

Numéro unique de document : GT202015031
Date document : 18/06/2015
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° 2015-03

Séance du 18 juin 2015

de 10h00 à 13h00 en salle 1 et de 14h00 à 18h00 en salle A012

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 GT202015-02 du 09 avril 2015	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Présentation du point de vue du Core Team du QWP sur une problématique de l'aripiprazole	Pour information
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	ARIPIPRAZOLE SUBSTIPHARM, comprimé	Pour discussion
3.2	ARIPIPRAZOLE MEDIPHA, comprimé et comprimé orodispersible	Pour discussion
3.3	NICOTINE GLAXOSMITHKLINE, gomme à mâcher	Pour discussion
3.4	LINEZOLIDE DEXO, comprimé pelliculé	Pour discussion
3.5	ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS, solution buvable	Pour discussion
3.6	CICLOPIROX OLAMINE NEITUM	Pour discussion
3.7	ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS, comprimé et comprimé orodispersible	Pour discussion
3.8	ARIPIPRAZOLE BIOGARAN, comprimé et comprimé orodispersible	Pour discussion
3.9	ARIPIPRAZOLE ARROW, comprimé	Pour discussion

3.10	VANCOMYCINE MEDIPHA SANTE poudre pour solution à dilué pour perfusion	Pour discussion
3.11	ERYTHROMYCINE HAREFIELD, poudre pour solution pour perfusion	Pour discussion
3.12	RUPATADINE INOPHARM, comprimé	Pour discussion
3.13	SERTRALINE ARROW, gélule	Pour discussion
3.14	MEROPENEM ARROW, poudre pour solution injectable/pour perfusion	Pour discussion
3.15	LACIDIPINE MEDIPHA SANTE, comprimé pelliculé	Pour discussion
...		
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1	<nom>	
4.2	<nom>	
5.	Tour de Table	

Dossier (1)

	Nom du dossier	Présentation du point de vue du Core Team du QWP sur une problématique de l'aripiprazole
	Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Dossier (2)

	Nom du dossier	ARIPIPRAZOLE SUBSTIPHARM 5 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE SUBSTIPHARM 10 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE SUBSTIPHARM 15 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 SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités ARIPIPRAZOLE SUBSTIPHARM 5 mg, comprimé, ARIPIPRAZOLE SUBSTIPHARM 10 mg, comprimé et ARIPIPRAZOLE SUBSTIPHARM 15 mg, comprimé.

Les spécialités de référence sont : ABILIFY 5 mg, comprimé, ABILIFY 10 mg, comprimé, ABILIFY 15 mg, comprimé des laboratoires OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE.

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

Au plan biopharmaceutique

Une étude de bioéquivalence a été versée : **Etude dose unique à jeun, dose de 10 mg**

Elle compare :

Test: Aripiprazole 10 mg comprimé, issu d'un lot de taille représentative.

Référence: Abilify 10 mg comprimé, commercialisé par Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., dont la composition est identique à celle de la référence française (AMM centralisée).

Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active.

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	Le choix du dosage 10 mg (qui n'est pas le dosage le plus élevé de la gamme) pour l'étude de bioéquivalence est-il acceptable?
Question posée 3	L'exonération de l'étude de bioéquivalence pour le dosage 15mg est-il acceptable?
Question posée 4	L'exonération de l'étude de bioéquivalence pour le dosage 5mg (non homothétique) est-il acceptable?

Dossier (3)

Nom du dossier	ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 5 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 10 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 15 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 30 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 10 mg, comprimé orodispersible ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 15 mg, comprimé orodispersible ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 30 mg, comprimé orodispersible MEDIPHA SANTE
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 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 :

- ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 5 mg, comprimé, ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 10 mg, comprimé, ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 15 mg, comprimé, ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 30 mg, comprimé
- ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 10 mg, comprimé orodispersible, ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 15 mg, comprimé orodispersible et ARIPIPRAZOLE MEDIPHA 30 mg, comprimé orodispersible.

Les spécialités de référence sont :

- ABILIFY 5 mg, comprimé, ABILIFY 10 mg, comprimé, ABILIFY 15 mg, comprimé, ABILIFY 30 mg, comprimé,
- ABILIFY 10 mg, comprimé orodispersible, ABILIFY 15 mg, comprimé orodispersible et ABILIFY 30 mg, comprimé orodispersible

des laboratoires OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE.

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

Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active.

