

Numero unique de document : GT202014041  
 Date document : 10/ 07/ 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° 2014-04

Séance du 10 juillet 2014 de 14h00 à 18h en salle A014

### Programme de séance

	<b>Sujets abordés</b>	<b>Action</b> (pour audition, information, adoption ou discussion)
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	
1.2	Adoption du CR du GT202014-03 du 22 mai 2014	Pour adoption
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1		
2.2		
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
3.1	HYDROCORTISONE MEDIPHA SANTE 100 mg	Pour discussion
3.2	AMLODIPINE AUROBINDO	Pour discussion
3.3	PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS	Pour discussion
3.4	URAPIDIL HAREFIELD LP	Pour discussion
3.5	RADIOGARDASE	Pour discussion
3.6	DEXPANTHENOL SUBSTIPHARM	Pour discussion
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>	
4.1		
4.2		
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>	

## Dossier 1

	<b>Nom du dossier</b>	<b>HYDROCORTISONE MEDIPHA SANTE 100 mg, poudre pour préparation injectable</b>
	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 HYDROCORTISONE MEDIPHA SANTE 100 mg, poudre pour solution injectable.

Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence HYDROCORTISONE UPJOHN 100 mg, préparation injectable (Société d'Etudes et de Recherches Biologiques (SERB)).

Ce dossier fait partie des premières soumissions de génériques d'hémisuccinate sodique d'hydrocortisone sous forme injectable.

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

L'hydrocortisone est une substance active semi synthétique obtenue à partir d'un produit issu de fermentation.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone est obtenu sur un site en Espagne.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone est ensuite mélangé à un tampon, stérilisé et lyophilisé sur un autre site en Italie. Ce site a une autorisation d'ouverture pour les formes stériles et est couvert par un certificat BPF émanant des autorités italiennes. L'obtention du produit fini se fait par répartition aseptique de la poudre stérile sur un site en France.

Une analyse comparative des profils d'impuretés et de la vitesse de mise en solution a été réalisée entre le générique et la référence. Toutefois, aucune mesure comparative du pH n'a été versée.

<b>Question posée 1</b>	<b>La preuve de la similarité entre la spécialité générique et la spécialité de référence est-elle apportée ?</b>
<b>Question posée 2</b>	<b>Les spécifications en impuretés à libération et à péremption de la substance active et du produit fini sont-elles acceptables ?</b>
<b>Question posée 3</b>	<b>Le procédé de fabrication du produit fini (substance active stérile et répartition aseptique) est-il bien maîtrisé ?</b>

## Dossier 2

	<b>Nom du dossier</b>	AMLODIPINE AUROBINDO 5 mg, gélule AMLODIPINE AUROBINDO 10 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 AUROBINDO a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :

- AMLODIPINE AUROBINDO 5 mg, gélule
- AMLODIPINE AUROBINDO 10 mg, gélule

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence AMLOR 5 mg, gélule et AMLOR 10 mg, gélule des laboratoires PFIZER HOLDING France.

Deux études de bioéquivalence ont été versées à l'appui de la demande

Les résultats obtenus des deux études sont dans l'intervalle d'acceptation habituel.

Cependant, concernant la validation analytique, les données de réanalyse systématique d'une partie des échantillons (incurred sample reanalysis) n'ont pas été versées contrairement aux dispositions prévues par la Note explicative sur la validation des méthodes analytiques adoptée le 21 juillet 2011 par le CHMP (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009).

L'évaluation de ces dossiers a donné lieu à un projet de rejet pour absence d'ISR.

Dans sa réponse, le laboratoire souligne que les dosages datent de 2005 et 2008, dates où les recommandations ne demandaient pas d'ISR. De plus, il verse des dosages d'ISR réalisées pour une étude ultérieure fournie à la FDA afin de démontrer la robustesse de la méthode.

**Question posée 1**

**La justification de l'absence d'incurred sample reanalysis (ISR) est-elle acceptable ?**

### Dossier 3

	<b>Nom du dossier</b>	PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 0,26 mg, comprimé à libération prolongée PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 0,52 mg, comprimé à libération prolongée PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 1,05 mg, comprimé à libération prolongée PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 1,57 mg, comprimé à libération prolongée PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 2,10 mg, comprimé à libération prolongée PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 2,62 mg, comprimé à libération prolongée PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 3,15 mg, comprimé à libération prolongée
	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 suivantes :

PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 0,26 mg, comprimé à libération prolongée  
 PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 0,52 mg, comprimé à libération prolongée  
 PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 1,05 mg, comprimé à libération prolongée  
 PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 1,57 mg, comprimé à libération prolongée  
 PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 2,10 mg, comprimé à libération prolongée  
 PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 2,62 mg, comprimé à libération prolongée  
 PRAMIPEXOLE PHARMAKI GENERICS LP 3,15 mg, comprimé à libération prolongée

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence SIFROL, comprimé à libération prolongée des Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL.

