

Numero unique de document : GT182016041
 Date document : 07/07/2016
 Direction : Direction de l'Evaluation
 Pôle : Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Non Clinique
 Personne en charge : Dominique Masset
 Code : AUT_EVAL_GT_FOR_02_V01

GT Qualité Pharmaceutique des médicaments chimiques –N°182016-04

Séance du 7 juillet 2016 de 10h00 à 18h00 en salle A012

Programme de séance		
	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
2.	Dossiers thématiques	
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	ELETRIPTAN ZYDUS 20 mg, comprimé pelliculé ELETRIPTAN ZYDUS 40 mg, comprimé pelliculé	Pour discussion
3.2	MEBEVERINE MEDIPHA 200 mg, gélule	Pour discussion
3.3	DULOXETINE ARROW DULOXETINE INVENT FARMA DULOXETINE PHARMAKI GENERICS	Pour discussion
3.4	FOSCARNET MEDISOL 6g/250ml, solution pour perfusion	Pour discussion
3.5	IMIPENEM/CILASTATINE VILLERTON 500mg/500mg, poudre pour solution pour perfusion	
3.6	PACLITAXEL DEXTREG 6mg/ml, solution à diluer pour perfusion	Pour discussion
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1	<nom>	
5.	Tour de Table	

Dossier 1

	Nom du dossier	ELETRIPTAN ZYDUS 20 mg, comprimé pelliculé ELETRIPTAN ZYDUS 40 mg, comprimé pelliculé
	Laboratoire	ZYDUS FRANCE
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

- Nouvelle demande d'AMM

- Procédure nationale

- Base légale : 10(1) Demande générique

Spécialités de référence : RELPAX 20 mg, comprimé pelliculé
RELPA 40 mg, comprimé pelliculé
Laboratoire PFIZER HOLDING FRANCE

Présentation de la problématique :

Le laboratoire ZYDUS a déposé une demande d'AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour les spécialités suivantes :

ELETRIPTAN ZYDUS 20 mg, comprimé pelliculé

ELETRIPTAN ZYDUS 40 mg, comprimé pelliculé

Les spécialités proposées sont positionnées comme générique des spécialités de référence

- RELPAX 20 mg, comprimé pelliculé,

- RELPAX 40 mg, comprimé pelliculé.

des laboratoires Pfizer Holding France.

Une étude de bioéquivalence à jeun à dose unique (40 mg) réalisée en 2013 est versée à l'appui de la demande.

Le schéma expérimental suivi est classique : cross over 2 bras randomisé.

Produit test :

Comprimés pelliculés Eletriptan Zydus 40 mg, dont la taille est largement inférieure à 100 000 comprimés et qui est la taille du lot industriel revendiquée.

Produit de référence :

Comprimés pelliculés RELPAX 40 mg, commercialisés par Pfizer en France.

Les résultats obtenus démontrent la bioéquivalence entre le produit test Eletriptan Zydus 40 mg, comprimé pelliculé et la référence RELPAX 40 mg, comprimé pelliculé.

Cependant la taille du lot test de bioéquivalence ne correspond pas à la taille minimale exigée dans la note explicative sur la bioéquivalence, à savoir un lot test de 100 000 unités au minimum.

Ce dossier a été discuté au GT Externe N°2014-02 du 27 mars 2014.

Dans le dossier initial, le laboratoire justifiait la faible taille par le prix élevé de la substance active.

Un membre avait alors précisé lors du GT que l'argument de prix de la substance active n'était pas une justification acceptable, que ce médicament n'était pas considéré comme un médicament « orphelin » et que ce sont des justifications techniques et non économiques qui devaient être prises en compte.

La majorité des membres présents avait jugé que la taille du lot de bioéquivalence n'était pas acceptable et qu'aucune justification acceptable d'une taille de lot inférieure à 100 000 comprimés n'avait été fournie.

3 membres avaient jugé que la taille de lot de bioéquivalence pouvait être acceptée et que toute augmentation de la taille de lot industriel devrait faire l'objet d'une étude de bioéquivalence.

A la suite de ce GT, il avait été demandé au laboratoire de fournir une justification de la taille du lot de bioéquivalence.