Au plan biopharmaceutique (comprimé)

Une étude de bioéquivalence a été versée : **Etude dose unique à jeun, dose de 10 mg**

Elle compare :

Test Aripiprazole 10 mg tablets, issus d'un lot de taille représentative et fabriqués sur le site revendiqué.

Référence Abilify® 10 mg tablets, Marketed by: Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., IT (identique référence française : AMM Centralisée), Manufactured by: Bristol-Myers Squibb, Italy, Batch No: 3A79832, Expiry date: 06/2015

Une demande d'exonération pour les dosages 5mg, 15 mg et 30 mg est versée.

Au plan biopharmaceutique (comprimé orodispersible)

Une étude de bioéquivalence a été versée avec le dosage le plus faible : **Etude dose unique à jeun, dose de 10 mg**

Elle compare :

Test Aripiprazole 10 mg oro-dispersible tablets, issus d'un lot de taille representative et fabriqués sur le site revendiqué.

Référence Abilify® 10 mg oro-dispersible tablets, Manufactured by: Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd, IT (Identique référence française : AMM centralisée), Batch No: 1K67176, Expiry date: 06/2014

Une demande d'exonération pour les dosages 15 mg et 30 mg est versée.

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 bioéquivalence est-elle démontrée pour les dosages 10 mg ?
Question posée 3	La demande d'exonération pour les comprimés dosés à 5mg, 10 mg et 15 mg et les comprimés orodispersibles dosés à 15 mg et 30 mg est-elle acceptable ?

Dossier (4)

Nom du dossier	NIQUITIN MENTHE GLACIALE 2 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au sorbitol et au xylitol NIQUITIN MENTHE GLACIALE 4 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au sorbitol et au xylitol NICOTINE GLAXOSMITHKLINE SANTE GRAND PUBLIC 2 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au sorbitol et au xylitol NICOTINE GLAXOSMITHKLINE SANTE GRAND PUBLIC 4 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au sorbitol et au xylitol
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 GLAXOSMITHKLINE SANTE GRAND PUBLIQUE a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités :

NIQUITIN MENTHE GLACIALE 2 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au sorbitol et au xylitol

NIQUITIN MENTHE GLACIALE 4 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au sorbitol et au xylitol

NICOTINE GLAXOSMITHKLINE SANTE GRAND PUBLIC 2 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée

au sorbitol et au xylitol

NICOTINE GLAXOSMITHKLINE SANTE GRAND PUBLIC 4 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée

au sorbitol et au xylitol

Les spécialités de référence sont :

NICORETTE 2 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au sorbitol

NICORETTE 4 mg SANS SUCRE, gomme à mâcher médicamenteuse édulcorée au sorbitol

des laboratoires JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE France

Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à un CEP pour la substance active.

Au plan biopharmaceutique

Une étude de bioéquivalence a été versée : **Etude dose unique à jeun, 4 bras, dose de 2mg et 4 mg, test et référence**

Elle compare :

Test:

- 1) nicotine 2 mg gomme à mâcher, issu d'un lot de taille représentative.
- 2) nicotine 4 mg gomme à mâcher, issu d'un lot de taille représentative.

Référence:

- 1) nicorette 2 mg, gomme à mâcher commercialisé par Mac Neil au Royaume-Uni, dont la composition est **différente** de la référence française.
- 2) nicorette 4 mg, gomme à mâcher commercialisé par Mac Neil au Royaume-Uni, dont la composition est **identique** à la référence française.

Question posée 1	La référence anglaise utilisée dans l'essai de bioéquivalence pour le dosage 2 mg et la référence française sont-elles similaires ?
Question posée 2	L'analyse statistique de l'étude de bioéquivalence est-elle satisfaisante ?
Question posée 3	La bioéquivalence est-elle démontrée pour les 2 dosages ?

Dossier (5)

	Nom du dossier	LINEZOLIDE DEXO 600 mg, comprimé pelliculé LABORATOIRES DEXO
	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 DEXO ont déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité LINEZOLIDE DEXO 600 mg, comprimé pelliculé.

La spécialité de référence est ZYVOXID 600 mg, comprimé pelliculé (PFIZER HOLDING France).

Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active

La substance active présente un polymorphisme : formes I, II et III.

La substance active de la spécialité de référence correspond à la forme II, la forme la plus stable.

Le laboratoire a choisi la forme III (la forme II est protégée par un brevet).

Au plan biopharmaceutique

Une étude de bioéquivalence réalisée en dose unique à jeun sur le dosage 600 mg a été versée.

