

Numéro unique de document : GT182018033

Date document : 12/04/2018

Direction : DPAI

Pôle : pilotage et sécurisation des métiers, des processus et pharmacopée

Personne en charge : Maryam MEHMANDOUST

Code : AUTEVALGTFOR05 V01

**GT Qualité Pharmaceutique des
médicaments chimiques – N° 182018-03**

Séance du 12 avril 2018 de 14h00 à 18h00 en salle A011

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
BERNADOU Jean	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
FABRE Huguette	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
FESSI Hatem	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GATTACCECA Florence	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
GAYOT Anne	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LAUGEL Cécile	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
MICHAUD Solange	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
MOULIS Claude	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
OUSTRIN Jean	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
WOUESSIDJEWE Denis	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
ZUBER Martine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MASSET Dominique	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
MEHMANDOUST Maryam	Membre / Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MARTINEZ-PEYRAT Leticia	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BELAIBA Ridha	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DEFFARGES Véronique	Référent	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ZAMIA Philippe	Référent	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LEBLEIS Pascale	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
AULA Anne-Cécile	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BAKIR Raouanne	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BAUELLE Romuald	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BOUCLE Sébastien	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BRUN Yseult	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CAPON Eva	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CHARDON Anne	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GERMINET Sophie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
JACQUOT Cécile	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MERLE Florence	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
POSSEME Françoise	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VAN Isabelle	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption		
2.	Dossiers thématiques				
	Retour du QWP	MME	Pour information		
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	METRONIDAZOLE MG PHARMA 250 mg, comprimé METRONIDAZOLE MG PHARMA 500 mg, comprimé	CJA	Pour discussion		NON
3.2	CLOTRIMAZOLE EG LABO CONSEIL 1% crème	FME	Pour discussion		NON
3.3	GLICLAZIDE ZYDUS FRANCE 30mg, comprimé à libération modifiée GLICLAZIDE ZYDUS FRANCE 60mg, comprimé à libération modifiée	SGE	Pour discussion		NON
3.4	ROSUVASTATINE SFIP 5 mg, comprimé pelliculé ROSUVASTATINE SFIP 10 mg, comprimé pelliculé ROSUVASTATINE SFIP 20 mg, comprimé pelliculé ROSUVASTATINE SFIP 40 mg, comprimé pelliculé	SGE	Pour discussion		NON
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Adoption de l'ordre du jour

Après avoir accueilli l'ensemble des participants et vérifié que le quorum est atteint, le modérateur ouvre la séance.

Il rappelle que la séance est enregistrée (enregistrement audio), conformément à la réglementation.

Il procède à la vérification des conflits d'intérêts.

Selon l'analyse des liens d'intérêts réalisée, aucun lien susceptible d'entraîner une situation de conflit d'intérêts avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié.

Il est demandé aux membres présents de signaler tout conflit avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance qui n'aurait pas été répertorié.

Le modérateur rappelle que la déclaration publique d'intérêts doit être actualisée dès l'existence d'un nouveau lien d'intérêts et au moins 1 fois par an, avant la date d'échéance de la précédente déclaration, et ce même en l'absence de nouveaux éléments.

Il précise que conformément aux règles de fonctionnement des groupes, l'ensemble des déclarations publiques d'intérêts des membres de ce groupe est mis à disposition et consultable pendant cette séance.

Il informe les membres du GT que des experts externes ponctuels vont être auditionnés lors de la séance de ce jour. Il précise que ces experts ne seront présents que pour les dossiers les concernant, et qu'ils ne participeront pas à l'avis donné par le GT sur les dossiers, ni au vote le cas échéant.

Dossier (1)

	Nom du dossier	METRONIDAZOLE MG PHARMA 250 mg, comprimé METRONIDAZOLE MG PHARMA 500 mg, comprimé
	Laboratoire	MG PHARMA
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

- Nouvelle demande d'AMM
- Procédure nationale
- Base légale : Art 10.1 Demande générique
- Spécialité de référence :
FLAGYL 250 mg, comprimé pelliculé
FLAGYL 500 mg, comprimé pelliculé
SANOFI AVENTIS FRANCE
Présentation de la problématique :
Ce dossier est un dossier de réponses apportées aux questions soulevées lors de l'évaluation initiale du dossier qui avait été discuté au GT Qualité Pharmaceutique du 15 décembre 2016 ; il avait été demandé au laboratoire de soumettre de nouvelles études de dissolution comparatives réalisées selon l'annexe III de la ligne directrice « <i>Investigation of Bioequivalence</i> » CPMP/QWP/EWP/1401/98/Rev.1/Corr (2010) impliquant un plus grand nombre de lots de référence (3 lots). En l'absence de similarité de ces dissolutions, une étude de bioéquivalence au dosage 500 mg devait être fournie. Les réponses versées sont discutées.