Le laboratoire a déposé un dossier de réponse.

Question posée : La justification de la taille du lot de bioéquivalence est-elle acceptable ?

Dossier 2

	Nom du dossier	MEBEVERINE MEDIPHA 200 mg, gélule
	Laboratoire	MEDIPHA SANTE
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

- Nouvelle demande d'AMM

- Procédure nationale

- Base légale : 10(1) Demande générique

Spécialité de référence : DUSPATALIN 200 mg, gélule
MYLAN MEDICAL SAS

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 suivante :

MEBEVERINE MEDIPHA 200 mg, gélule

La spécialité proposée est positionnée comme générique de la spécialité de référence DUSPATALIN 200 mg, gélule, des laboratoires MYLAN MEDICAL (AMM initialement détenue par ABOTT Products SAS).

A l'appui de la demande, trois études de bioéquivalence ont été versées :

- Etude en dose unique à jeun
- Etude en dosage unique en présence de nourriture
- Etude à dose répétée

Elles comparent :

Produit test : Mebeverine Medipha 200 mg, gélules, lot de taille industrielle.

Produit de référence : COLOFAC RETARD 200 mg, gélule commercialisé par ABOTTS products GmbH en Autriche dont la formule est identique à celle de la France.

A l'issue de l'évaluation initiale du dossier, les questions suivantes au plan biopharmaceutique ont été posées au laboratoire :

- *Etude 201-11-em, MAC et acide vétratrique : La stabilité à long terme de MAC et acide vétratrique dans le plasma entre -60°C et -70°C n'a pas été trouvé. Cette information devra être fournie et cette stabilité devra être au moins de 175 jours.*
- *Etudes 201-11-em et 202-11-em, MAC et acide vétratrique : Les échantillons de ré-analyse encourus sont manquants, bien que les études aient été faites après Février 2012 (date de prise d'effet de la guideline sur la validation bio-analytique de l'EMA). Ceci devra être fourni.*
- *Etude 202-11-em, MAC et acide vétratrique : La stabilité à long terme de MAC et acide vétratrique dans le plasma entre -60°C et -70°C n'a pas été trouvé. L'information devra être fournie, et cette stabilité devra être au moins de 196 jours.*
- *Etude 201-11-em et 202-11-em, MAC et acide vétratrique : Les profils n'ont pas été étudiés assez longtemps, le pourcentage d'aire sous la courbe extrapolée est supérieure à 20% pour de nombreux profils, et le dernier temps de prélèvement était à 36 heures, juste à ou en dessous de $5 \cdot T_{1/2}$. Les échantillons auraient dû être pris jusqu'à 72 heures. Ceci rend les aires sous la courbe de ces études inappropriées pour étudier la bioéquivalence.*
- *Etude 202-11-em, MAC : Les profils PK et statistiques descriptives des paramètres PK incluent des profils complètement plats (Sujet 30 après le produit Test et Sujet 10 après le produit Référence). Le laboratoire devra refaire les statistiques et le calcul des intervalles de confiance sans ces profils invalides, ou justifier ce choix.*
- *Etude 125-13-em, MAC : L'intervalle de confiance à 90% du rapport Test/Référence pour C_{min} est hors des limites acceptables pré-spécifiées 80.00%-125.00%. Ceci devra être discuté, et commenté sur l'importance de ce métabolite.*
- *Toutes les études : Le centre d'étude Clinique en Inde n'a pas encore été inspecté par une agence Européenne, or ces inspections sont requises. Ceci devra être commenté, et dire si une inspection par des autorités Européennes est prévue.*
- *Etude 201-11-em, acide vétratrique : L'ANOVA sur C_{max} après transformation logarithmique a montré un effet période significatif. Ceci devra être commenté.*