Elle compare :

Test : Linezolid 600 mg fabriqué par le site de fabrication du produit fini revendiqué, de taille représentative.

Référence : Zyvoxid 600 mg, Pharmacia GmbH. Lot n°31PKH dont la formule est identique à la référence française.

Toutefois, compte tenu de l'ancienneté de l'étude, de l'absence de recherche de l'effet matrice et de la non réalisation des ISR, un argumentaire est également apporté pour une demande d'exonération d'étude de bioéquivalence selon la classification BCS, le linézolide étant considéré par le laboratoire comme appartenant à la classe I.

Question posée 1	Les caractéristiques de la forme polymorphique III choisie par rapport à la forme polymorphique II de la référence sont-elles bien étudiées (notamment en termes de dissolution et de stabilité) ?
Question posée 2	La stabilité du produit fini (notamment les formes polymorphiques) est-elle démontrée ?
Question posée 3	La demande d'exonération de l'étude de bioéquivalence basée sur l'appartenance du linézolide à la classe BCS I est-elle acceptable ?

Dossier (6)

	Nom du dossier	ARIPIRAZOLE PHARMAKI GENERICS 1 mg/mL, 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 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 ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 1 mg/mL, solution buvable.

La spécialité de référence est ABILIFY 1 mg/mL, solution buvable des laboratoires OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE.

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

Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active.

Au plan biopharmaceutique

Compte-tenu de la forme pharmaceutique, le laboratoire ne verse pas d'études de bioéquivalence.

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

Dossier (7)

Nom du dossier	CICLOPIROX OLAMINE NEITUM 1,5 %, shampooing Demandeur : ALEPT Futur exploitant : NEITUM
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 ALEPT a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10(1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité CICLOPIROX OLAMINE NEITUM 1,5 %, shampooing.

Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence SEBIPROX 1,5 %, shampooing des laboratoires STIEFEL LABORATORIES (IRELAND) LTD.

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

Les formules qualitatives et quantitatives de la spécialité générique et de la spécialité de référence sont similaires. Il n'y a pas d'étude ex vivo du passage à travers la peau pour le générique comparé à la référence. Toutefois, le laboratoire verse une étude comparative par rapport à la référence portant sur l'activité antifongique et antibactérienne.

Par ailleurs, le laboratoire fournit une étude du pouvoir conservateur du produit selon la Ph. Eur (5.1.3) et propose une durée de conservation de 2 ans sans précautions particulières de conservation et 8 semaines après première ouverture.

Question posée 1	Le pouvoir conservateur du produit selon Ph. Eur. 5.1.3 est-il démontré ?
Question posée 2	La durée de conservation proposée de 2 ans sans précaution particulière de conservation et 8 semaines après première ouverture est-elle acceptable ?
Question posée 3	Les activités antifongique et antibactérienne du générique sont-elles similaires à celles de la référence ?
Question posée 4	Compte tenu de la forme pharmaceutique (shampooing), l'absence d'étude comparative de perméation cutanée entre le générique et la référence est-elle acceptable ?
Question posée 5	La preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence est-elle apportée ?

Dossier (8)

Nom du dossier	ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 5 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 10 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 15 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 30 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 10 mg, comprimé orodispersible ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 15 mg, comprimé orodispersible ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 15 mg, comprimé orodispersible
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 en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 5 mg, comprimé, ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 10 mg, comprimé, ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 15 mg, comprimé et ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 30 mg, comprimé.

Les spécialités de référence sont : ABILIFY 5 mg, comprimé, ABILIFY 10 mg, comprimé, ABILIFY 15 mg, comprimé et ABILIFY 30 mg, comprimé des laboratoires OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE.

Le laboratoire PHARMAKI GENERICS a déposé également une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 10 mg, comprimé orodispersible, et ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 15 mg, comprimé orodispersible et ARIPIPRAZOLE PHARMAKI GENERICS 30 mg, comprimé orodispersible.

Les spécialités de référence sont : ABILIFY 10 mg, comprimé orodispersible, ABILIFY 15 mg, comprimé orodispersible et ABILIFY 30 mg, comprimé orodispersible des laboratoires OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE.

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

Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active.

Au plan biopharmaceutique

Pour le comprimé :

Une étude de bioéquivalence a été versée : **Etude dose unique à jeun, dose de 10 mg**

Elle compare :

Test: Aripiprazole 10 mg comprimé, fabriqué à Malte issu d'un lot représentatif.

