutique est-il suffisant pour garantir la qualité du produit NASEHALER 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale ?
Question posée	Les études comparant NASEHALER 50 microgrammes/dose, suspension pour pulvérisation nasale par rapport à la référence sont-elles suffisantes et convaincantes pour démontrer la similarité entre les deux produits ?

Dossier (7)

	Nom du dossier	OLMESARTAN ZYDUS 10-20-40 mg, comprimé pelliculé/ZYDUS
	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 ZYDUS a déposé une demande d'AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :

- OLMESARTAN ZYDUS 10 mg, comprimé pelliculé ;
- OLMESARTAN ZYDUS 20 mg, comprimé pelliculé ;
- OLMESARTAN ZYDUS 40 mg, comprimé pelliculé ;

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence OLMETEC 10 mg, 20 mg, 40 mg comprimé pelliculé des laboratoires DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH.

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

Les 3 dosages sont homothétiques.

La substance active (Olmesartan Medexomil) fait référence à un ASMF. Le profil des impuretés est décrit. Toutefois, malgré la présence de 2 impuretés qui sont des halogénoalcanes, le laboratoire considère qu'il n'y a pas de risque génotoxique.

Le développement pharmaceutique se base essentiellement sur les profils de dissolution comparative et les résultats du contrôle entre la référence et le générique.

Une étude de bioéquivalence réalisée sur le dosage 40 mg est versée à l'appui de la demande :

- L'essai fourni a été réalisé en janvier 2013
- Le schéma expérimental suivi est classique : cross-over 2 bras randomisé.
- Dose unique administrée à jeun (40 mg).
- une période de wash-out de 7 jours entre les deux séquences de traitement.
- 32 volontaires sains ont été inclus et 31 ont fini l'étude.

La méthode analytique est validée et les ISR fournis. Les valeurs des intervalles de confiance des paramètres des 2 formulations se situent au sein de l'intervalle de référence 80-125%.

Aucune autre étude pour les autres dosages n'a été versée, la justification se limitant à l'homothétie des formules et à la similarité des dissolutions.

Question posée	Les impuretés 5-[4'-(bromo methyl)biphenyl-2-yl]-2-trityl-2H-tetrazol et 4-chloromethyl -5-methyl-1,3-dioxol-2-one étant des halogénoalcanes, une limite de teneur ne devrait-elle pas être fixée (ou au moins discutée) au regard de la guideline sur les impuretés potentiellement génotoxiques ?
Question posée	Les données fournies pour justifier l'absence d'étude de bioéquivalence pour les autres dosages (10-20mg) sont-elles suffisantes ?