

Numéro unique de document : GT202014051
Date document : 04/09/2014
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° 2014-05

Séance du 04 septembre 2014 de 14h00 à 18h00 en salle A014

Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	CR du GT202014-04 du 10 juillet 2014	Pour adoption
1.3	Nouveau Règlement intérieur des groupes de travail	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	<nom>	
2.2	<nom>	
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	ERYTHROMYCINE MEDIPHA SANTE	Pour discussion
3.2	CEFEPIME DEXTREG	Pour discussion
3.3	NEFOPAM MEDISOL 20mg/2ml,	Pour discussion
3.4	CHOLECALCIFEROL NEITUM	Pour discussion
3.5	CHOLECALCIFEROL MG PHARMA	Pour discussion
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1	<nom>	
4.2	<nom>	
5.	Tour de Table	

Dossier (1)

Nom du dossier	ERYTHROMYCINE MEDIPHA SANTE 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion ERYTHROMYCINE MEDIPHA SANTE 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion MEDIPHA SANTE (FR)
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 ERYTHROMYCINE MEDIPHA SANTE 500 mg et ERYTHROMYCINE MEDIPHA SANTE 1 g. Ces spécialités se présentent sous forme de poudre pour solution à *diluer* pour perfusion. Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence ERYTHROCINE 0,5 g, lyophilisat pour usage parentéral (IV) et ERYTHROCINE 1 g I.V., lyophilisat pour préparation injectable des laboratoires AMDIPHARM LTD.

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

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

L'Erythromycine base est obtenue par fermentation à partir de *Streptomyces erythreus* sur un site italien. Elle sert comme matière de départ pour la fabrication du lactobionate d'érythromycine stérile sur un autre site italien.

L'obtention du produit fini se fait par répartition aseptique de la poudre stérile sur un site en France.

Question posée 1	La qualité de la substance active stérile est-elle démontrée ?
Question posée 2	Le procédé de fabrication du produit fini est-il bien maîtrisé ?
Question posée 3	La preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence est-elle apportée ?

Dossier (2)

Nom du dossier	CEFEPIME DEXTREG 1 g, poudre pour solution injectable (IM/IV) CEFEPIME DEXTREG 2 g, poudre pour solution injectable (IV)
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 selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour 2 spécialités CEFEPIME 1g et 2g se présentant sous la forme poudre pour solution injectable.

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence AXEPIM 1g et AXEPIM 2g, poudre pour usage parentéral des laboratoires BRISTOL – MYERS SQUIBB.

Le dossier fait référence à un certificat de la Pharmacopée Européenne (CEP) pour la substance active, le dichlorhydrate de céfépime monohydraté stérile fabriqué sur un site en Inde. La méthode de stérilisation est une filtration stérilisante. Il est noté dans le CEP que celle-ci a été évaluée et approuvée par l'EDQM.

Le dichlorhydrate de céfépime monohydraté stérile est ensuite mélangé avec de l'arginine stérile sur ce même site pour obtenir un produit intermédiaire stérile.

Ce site est couvert par un certificat BPF émanant des autorités anglaises (inspection du 22/06/2011).

L'obtention du produit fini se fait par répartition aseptique du mélange intermédiaire stérile sur un autre site en Inde couvert également par un certificat BPF émanant des autorités anglaises (inspection du 22/04/2011).

Le demandeur propose de remplir les flacons à 106% de la valeur nominale pour garantir la conformité de la dose prélevée.

Des certificats d'analyse du générique (2CA) et de la spécialité de référence (1CA) sont versés en développement galénique pour chacun des dosages revendiqués.

La durée de conservation du mélange intermédiaire stérile est fixée à 36 mois par le fabricant.

Question posée 1	Le surdosage (sur-remplissage) en poudre dans les flacons à 106 % de la valeur nominale est-il acceptable ?
Question posée 2	La preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence est-elle apportée ?
Question posée 3	La durée de stabilité de 36 mois du mélange intermédiaire stérile est-elle acceptable ?

Dossier (3)

Nom du dossier	NEFOPAM MEDISOL 20mg/2ml, 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 MEDISOL a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité **NEFOPAM MEDISOL 20 mg/2ml, solution injectable**.

Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence ACUPAN, solution injectable des laboratoires BIOCDEX.

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

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

Le produit fini est fabriqué sur un site en France. Il fait l'objet d'une stérilisation terminale.

Des certificats d'analyse du générique (3CA) et de la spécialité de référence (1CA) sont versés en développement galénique.

Question posée 1	La qualité de la substance active (notamment au niveau des impuretés) est-elle apportée ?
Question posée 2	La preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence est-elle apportée ?