Référence: Abilify 10 mg comprimé, commercialisé par Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., dont la composition est identique à celle de la référence française (AMM centralisée).

Pour le comprimé orodispersible :

Deux études de bioéquivalence ont été versées :

1. Etude dose unique à jeun, dose de 10 mg avec prise d'eau

Elle compare :

Test : Aripiprazole 10 mg oro-dispersible comprimé, fabriqué à Malte, issu d'un lot représentatif.

Référence: Abilify 10 mg oro-dispersible comprimé, commercialisé par Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. UK, dont la composition est identique à celle de la référence française (AMM centralisée).

2. Etude dose unique à jeun, dose de 10 mg sans prise d'eau

Elle compare :

Test : Aripiprazole 10 mg oro-dispersible comprimé, fabriqué à Malte, issu d'un lot représentatif.

Référence: Abilify 10 mg oro-dispersible comprimé, commercialisé par Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. UK, dont la composition est identique à celle de la référence française (AMM centralisée).

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	Les effets significatifs révélés par l'analyse de variance peuvent-ils modifier les conclusions de la bioéquivalence ?
Question posée 3	L'exonération de l'étude de bioéquivalence pour les comprimés dosés à 5 mg, 15 mg et 30 mg et les comprimés orodispersibles dosés à 15 mg et 30 mg est-elle acceptable ?

Dossier (9)

Nom du dossier	ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 5 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 10 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 15 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 10 mg, comprimé orodispersible ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 15 mg, comprimé orodispersible
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 en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités :

- ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 5 mg, comprimé, ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 10 mg, comprimé et ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 15 mg, comprimé.
- ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 10 mg, comprimé orodispersible et ARIPIPRAZOLE BIOGARAN 15 mg, comprimé orodispersible.

Les spécialités de référence sont :

- ABILIFY 5 mg, comprimé, ABILIFY 10 mg, comprimé et ABILIFY 15 mg, comprimé.
- ABILIFY 10 mg, comprimé orodispersible et ABILIFY 15 mg, comprimé orodispersible.

des laboratoires OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE.

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

Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active.

Au plan biopharmaceutique

Deux études de bioéquivalence ont été versées :

1. Etude dose unique à jeun, dose de 15 mg pour la forme comprimé

Elle compare :

Test : Aripiprazole Biogaran 15 mg, comprimé, fabriqué en Hongrie, issu d'un lot de taille représentative.

Référence: Abilify 15 mg comprimé, commercialisé par Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. UK, dont la composition est identique à celle de la référence française.

Le laboratoire demande l'exonération de l'étude de bioéquivalence pour les 2 autres dosages (5 mg et 10 mg).

2. Etude dose unique à jeun, dose de 15 mg pour la forme comprimé orodispersible

Elle compare :

Test : Aripiprazole 15 mg oro-dispersible comprimé, fabriqué en Hongrie, issu d'un lot de taille représentative.

Référence: Abilify 15 mg oro-dispersible comprimé, commercialisé par Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. UK, dont la composition est identique à celle de la référence française.

Le laboratoire demande l'exonération de l'étude de bioéquivalence pour le dosage 10 mg.

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	L'absence de validation du procédé de fabrication sur des lots de taille industrielle est-elle acceptable ?
Question posée 3	L'exonération de la bioéquivalence pour les comprimés dosés à 5 mg et 10 mg et les comprimés orodispersibles dosés à 10 mg est-elle acceptable ?

Dossier (10)

Nom du dossier	ARIPIPRAZOLE ARROW 5 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE ARROW 10 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE ARROW 15 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 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 ARIPIPRAZOLE ARROW 5 mg, comprimé, ARIPIPRAZOLE ARROW 10 mg, comprimé et ARIPIPRAZOLE ARROW 15 mg, comprimé.

Les spécialités de référence sont : ABILIFY 5 mg, comprimé, ABILIFY 10 mg, comprimé et ABILIFY 15 mg, comprimé des laboratoires OTSUKA PHARMACEUTICAL EUROPE.

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

Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active.