Ce dossier fait partie des premières soumissions de génériques à base de pramipexole

Le dossier fait référence à un CEP pour la substance active. Les spécifications adoptées sont celles de la Ph. Eur. auxquelles sont ajoutées des spécifications du producteur.

Malgré la faible teneur de la substance active dans la formule, c'est un procédé de compression directe qui a été choisi.

La formule contient des antioxydants en quantité non justifiée et un tension actif (ce dernier ne figure pas dans la formule de la référence).

Les normes de dissolution du produit fini semblent trop larges (11-34% à 2h ; 37-73% à 9h et NLT75% à 24h) et ne sont pas justifiées.

Au plan biopharmaceutique, 6 études de bioéquivalence sont versées :

- 4 études en dose unique à jeun sur les dosages 0.26, 0.52, 1.05 et 1.57 mg.
- 1 étude en dose unique en présence de nourriture réalisée avec le dosage 1.57 mg
- 1 autre étude en doses répétées à jeun réalisée avec le dosage 1.57 mg.

Les six études présentées permettent de démontrer la bioéquivalence même si dans l'étude en dose unique à jeun (0.26mg), les résultats des IC 90% pour les paramètres  $C_{max}$  et  $AUC_{0-t}$  de l'étude ne sont pas centrés sur le 100% mais sont bien dans l'intervalle habituel d'acceptation.

$C_{max}$	$AUC_{0-t}$
80.98-93.67	84.44-96.00

En revanche, aucune étude n'a été réalisée avec les dosages 2.10, 2.62 et 3.15 mg, dont les formules sont pseudo-homothétiques à celles des dosages testés en bioéquivalence. Cette absence est justifiée par le laboratoire par la pseudo-homothétie, la linéarité de la cinétique et par une augmentation des effets secondaires avec les dosages plus élevés.

<b>Question posée 1</b>	<b>Le développement pharmaceutique est-il bien conduit ? Apporte-t-il la preuve de la qualité du produit ?</b>
<b>Question posée 2</b>	<b>L'absence d'étude de bioéquivalence en dose unique pour les dosages 2.10 mg, 2.62 mg et 3.15 mg est-elle acceptable ?</b>

## Dossier 4

<b>Nom du dossier</b>	URAPIDIL HAREFIELD LP 30 mg, gélule à libération prolongée NL 44136 URAPIDIL HAREFIELD LP 60 mg, gélule à libération prolongée NL 44137 URAPIDIL HAREFIELD PHARMA ASSOCIATES LP 30 mg, gélule à libération prolongée - NL 44138 URAPIDIL HAREFIELD PHARMA ASSOCIATES LP 60 mg, gélule à libération prolongée - NL 44139
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 HAREFIELD PHARMA ASSOCIATES Limited a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :

- URAPIDIL HAREFIELD LP 30 mg, gélule à libération prolongée
- URAPIDIL HAREFIELD LP 60 mg, gélule à libération prolongée

Il s'agit d'une demande générique des spécialités de référence EUPRESSYL 30 mg, gélule et EUPRESSYL 60 mg, gélule des Laboratoires TAKEDA France. Ces spécialités de référence sont également sous forme de gélule à libération prolongée même si le terme « à libération prolongée » ne figure pas dans la forme pharmaceutique de l'AMM.

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

Les deux spécialités URAPIDIL Harefield 30 mg et 60 mg se présentent sous forme de microgranules réparties en gélule. En conséquence, les 2 formulations sont considérées comme homothétiques.

Par ailleurs, la formulation galénique de la spécialité est caractérisée par une libération de la substance active dépendante du pH, plus particulièrement le milieu alcalin. Toutefois, des résultats de l'essai de dissolution à un seul pH (4,5) sont versés.

Au plan biopharmaceutique, quatre études de bioéquivalence par rapport à Eupressyl, Nycomed Allemagne (identique à la référence française) sont déposées à l'appui de la demande :

- 1) Etude préliminaire comparant les 3 spécialités de référence suivantes : gélule dosée à 60 mg, gélule dosée à 90 mg et solution injectable dosée à 5 mg/ml. *Cette étude vise à comparer la biodisponibilité des gélules par rapport à la biodisponibilité d'une solution administrée par voie intraveineuse.*
- 2) Etude en dose unique (60 mg) à jeun
- 3) Etude en dose unique (60 mg) au cours du repas
- 4) Etude en administration répétée (60 mg) à jeun

Aucune étude n'a été réalisée à la dose 30 mg. L'absence d'étude est justifiée par le laboratoire par une augmentation des effets indésirables avec le dosage 90 mg (dosage non concerné par la demande d'AMM).