Dossier (4)

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

Présentation de la problématique

La société ALEPT a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour la spécialité CHOLECALCIFEROL NEITUM 100 000 UI, solution buvable en ampoule. Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence UVEDOSE 100 000 UI, solution buvable en ampoule des laboratoires CRINEX.

La spécialité CHOLECALCIFEROL NEITUM se présente sous la forme d'une ampoule de 2 ml contenant 2,5 mg de cholecalciférol,

La formulation du générique est différente de celle de la référence :

Générique : Huile d'olive raffinée

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

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.

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

1. Une comparaison des paramètres pharmaco-techniques (densité, couleur, odeur par exemple..) des produits finis (référence versus générique) est à fournir.
2. La comparaison des formes pharmaceutiques après dilution et au moment de l'administration accompagnée d'une comparaison des propriétés pharmacotechniques de ces formes est à présenter pour justifier l'absence d'étude de bioéquivalence : formation d'une émulsion, la taille des gouttelettes etc ...Des résultats

expérimentaux et une discussion devraient être présentés sur cet aspect biopharmaceutique. Il faut 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.

3. De plus, le produit peut être utilisé pur, dilué dans de l'eau ou dans du lait. Des essais de reconstitution doivent être réalisés avec des comparaisons physico-chimiques avec la référence.

Le laboratoire a répondu à ces questions :

1. Une comparaison de certains paramètres (densité, couleur, odeur, aspect, goût..) a été effectuée. Des différences entre générique et référence ont été notées.
2. Une étude comparative in vitro de mesure de l'absorption de la Vit D3 à travers de cellules intestinales après une phase initiale de digestion a été réalisée :
Etude faite avec produit pur, avec de l'eau, du lait et repas complet.
Simulation des phases stomacale et duodénale.
Limite du modèle : durée insuffisante pour observer une hydrolyse totale des tri-glycérides dans la phase de digestion intestinale. Donc la VitD3 risque de rester dans la phase non hydrolysée au lieu de passer dans les micelles.
3 paramètres ont été étudiés : bioaccessibilité, absorption intestinale et biodisponibilité.
3. Les essais de reconstitution ont été réalisés ainsi que des comparaisons physico-chimiques avec la référence :
Dilution dans ½ verre eau, agitation avec cuillère.
Dilution dans biberon, avec lait chaud.
Comparaison de : aspect, couleur, odeur, goût
Toutefois, pas d'étude de la taille des gouttelettes huileuses, pas de commentaire sur la forme pharmaceutique après reconstitution.

Question posée 1	Le modèle in vitro choisi est-il pertinent et adapté pour comparer l'absorption et la biodisponibilité de la vitamine D3 entre les 2 formulations ?
Question posée 2	Si oui, les résultats de cette étude permettent-ils de conclure à une équivalence des paramètres étudiés entre les 2 formulations dans toutes les conditions d'utilisation ?
Question posée 3	L'ensemble des éléments versés par le laboratoire permettent-ils de conclure à la similarité entre le générique et la spécialité de référence ?

Dossier (5)

Nom du dossier	CHOLECALCIFEROL MG PHARMA 100 000 UI, solution buvable en ampoule MG PHARMA
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 MG PHARMA a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour la spécialité CHOLECALCIFEROL MG PHARMA 100 000 UI, solution buvable en ampoule. Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence UVEDOSE 100 000 UI, solution buvable en ampoule des laboratoires CRINEX.

La spécialité CHOLECALCIFEROL MG PHARMA se présente sous la forme d'une ampoule de 2 ml contenant 2,5 mg de cholecalciférol,

La formulation du générique est similaire à celle de la référence :

Générique :Butylhydroxytoluène, saccharine, acide sorbique, arôme naturel de citron, macroglglycérides oléiques.

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.

Suite à l'évaluation initiale du dossier, la question suivante a été posée :

La comparaison des formes pharmaceutiques après dilution et au moment de l'administration accompagnée d'une comparaison des propriétés pharmacotechniques de ces formes sont à présenter pour justifier l'absence d'étude de bioéquivalence : formation d'une émulsion, la taille des gouttelettes etc... Des résultats expérimentaux et une discussion devaient être présentés sur cet aspect biopharmaceutique.

Le laboratoire a répondu à la question :

Les formes pharmaceutiques après dilution dans l'eau ou le lait ont été comparées entre le produit développé et la référence (photos en microscopie optique, pH, taille granulométrique, taille des globules, taille des gouttelettes 10 min après dilution.....). Le laboratoire conclut que le médicament est une solution et que la forme du médicament au moment de son administration par voie orale après dilution (émulsion très fine) est identique pour le produit développé et le produit de référence.

Question posée 1

L'ensemble des éléments versés par le laboratoire permettent-ils de conclure à la similarité entre le générique et la spécialité de référence ?