

Numero unique de document : GT202015011
Date document : 5/02/2015
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° 2015-01

Séance du 05 février 2015 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 GT202014-06 du 4 décembre 2014 | Pour adoption |
| 2. | Dossiers thématiques | |
| 2.1 | <nom> | |
| 2.2 | <nom> | |
| 3. | Dossiers Produits – Substances (National) | |
| 3.1 | TRAVOPROST AUTHOU | Pour discussion |
| 3.2 | MUPIROCINE SUBSTIPHARM | Pour discussion |
| 3.3 | ROSUVASTATINE BIOGARAN | Pour discussion |
| 3.4 | CHLORHEXIDINE/BENZALKONIUM/ALCOOL BENZYLIQUE SUBSTIPHARM | Pour discussion |
| 4. | Dossiers Produits – Substances (Europe) | |
| 4.1 | <nom> | |
| 4.2 | <nom> | |
| ... | | |
| 5. | Tour de Table | |

Dossier (1)

| | |
|---|---|
| Nom du dossier | TRAVOPROST AUTHOU 40 microgrammes/ml, collyre en solution 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 selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour la spécialité TRAVOPROST AUTHOU 40 microgrammes/ml, collyre en solution.

La spécialité de référence est TRAVATAN 40 microgrammes/ml, collyre en solution (Lab. Alcon Laboratories Ltd, UK).

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

En novembre 2010, TRAVATAN a changé de formulation (remplacement notamment du conservateur « chlorure de benzalkonium (BAK) » par du « polyquaternium-1 (PQ) ») dans le cadre d'une modification de type II (EMEA/H/C/II/0035G), l'ancienne formulation à base de BAK n'est donc plus disponible sur le marché.

Composition excipiendaire de la spécialité de référence :

de 2001 à 2010 :

Chlorure de benzalkonium, ricin (huile de) hydrogénée polyoxyéthylénée (40), edetate disodique, acide borique, trometamol, mannitol, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau purifiée.

depuis 2010 :

Polyquaternium 1, ricin (huile de) hydrogénée polyoxyéthylénée (40), propylèneglycol, acide borique, mannitol, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau purifiée.

Composition excipiendaire de la spécialité générique :

Chlorure de benzalkonium, hydroxystéarate de macrogol, trométamol, acide borique, édétate disodique, mannitol, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique concentré, eau pour préparations injectables.

Partie pharmaceutique

Le laboratoire axe son développement pharmaceutique sur le choix d'une formulation optimisée pour que le générique présente les mêmes caractéristiques que celles de la spécialité de référence.

Cependant l'excipient Cremophor RH40 (huile de ricin polyoxyéthylénée) présent dans la formule de la référence est protégé par un brevet. En conséquence, l'agent émulsionnant retenu par Médipha Santé pour disperser le travoprost huileux dans l'eau purifiée est le macrogol hydroxy stéarate. Toutefois, aucune donnée n'est fournie sur la nature de la solution obtenue.

L'utilisation de ce tensio-actif a fait l'objet d'études non cliniques comparatives.

Le laboratoire présente des spécifications du produit fini différentes à libération et à péremption. La justification des spécifications est basée sur les spécifications de l'USP, les données de développement et les résultats de stabilité actuellement disponibles.

Partie non clinique

Deux études non cliniques sont fournies, elles ont pour objectif de comparer l'effet du générique TRAVAPROST AUTHOU et celui de la référence TRAVATAN (ancienne formulation BAK-preserved) sur la pression intra oculaire chez le lapin et de comparer le passage à travers la cornée porcine excisée du générique TRAVOPROST AUTHOU et celui de la référence TRAVATAN (ancienne formulation BAK-preserved) et TRAVATAN (nouvelle formulation PQ1-preserved).

Partie clinique

Une étude clinique comparant le TRAVOPROST AUTHOU par rapport à la nouvelle formulation de TRAVATAN Alcon est fournie. Le laboratoire la qualifie d'étude d'équivalence mais il s'agit en fait d'une étude de non infériorité.

| | |
|-------------------------|---|
| Question posée 1 | La preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence « ancienne formule » est-elle apportée ? |
| Question posée 2 | La preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence « nouvelle formule » est-elle apportée ? |
| Question posée 3 | Les spécifications du produit fini à libération et à péremption sont-elles acceptables ? |

Dossier (2)

| | |
|---|--|
| Nom du dossier | MUPIROCINE GENODEX 2%, pommade MUPIROCINE SG-PHARM 2%, pommade MUPIROCINE SUBSTIPHARM 2%, pommade SUBSTIPHARM DEVELOPPEMENT |
| 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 10.3 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :

MUPIROCINE GENODEX 2 %, pommade
MUPIROCINE SG-PHARM 2 %, pommade
MUPIROCINE SUBSTIPHARM 2 %, pommade

Il s'agit d'une demande hybride - non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence MUPIDERM 2 %, pommade des laboratoires ALMIRALL.

Sur le plan pharmaceutique, il est à noter :

- Une surcharge de 10% en substance active prévue dans les lots de taille industrielle : pour le demandeur ce surdosage serait justifié par les résultats de stabilité et par les résultats d'analyse du produit de référence qui laissent supposer une surcharge d'environ 10%.

- Une dégradation importante du produit fini en stabilité corrélée à une augmentation du taux des impuretés à péremption.