<b>Question posée 1</b>	<b>Les conditions de l'essai de dissolution (milieu, temps et intervalles de dissolution) sont-elles adaptées à ce type de produit (gélule à libération prolongée) ?</b>
<b>Question posée 2</b>	<b>La demande d'exonération d'étude de bioéquivalence pour le dosage 30 mg est-elle acceptable ?</b>

## Dossier 5

	<b>Nom du dossier</b>	RADIOGARDASE 500 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 SERB SA a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10a de la directive 2001/83/CE pour la spécialité RADIOGARDASE 500 mg, gélule.

Il s'agit d'une demande « Usage médical bien établi ».

Ce dossier concerne une spécialité considérée comme un antidote de produits radiopharmaceutiques.

La substance active revendiquée est le bleu de Prusse (hexacyanoferrate II de fer III) conditionnée sous forme de gélules dosées à 500 mg.

Le dossier fait référence à une documentation scientifique confidentielle (ASMF).

La substance active est insoluble. Les spécifications de la substance active ne présentent pas de contrôle granulométrique.

Le produit fini est composé de la substance active dans une gélule sans aucun autre excipient.

Aucun profil de dissolution de la substance active ou du produit fini n'a été présenté.

<b>Question posée 1</b>	<b>Les données fournies sur la substance active (notamment les spécifications et les méthodes analytiques) sont-elles suffisantes et satisfaisantes ? Attestent-elles de sa qualité dans l'usage revendiqué ?</b>
<b>Question posée 2</b>	<b>Un contrôle granulométrique de la substance active doit-il être introduit en routine (3.2.S.4) ?</b>
<b>Question posée 3</b>	<b>Un test de dissolution du produit fini doit-il être ajouté en 3.2.P.5.1 ?</b>
<b>Question posée 4</b>	<b>Les données présentées sur le produit fini garantissent-elles sa qualité pharmaceutique ?</b>

## Dossier 6

	<b>Nom du dossier</b>	DEXPANTHENOL SUBSTIPHARM 5%, pommade
	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 demandé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10.3 de la directive 2001/83/EC pour sa spécialité DEXPANTHENOL SUBSTIPHARM 5%, pommade.

Il s'agit d'une demande hybride - bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence BEPANTHEN 5%, pommade des laboratoires BAYER SANTE FAMILIALE.

Les formules qualitatives et quantitatives entre les 2 spécialités sont similaires.

Outre les données pharmaceutiques, le laboratoire a initialement déposé des comparaisons pharmaco-techniques entre sa spécialité et la spécialité de référence ainsi que des données de perméation cutanée réalisées avec la cellule de Saarbruck.

Lors de la discussion de ce dossier au GT20201303 du 3 octobre 2013, les membres du GT avaient considéré que les études de perméation cutanée versées ne permettaient pas de démontrer l'équivalence entre le médicament générique et la spécialité de référence. En effet, la cellule de Saarbruck n'est pas un test dynamique et est moins sensible que la cellule de Franz. De plus, pour assurer une bonne représentativité du test, il faut un minimum de 3 cellules par donneur, ce qui n'était pas le cas dans ce dossier (2 cellules par donneur).

Dans sa réponse, le laboratoire dépose une étude de perméation cutanée sur cellules de Franz (6 donneurs, 3 cellules par donneur).

Par ailleurs, lors de la discussion de ce dossier au GT20201303 du 3 octobre 2013, les membres du GT avaient également considéré que compte tenu que les études après 1ère ouverture du tube n'avaient pas été réalisées selon un protocole correspondant aux conditions normales d'utilisation, aucune durée de conservation après 1ère ouverture du tube ne pouvait être fixée.

Dans sa réponse, le laboratoire détaille précisément le protocole de l'étude initialement versé et fournit une nouvelle étude sur un deuxième lot proche de la péremption.

<b>Question posée 1</b>	<b>Les nouvelles études de perméation cutanée sur cellules de Franz démontrent-elles la similarité entre les deux spécialités ?</b>
<b>Question posée 2</b>	<b>Le protocole de l'étude de stabilité après première ouverture et les résultats fournis permettent-ils d'accorder la durée de conservation après ouverture proposée (6 mois) par le demandeur d'AMM ?</b>