- *Etudes 201-11-em et 202-11-em, MAC et acide vétratrique : Avec un C_{max} moyen en dessous de $20 \times LLOQ$, les méthodes analytiques n'ont pas été validées sur une gamme de concentration suffisante. Ceci devra être commenté.*
- *Etudes 201-11-em et 202-11-em, MAC et acide vétratrique : Les points utilisés pour le calcul de la demi-vie d'élimination n'ont pas été trouvés. Il faudra les fournir, et préciser si C_{max} a été inclus dans ce calcul.*
- *Étude 201-11-em, acide vétratrique : C_{max} est le premier point quantifiable pour le sujet 11 après produit Test, le vrai C_{max} peut donc avoir été manqué. Ceci devra être commenté.*
- *Étude 201-11-em, MAC : C_{max} est le premier point quantifiable pour le sujet 34 après produit Référence, le vrai C_{max} peut donc avoir été manqué. Ceci devra être commenté.*
- *Étude 202-11-em, acide vétratrique : L'ANOVA sur AUC_{0-t} après transformation logarithmique a montré un effet Période significatif. Ceci devra être commenté.*
- *Étude 125-13-em, acide vétratrique : Plusieurs profils ont leur C_{max} en dessous de $20 \times LLOQ$ (20×10 ng/mL) (32 profils après Référence, 24 profils après Test). La méthode analytique n'a pas été validée sur une gamme de concentration suffisante. Ceci devra être commenté.*
- *Étude 125-13-em, MAC et acide vétratrique : les effets Séquence et Période, et leurs éventuelles discussions, n'ont pas été trouvés. Ces informations devront être fournies, et discuter les effets si nécessaire.*

Le laboratoire a répondu à ces questions.

Question posée : L'ensemble des éléments de réponse versé par le laboratoire permet-il de conclure à la démonstration de la bioéquivalence entre le générique et la spécialité de référence ?

Dossier 3

	Nom du dossier	DULOXETINE
	Laboratoire	ARROW INVENT FARMA PHARMAKI GENERICS
	Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

- Nouvelle demande d'AMM

- Procédure nationale

- Base légale : 10(1) Demande générique

Spécialités de référence : CYMBALTA 30 mg, gélule gastro-résistante
CYMBALTA 60 mg, gélule gastro-résistante
ELI LILLY NEDERLAND BV

Présentation de la problématique : *Evaluation des données relatives au test in vitro d'alcool dose dumping.*

Lors des discussions concernant des dossiers génériques de duloxétine au GTE du 9 avril 2015, il a été abordé le sujet du « dose dumping » pour ces produits, le but étant de simuler la libération de la substance active en cas de prise concomitante d'alcool. Ainsi, il a été indiqué qu'un essai de dissolution avec des concentrations croissantes en éthanol (0, 5, 10, 20, 40..) pour simuler différents alcools devrait être réalisé avec une comparaison avec la spécialité de référence dans les mêmes conditions.

Suite à ce GT, les évaluations des dossiers génériques de duloxétine ont intégré une demande d'une étude in vitro d'alcool dose dumping.

Pour les 3 dossiers DULOXETINE INVENT FARMA, DULOXETINE ARROW et DULOXETINE PHARMAKI GENERICS pour lesquels cette étude a été demandée, des dossiers de réponse ont été versés.

Question posée : Pour chacun des 3 dossiers, les données fournies pour le test *in vitro* d'alcool dose dumping sont-elles satisfaisantes ?

Dossier 4

	Nom du dossier	FOSCARNET MEDISOL 6g/250ml, solution pour perfusion en poche
	Laboratoire	LABORATOIRE MEDISOL
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

- Nouvelle demande d'AMM

- Procédure nationale

- Base légale : 10(1) générique

Spécialité de référence : FOSCAVIR 6g/250ml, solution injectable pour perfusion en flacon
CLINIGEN HEALTHCARE

Dossier 5

	Nom du dossier	IMIPENEM/CILASTATINE VILLERTON 500mg/500mg, poudre pour solution pour perfusion
	Laboratoire	LABORATOIRE VILLERTON INVEST
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

- Nouvelle demande d'AMM

- Procédure nationale

- 10(1) demande générique

- spécialité(s) de référence : TIENAM 500mg/500mg, poudre pour solution pour perfusion
MSD FRANCE

Dossier 6

Nom du dossier	PACLITAXEL DEXTREG 6mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Laboratoire	DEXTREG
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Nouvelle demande d'AMM

Procédure nationale

Base légale : 10 (1) demande de générique

Spécialités de référence : TAXOL 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
BRISTOL - MYERS SQUIBB