Au plan biopharmaceutique

Deux études de bioéquivalence ont été versées :

Etude dose unique à jeun, dose de 5 mg

Elle compare :

Test Aripiprazole 5 mg tablets, issu d'un lot de taille représentative

Référence Abilify® 5 mg tablets, Marketed by: Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., UK (= France : AMM Centralisée), Manufactured by: Bristol-Myers Squibb, Italy, Batch No: 9G51825

Etude dose unique à jeun, dose de 10 mg

Elle compare :

Test Aripiprazole 10 mg tablets, issu d'un lot de taille représentative

Référence Abilify (Aripiprazole) 10 mg tablets, Marketed by: Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd., UK (= France : AMM Centralisée), Manufactured by: Bristol-Myers Squibb, Italy, Batch No: 9G54923, Expiry date: 04/2012

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 bioéquivalence est-elle démontrée pour les dosages à 5 mg et 10 mg ?
Question posée 3	L'exonération de l'étude de bioéquivalence pour le dosage à 15 mg est-elle acceptable ?

Dossier (11)

Nom du dossier	VANCOMYCINE MEDIPHA SANTE 500mg et 1000mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion MEDIPHA SANTE
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 Medipha Santé demande pour ses spécialités une AMM en procédure nationale selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/EC. Les spécialités proposées sont positionnées comme génériques des spécialités de référence Vancocine 500 mg et 1 g poudre pour solution injectable 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.

La procédure CEP est utilisée pour la substance active. Toutefois, il est noté des discordances entre les exigences du CEP et les spécifications du demandeur d'AMM.

Concernant le produit fini, les spécifications du demandeur d'AMM sont basées sur les monographies de l'USP et de la BP pour la Vancomycine injectable.

Ce dossier a été discuté lors du GTE du 03 octobre 2013.

Résumé des débats du GTE du 03 octobre 2013 :

Un évaluateur ANSM rappelle que l'agence a exigé les spécifications suivantes pour tous les produits finis contenant la vancomycine B :

- limites en Vancomycine B : 93% à libération et 90% à préremption
- limites en impuretés totales : 7% à libération et 10% à préremption

Ces spécifications qui prennent en compte la spécificité de cette substance active obtenue par fermentation et de composition complexe servent à avoir une qualité homogène assurant un même profil d'efficacité et de sécurité entre l'ensemble des produits concernés.

Il est fait un résumé des problématiques du dossier :

- concernant la substance active, les spécifications retenues par le demandeur sont celles de la monographie de la Pharmacopée Européenne or les spécifications fixées dans le CEP sont plus strictes. De plus, la substance active de référence choisie étant celle de l'USP dont le dosage est exprimé différemment de celle de la Pharmacopée européenne, il n'y a aucune corrélation possible.

- concernant le produit fini, les spécifications proposées par la firme ne sont pas en accord avec les exigences de l'ANSM.

Questions posées au GTE du 03 octobre 2013 :

1. Les spécifications du produit fini proposées par Médipha Santé sont-elles acceptables ?

Réponse du GTE : Compte tenu des spécifications exigées par l'ANSM pour les médicaments contenant de la vancomycine, le groupe de travail juge à l'unanimité que les spécifications proposées par le laboratoire ne sont pas acceptables.

2. La durée de conservation du produit fini proposée par Médipha Santé est-elle acceptable ?

Réponse du GTE : A l'unanimité, le groupe de travail juge que l'on ne peut pas statuer sur la durée de conservation proposée par la firme. D'une part, les spécifications proposées par la firme ne sont pas acceptables, d'autre part, le nombre de lots (pilotes ou de taille industrielle) suivis en conditions accélérées est insuffisant.

Le laboratoire a déposé un dossier de réponse.

Question posée 1	Les spécifications du produit fini proposées par Médipha Santé sont-elles maintenant acceptables ?
Question posée 2	La durée de conservation du produit fini proposée par Médipha Santé est-elle maintenant acceptable ?

Dossier (12)

Nom du dossier	ERYTHROMYCINE HAREFIELD 1 g, poudre pour solution 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

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active stérile (érythromycine lactobionate).

La préparation de l'acide lactobionique se fait sur un site situé en Italie. La préparation de la solution d'érythromycine lactobionate, sa stérilisation et sa lyophilisation se font sur un autre site italien de substance active.

La fabrication du produit fini se fait par répartition aseptique sur un site italien.

Question posée 1	Sur la base de la partie ouverte de l'ASMF, la preuve de la qualité de la substance active est-elle apportée ?
Question posée 2	Le procédé de fabrication du produit fini (substance active stérile et répartition aseptique) est-il maîtrisé ?
Question posée 3	La similarité entre le générique et la référence est-elle démontrée ?