Par ailleurs, le laboratoire a déposé des comparaisons physico-chimiques, pharmacotechniques et rhéologiques entre sa spécialité et la spécialité de référence ainsi que des données de perméation cutanée réalisées sur cellules de Franz visant à démontrer la similarité de sa spécialité avec la référence.

| | |
|-------------------------|---|
| Question posée 1 | Le surdosage de 10 % en substance active à la fabrication est-il justifié et acceptable ? |
| Question posée 2 | Les spécifications des impuretés à péremption sont-elles justifiées et acceptables ? |
| Question posée 3 | Les études sur cellules de Franz démontrent-elles la similarité de la perméation cutanée entre les deux spécialités ? |
| Question posée 4 | L'ensemble des données fournies démontre-t-il la similarité entre les deux spécialités ? |

Dossier (3)

| | |
|---|---|
| Nom du dossier | ROSUVASTATINE BIOGARAN 5 mg, comprimé pelliculé ROSUVASTATINE BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé ROSUVASTATINE BIOGARAN 20 mg, comprimé pelliculé BIOGARAN |
| 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 suivantes:

ROSUVASTATINE BIOGARAN 5 mg, comprimé pelliculé
ROSUVASTATINE BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé
ROSUVASTATINE BIOGARAN 20 mg, comprimé pelliculé

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence suivantes :

CRESTOR 5 mg, comprimé pelliculé
CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé
CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé
des laboratoires ASTRAZENECA.

La substance active de la référence est un sel de calcium de la rosuvastatine.

La spécialité générique se présente sous un autre sel. Toutefois la quantité de la rosuvastatine (fraction thérapeutique) est identique.

Le dossier fait référence à l'ASMF du producteur de la substance active.

Au plan biopharmaceutique

Une étude de bioéquivalence réalisée en dose unique à jeun sur le dosage 20 mg a été versée.

Elle compare :

Test : Rosuvastatine Biogaran 20 mg, comprimé pelliculé, lot de taille industrielle

Référence : CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé des laboratoires AstraZeneca, France.

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

56 sujets ont été inclus. Le sujet n° 14 est sorti de l'étude pour des raisons personnelles et le sujet n°39 est sorti pour cause de vomissements.

La technique utilisée est décrite et validée. Les résultats d'ISR et de l'effet matrice sont corrects.

Les valeurs des intervalles de confiance des paramètres des deux formulations se situent au sein de l'intervalle de référence 80%-125%.

Les 3 dosages sont homothétiques et la cinétique est linéaire entre 5 et 20 mg. Aucune étude n'a été fournie avec les autres dosages.

Le développement pharmaceutique est confus.

| | |
|-------------------------|---|
| Question posée 1 | La qualité de la substance active (notamment au niveau des impuretés) est-elle apportée ? |
| Question posée 2 | Le développement pharmaceutique est-il bien conduit ? Apporte-t-il la preuve de la qualité du produit ? |
| Question posée 3 | L'exclusion des sujets 14 et 39 modifie-t-elle les conclusions de l'étude de bioéquivalence ? |

Dossier (4)

| Nom du dossier | |
|----------------|---|
| | CHLORHEXIDINE/BENZALKONIUM/ALCOOL BENZYLIQUE SUBSTIPHARM 0.25g/0.025g/4ml pour 100ml, solution pour application cutanée |
| | CHLORHEXIDINE/BENZALKONIUM/ALCOOL BENZYLIQUE GENODEX 0.25g/0.025g/4ml pour 100ml, solution pour application cutanée |
| | CHLORHEXIDINE/BENZALKONIUM/ALCOOL BENZYLIQUE SG-PHARM 0.25g/0.025g/4ml pour 100ml, solution pour application cutanée |
| | LOSEPT, solution pour application cutanée |
| | SUBSTIPHARM |

| | |
|---|-------------------------------------|
| 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 a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (3) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :

CHLORHEXIDINE/BENZALKONIUM/ALCOOL BENZYLIQUE SUBSTIPHARM 0.25g/0.025g/4ml pour 100ml, solution pour application cutanée

CHLORHEXIDINE/BENZALKONIUM/ALCOOL BENZYLIQUE GENODEX 0.25g/0.025g/4ml pour 100ml, solution pour application cutanée

CHLORHEXIDINE/BENZALKONIUM/ALCOOL BENZYLIQUE SG-PHARM 0.25g/0.025g/4ml pour 100ml, solution pour application locale

LOSEPT, solution pour application cutanée

Il s'agit d'une demande hybride - non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence BISEPTINE, solution pour application locale (BAYER HEALTHCARE).

Ce dossier fait partie des premières soumissions de générique de BISEPTINE, solution pour application locale.

Aucune étude comparative in vivo n'est versée. Toutefois, afin d'apporter la preuve de la similarité de sa spécialité avec la spécialité de référence, le laboratoire compare la formulation et les propriétés physico-chimiques de son produit avec ceux du produit de référence.

Par ailleurs, le laboratoire verse une étude sur l'activité bactéricide de sa spécialité selon la norme EN 1040 et sur l'activité fongicide selon la norme EN 1275.

| | |
|-------------------------|--|
| Question posée 1 | La preuve de la similarité entre le générique et le produit de référence est-elle apportée ? |
| Question posée 2 | L'activité bactéricide et l'activité fongicide sont-elles démontrées ? |