

Numero unique de document : GT202015021
Date document : 09/04/2015
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° 2015-02

Séance du 09 avril 2015 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 GT202015-01 du 05 février 2015	Pour adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	<nom>	
2.2	<nom>	
...		
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	THIOPENTAL MEDIPHA SANTE	Pour discussion
3.2	DULOXETINE ZYDUS	Pour discussion
3.3	DULOXETINE INVENT FARMA	Pour discussion
3.4	DULOXETINE DEXTREG	Pour discussion
3.5	ESCITALOPRAM AUTHOU	Pour discussion
3.6	CICLOPIROX OLAMINE NEITUM	Pour discussion
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1	<nom>	
4.2	<nom>	
...		
5.	Tour de Table	

Dossier 1

Nom du dossier	THIOPENTAL MEDIPHA SANTE 500 mg, poudre pour solution injectable NL 43687 THIOPENTAL MEDIPHA SANTE 1 g, poudre pour solution injectable NL 43688 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

Fin mars 2010, l'Afssaps est informée par HOSPIRA FRANCE de difficultés d'approvisionnement en PENTOTHAL 500 mg et 1g, poudre pour solution injectable, seules spécialités contenant du thiopental commercialisées en France (difficultés rencontrées sur l'unique site mondial de fabrication). En janvier 2011, l'Afssaps est informée par HOSPIRA FRANCE de la décision de leur maison-mère HOSPIRA Inc (US) de ne pas reprendre la production de PENTOTHAL au niveau mondial et ce, compte tenu de son utilisation par les autorités pénitentiaires américaines dans l'application de la peine capitale.

Afin d'éviter une indisponibilité totale en France de médicament contenant du thiopental, plusieurs contacts ont été pris avec différents laboratoires afin d'être en mesure de mettre à disposition une spécialité composée de thiopental bénéficiant d'une AMM dans un autre état membre et ce, dans l'attente de l'autorisation d'une autre spécialité de thiopental par le biais d'une procédure nationale ou européenne.

Des autorisations d'importations ou de mise à disposition dérogatoire sont délivrées depuis juillet 2011 pour les spécialités THIOPENTAL ROTEXMEDICA 0,5 g et 1 g, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung et THIOPENTAL INRESA 0,5 g et 1 g, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, bénéficiant d'AMM en Allemagne. Ces spécialités sont fabriquées par Panpharma selon un même dossier pharmaceutique.

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 2 spécialités THIOPENTAL 500 mg et THIOPENTAL 1 g se présentant sous la forme de poudre pour solution injectable.

Il s'agit d'une demande eurogénérique des spécialités de référence allemandes TRAPANAL 500 mg et THIOPENTAL INRESA 1 g, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung des laboratoires INRESA. Ces spécialités bénéficient d'AMM en Allemagne, sont commercialisées en Allemagne et importées en France depuis juillet 2011.

Ce dossier fait partie des premières soumissions de génériques à base de thiopental sodique et de carbonate de sodium sous forme injectable.

Deux producteurs sont revendiqués pour la fabrication de la substance active stérile :

- un site italien fabrique le mélange final stérile (thiopental acide et carbonate de sodium stérile) à partir de la synthèse du produit intermédiaire non stérile (thiopental acide) sur un site en Allemagne ou un site à Taiwan.
- un autre site italien fabrique le mélange final stérile (thiopental acide et carbonate de sodium stérile) à partir de la synthèse du produit intermédiaire non stérile (thiopental acide) sur deux sites français.

L'obtention du produit fini se fait par répartition aseptique de la poudre stérile au niveau d'un site en France.
Le produit fini contient du thiopental sodique stérile et du carbonate de sodium stérile (aucun autre excipient).

Question posée 1	La qualité de la substance active stérile est-elle démontrée pour chacun des producteurs revendiqués ?
Question posée 2	La preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence est-elle apportée ?
Question posée 3	Le procédé de fabrication du produit fini (substance active stérile et répartition aseptique) est-il bien maîtrisé ?
Question posée 4	L'absence d'étude de compatibilité pour le bouchon bromobutyle retenu est-elle acceptable ?

Dossier 2

Nom du dossier	DULOXETINE ZYDUS 30 mg, gélule gastro-résistante DULOXETINE ZYDUS 60 mg, gélule gastro-résistante ZYDUS FRANCE
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 FRANCE a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10(1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités DULOXETINE ZYDUS 30 mg et 60 mg se présentant sous la forme de gélules gastro-résistantes.

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence CYMBALTA 30 mg, gélule gastro-résistante et CYMBALTA 60 mg, gélule gastro-résistante des laboratoires ELI LILLY NEDERLAND BV.