Dossier (13)

	Nom du dossier	RUPATADINE INOPHARM 10 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 INOPHARMA Limited a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité RUPATADINE INOPHARM 10 mg, comprimé.

La spécialité de référence est WYSTAMM 10 mg, comprimé (Lab. J URIACH & CIA SA).

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

Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active (fumarate de rupatadine).

Au plan biopharmaceutique

A l'appui de la demande, une étude de bioéquivalence a été réalisée en dose unique à jeun.

Elle compare :

Test: Rupatadine 10 mg comprimé, dont le lot test est de taille industrielle.

Référence : WYSTAMM 10 mg tablets, commercialisé par J URIACH & CIA SA en France.

Question posée	La qualité du produit fini (comparée à celle de la référence) est-elle démontrée ?
-----------------------	------------------------------------------------------------------------------------

Dossier (14)

	Nom du dossier	SERTRALINE ARROW LAB 25 mg, gélule SERTRALINE ARROW LAB 50 mg, gélule
	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 ARROW GENERIQUE 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

Il s'agit d'une demande générique des spécialités ZOLOFT 25 mg, gélule et ZOLOFT 50 mg, gélule des laboratoires PFIZER HOLDING France.

Les dosages sont homothétiques.

Le dossier fait référence à un CEP pour la substance active, le chlorhydrate de sertraline, fabriquée par un site en Inde.

La substance active a un polymorphisme, celui utilisé est le polymorphe I.

A l'appui de la demande, une étude de bioéquivalence a été réalisée en dose unique à jeun, dose de 50 mg. Elle compare :

Test: Sertraline 50 mg gélule, dont la taille de lot est inférieure à 100 000 gélules.

Référence : ZOLOFT 50 mg, gélule, du laboratoire PFIZER en France.

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.

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

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.

Question posée 1	Le développement pharmaceutique est-il suffisant, notamment sur le choix de la forme polymorphique et la discriminance de l'essai de dissolution ?
Question posée 2	La validation du procédé de fabrication est-elle satisfaisante ?
Question posée 3	La taille du lot de bioéquivalence est-elle acceptable ?
Question posée 4	L'absence d'ISR est-elle correctement justifiée ?
Question posée 5	La stabilité des échantillons plasmatiques conservés à -70°C est-elle bien démontrée ?
Question posée 6	Peut-on conclure à la bioéquivalence entre les deux spécialités dosées à 50 mg ?
Question posée 7	Sous réserve d'acceptabilité de l'étude à 50 mg, la demande d'exonération de l'étude de bioéquivalence pour le dosage 25 mg est-elle acceptable ?

Dossier (15)

Nom du dossier	MEROPENEM ARROW LAB 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion MEROPENEM ARROW LAB 1 g, poudre pour solution injectable/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

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.

Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active stérile (meropenem trihydrate stérile).

La fabrication de la substance active stérile et la fabrication du produit fini se font sur un même site en Inde.

Question posée 1	La similarité entre le générique et la référence est-elle démontrée ?
Question posée 2	Le procédé de fabrication du produit fini (substance active stérile, mélange avec l'excipient et répartition aseptique) est-il maîtrisé ?

Question posée 3

La durée de conservation proposée pour la solution après reconstitution de la poudre dans l'eau (à une concentration de 50mg/ml), pour une utilisation en injection IV, est-elle être acceptable ?

Dossier (16)

	Nom du dossier	LACIDIPINE MEDIPHA 2 mg, comprimé pelliculé LACIDIPINE MEDIPHA 4 mg, comprimé pelliculé sécable
	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 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 LACIDIPINE MEDIPHA SANTE 2 mg, comprimé pelliculé et LACIDIPINE MEDIPHA SANTE 4 mg, comprimé pelliculé sécable

il s'agit d'une demande générique des spécialités CALDINE 2 mg, comprimé pelliculé et CALDINE 4 mg, comprimé pelliculé sécable des laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE.

Ce dossier fait partie des premières soumissions de générique à base de lacidipine

Au plan pharmaceutique

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF) pour la substance active.

Le laboratoire développe deux dosages parfaitement homothétiques.

Au plan biopharmaceutique

Une étude de bioéquivalence comparant le dosage 4 mg à celui de la référence a été versée. Cette étude conduite sur 90 volontaires sains conclut à la bioéquivalence des deux formulations. Le laboratoire justifie l'absence d'étude avec le dosage 2 mg.

Question posée 1

Sur la base de la partie ouverte de l'ASMF, la qualité de la substance active est-elle démontrée ?