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

Les deux spécialités DULOXETINE ZYDUS 30 mg et 60 mg se présentent sous forme de gélule contenant des pellets « gastro-résistants ». les mêmes pellets sont utilisés pour les 2 dosages, seul le poids total diffère. En conséquence, les 2 formulations sont considérées comme homothétiques.

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

Le produit fini est fabriqué sur un site en Inde.

Au plan biopharmaceutique, deux études de bioéquivalence par rapport à CYMBALTA sont versées à l'appui de la demande :

- 1) étude en dose unique (60 mg) à jeun
- 2) étude en dose unique (60 mg) au cours d'un repas

De nombreuses sorties d'étude ont été signalées pour cause de vomissements.

Aucune étude de bioéquivalence n'a été réalisée à la dose 30 mg. Le laboratoire n'a pas fourni d'argumentaire pour extrapoler les résultats des études avec la formulation dosée à 60 mg à la formulation dosée à 30 mg.

Au plan pharmaceutique, les profils de dissolution présentés sont différents de ceux de la référence mais la similarité de la dissolution est démontrée entre les 2 dosages de DULOXETINE ZYDUS.

Question posée 1	La preuve de la qualité de la substance active est-elle apportée ?
Question posée 2	Le développement pharmaceutique est-il suffisant pour garantir la qualité pharmaceutique du produit ?
Question posée 3	La bioéquivalence est-elle démontrée entre les 2 spécialités dosées à 60 mg ?
Question posée 4	Les conditions d'extrapolation des résultats des études réalisées sur le dosage 60 mg au dosage 30 mg sont-elles toutes réunies ?

Dossier 3

Nom du dossier	DULOXETINE INVENT FARMA 30 mg, gélule gastro-résistante DULOXETINE INVENT FARMA 60 mg, gélule gastro-résistante INVENT FARMA, SL
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 INVENT FARMA a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités DULOXETINE INVENT FARMA 30 mg et 60 mg se présentant sous la forme de gélules gastro-résistantes.

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence CYMBALTA 30 mg, gélule gastro-résistante et CYMBALTA 60 mg, gélule gastro-résistante des laboratoires ELI LILLY NEDERLAND BV.

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

Les deux spécialités DULOXETINE INVENT FARMA 30 mg et 60 mg se présentent sous forme de gélules contenant des pellets gastro-résistants. En conséquence, les 2 formulations sont considérées comme homothétiques.

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

Concernant le produit fini, les pellets sont fabriqués sur un site en Inde et les gélules sont remplies sur un site en Espagne.

Au plan biopharmaceutique, deux études de bioéquivalence par rapport à CYMBALTA sont versées à l'appui de la demande :

- 1) étude en dose unique (60 mg) à jeun
- 2) étude en dose unique (60 mg) au cours d'un repas

De nombreuses sorties d'étude sont observées pour cause de vomissements et diarrhées. Aucune interprétation statistique des résultats de l'AUC_{0-∞} n'est fournie.

Aucune étude de bioéquivalence n'a été réalisée à la dose 30 mg. Le laboratoire n'a pas fourni d'argumentaire pour extrapoler les résultats des études avec la formulation dosée à 60 mg à la formulation dosée à 30 mg. Les études de dissolution comparative sur les dosages 60 mg montrent un facteur de similarité de 50. Aucune donnée n'est fournie sur les dosages 30 mg ni entre les 2 dosages de la gamme Duloxétine Invent Pharma.

Question posée 1	La preuve de la qualité de la substance active est-elle apportée ?
Question posée 2	Le développement pharmaceutique est-il suffisant pour garantir la qualité pharmaceutique du produit ?
Question posée 3	La bioéquivalence est-elle démontrée entre les deux spécialités dosées à 60 mg ?
Question posée 4	Les conditions d'extrapolation des résultats des études réalisées sur le dosage 60 mg au dosage 30 mg sont-elles toutes réunies ?

Dossier 4

Nom du dossier	DULOXETINE DEXTREG 30 mg, gélule gastro-résistante DULOXETINE DEXTREG 60 mg, gélule gastro-résistante DXTREG
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 les spécialités DULOXETINE DEXTREG 30 mg et 60 mg se présentant sous la forme de gélules gastro-résistantes.

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence CYMBALTA 30 mg, gélule gastro-résistante et CYMBALTA 60 mg, gélule gastro-résistante des laboratoires ELI LILLY NEDERLAND BV.

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

Les deux spécialités DULOXETINE DEXTREG 30 mg et 60 mg se présentent sous forme de gélules contenant des pellets gastro-résistants. Les mêmes pellets sont utilisés pour les deux dosages, seul le poids total diffère. En conséquence, les 2 formulations sont considérées comme homothétiques.

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

Concernant le produit fini, les pellets sont fabriqués sur un site en Espagne et les gélules sont remplies sur un autre site en Espagne.

Au plan biopharmaceutique, trois études de bioéquivalence par rapport à CYMBALTA sont versées à l'appui de la demande :

- 1) étude en dose unique (60 mg) à jeun – étude pilote
- 2) étude en dose unique (60 mg) à jeun – étude pivotale
- 3) étude en dose unique (60 mg) au cours d'un repas

De nombreuses sorties d'étude ont été signalées pour cause de vomissements.

Le Cmax de l'étude pilote sort des bornes classiques de bioéquivalence.

Aucune étude de bioéquivalence n'a été réalisée à la dose 30 mg. Le laboratoire fournit les preuves d'une composition homothétique entre les deux dosages et de la linéarité de la cinétique de la duloxétine dans cette gamme de dose.

La similarité de la dissolution est démontrée entre les deux spécialités dosées à 60 mg. Aucune comparaison n'est fournie sur les dosages 30 mg. Toutefois, la similarité de la dissolution entre les dosages de la gamme Duloxétine Dextreg est apportée.

Question posée 1	La preuve de la qualité de la substance active est-elle apportée ?
Question posée 2	Le développement pharmaceutique est-il suffisant pour garantir la qualité pharmaceutique du produit ?
Question posée 3	La bioéquivalence est-elle démontrée entre les deux spécialités dosées à 60 mg ?
Question posée 4	Les conditions d'extrapolation des résultats des études réalisées sur le dosage 60 mg au dosage 30 mg sont-elles toutes réunies ?

Dossier 5

Nom du dossier	ESCITALOPRAM AUTHOU 20 mg/mL, solution buvable en gouttes
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 la spécialité ESCITALOPRAM AUTHOU 20 mg/mL, solution buvable en gouttes.

Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence SEROPLEX 20 mg/mL, solution buvable en gouttes des laboratoires Lundbeck A/S.

La composition excipiendaire de la spécialité examinée est : Gallate de propyle, éthanol 96%, acide citrique anhydre, hydroxyde de sodium (pH = 3,4-4,2), eau purifiée (qsp 1 mL).

La composition excipiendaire de la spécialité de référence est : gallate de propyle, éthanol 96%, acide citrique anhydre, hydroxyde de sodium (pH= 3,5-4,5), eau purifiée (qsp 1 mL).

A l'appui de son dossier, le laboratoire dépose une demande d'exemption d'étude de bioéquivalence par rapport à SEROPLEX®, Lundbeck, France.

La demande d'exonération repose sur le paragraphe 5.1.2 de la Guideline sur les études de Bioéquivalence, Solutions orales.

Selon ce paragraphe : si le produit est une solution orale au moment de l'administration et contient un principe actif à la même concentration que la référence, aucune étude de Bioéquivalence n'est requise à condition que les excipients utilisés ne modifient pas le transit gastro-intestinal, l'absorption ou la stabilité *in vivo* du principe actif.

Le laboratoire a présenté un rapport incohérent entre la partie 2.5 et la partie 2.7 :

De la Partie 2.5 on peut déduire :

- que les concentrations en principe actifs sont les mêmes.

- que les excipients sont presque identiques. Ils sont bien connus et aucune interaction pharmacocinétique n'est attendue ou n'a été publiée dans la littérature. Les doses utilisées sont « habituelles ».

De la Partie 2.7 on peut déduire :

- que dans la mesure où la solution orale n'est pas absorbée mais agit au niveau local, aucune étude de Bioéquivalence n'est présentée.

Cette demande d'exonération a été examinée au GTMG 211 du 07 juin 2012. A l'issue de cette évaluation, des compléments d'information dans le cadre d'une mesure d'instruction ont été demandés au laboratoire.

Ainsi sur le plan biopharmaceutique, il a été notifié au laboratoire :

- *Le laboratoire devra fournir un tableau comparatif qualitatif des excipients utilisés dans la référence et dans le générique et justifier toute différence entre les produits en termes d'effets potentiels sur la motilité gastro-intestinale, l'absorption et la stabilité du principe actif in vivo.*
- *Le laboratoire devra discuter l'absence d'absorption de l'Escitalopram réclamée avec cette formulation en relation avec les effets indésirables décrits en 2.5.1 tels que « headache, abdominal pain, insomnia, ejaculatory problems, somnolence, increased sweating, QTc prolongation, decreased libido and maniac episodes ».*

Dans la réponse, le laboratoire revendique un effet systémique et non plus un effet local et apporte des arguments à l'appui de sa demande d'exemption de bioéquivalence.

Question posée

La demande d'exonération d'étude de bioéquivalence est-elle acceptable ?

Dossier 6

	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 (shampoing), 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 ?