AVIS DU GROUPE	Après présentation par les rapporteurs des réponses apportées par le laboratoire, le groupe considère que les réponses versées sont satisfaisantes.
	Deux experts ponctuels ont été auditionnés pour ce dossier. Ceux-ci ont quitté la séance avant l'avis donné par le GT.
Avis consensuel	<input checked="" type="checkbox"/>

Dossier (2)

	Nom du dossier	CLOTRIMAZOLE EG LABO CONSEIL 1% crème
	Laboratoire	EG LABO – laboratoires EUROGENERICS
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

- Nouvelle demande d'AMM

- Procédure nationale

- Base légale : Art 10 (3) Demande Hybride - Bioéquivalence ne pouvant pas être démontrée par des études de biodisponibilité

- Spécialité de référence : MYCOHYDRALIN, 1% crème - BAYER HEALTHCARE SAS

AVIS DU GROUPE	<p>Après présentation par les rapporteurs des différentes parties du dossier, le groupe considère que :</p> <p>Au plan pharmaceutique</p> <ul style="list-style-type: none"> - la caractérisation de la substance active - le contrôle de la substance active - les étalons de référence - la stabilité de la substance active - le développement pharmaceutique - la fabrication du produit fini - le contrôle du produit fini - la stabilité du produit fini <p>Au plan clinique</p> <p>Des questions relatives à l'étude du passage transdermique restent à résoudre</p> <p>Un expert ponctuel a été auditionné pour ce dossier. Celui-ci a quitté la séance avant l'avis donné par le GT.</p>
Avis consensuel	<input checked="" type="checkbox"/>

Dossier (3)

	Nom du dossier	GLICLAZIDE ZYDUS FRANCE 30mg, comprimé à libération modifiée GLICLAZIDE ZYDUS FRANCE 60mg, comprimé à libération modifiée
	Laboratoire	ZYDUS FRANCE
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

- Nouvelle demande d'AMM

- Procédure nationale

- Base légale : Art 10.1 Demande générique

Spécialité de référence :

DIAMICRON 30mg, comprimé à libération modifiée

DIAMICRON 60mg, comprimé sécable à libération modifiée

LES LABORATOIRES SERVIER

Présentation de la problématique /Question posée :

Ce dossier est un dossier de réponses apportées aux questions soulevées lors de l'évaluation initiale du dossier discuté lors du GT Qualité Pharmaceutique du 30/03/2017. Lors de la discussion, le groupe avait considéré que le système de prolongation d'action des 2 dosages 30 mg et 60 mg n'étant pas homothétique ni en qualité ni en quantité, le dossier devait être complété au plan biopharmaceutique par des études de bioéquivalence à jeun et en doses répétées pour le dosage 30 mg, ou leur absence devait être justifiée.

Dans son dossier de réponse, le laboratoire justifie l'absence d'étude de bioéquivalence.

L'avis du groupe est demandé sur la justification de l'absence d'étude de bioéquivalence apportée par le laboratoire.

AVIS DU GROUPE

Après présentation par les rapporteurs des réponses apportées par le laboratoire, le groupe considère que la réponse versée n'est pas satisfaisante. Le système de prolongation d'action des 2 dosages 30 mg et 60 mg n'étant pas homothétique ni en qualité ni en quantité, le dossier aurait dû être complété au plan biopharmaceutique par des études de bioéquivalence à jeun et en doses répétées pour le dosage 30 mg.

Par ailleurs, au plan pharmaceutique, des questions restent également à résoudre, notamment en ce qui concerne :

- la fabrication du produit fini
- le contrôle du produit fini
- la stabilité du produit fini

Un expert ponctuel a été auditionné pour ce dossier. Celui-ci a quitté la séance avant l'avis donné par le GT.

Avis consensuel

Dossier (4)

	Nom du dossier	ROSUVASTATINE SFIP 5 mg, comprimé pelliculé ROSUVASTATINE SFIP 10 mg, comprimé pelliculé ROSUVASTATINE SFIP 20 mg, comprimé pelliculé
	Laboratoire	SFIP (Société Financière d'Investissements Pharmaceutiques)
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

- Nouvelle demande d'AMM

- Procédure nationale

- Base légale : Art 10.1 Demande générique (pour les dosages 5/10/20mg)

- Spécialité de référence :

CRESTOR 5 mg, comprimé pelliculé
CRESTOR 10 mg, comprimé pelliculé
CRESTOR 20 mg, comprimé pelliculé
ASTRAZENECA

Présentation de la problématique :

Le laboratoire SFIP a déposé une demande d'AMM pour les spécialités suivantes :

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

Les spécialités proposées sont positionnées comme générique des spécialités de référence :

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

Une étude de bioéquivalence a été versée. Le lot test utilisé dans cette étude a été fabriqué avec une formulation contenant du carbonate de magnésium, différente de la formulation revendiquée pour le produit fini, qui contient du citrate de sodium.

Lors de l'évaluation initiale du dossier qui a été discuté au GT Qualité Pharmaceutique du 15/06/2017, il a été considéré que le lot test utilisé dans l'étude de bioéquivalence ayant été fabriqué avec une formulation différente de la formulation revendiquée, l'étude de bioéquivalence versée n'était pas acceptable. Une nouvelle étude de bioéquivalence avec les ISR et un lot test correspondant à la formule revendiquée devait être versée.

Le laboratoire a déposé un dossier de réponse mais aucune nouvelle étude de bioéquivalence n'a été réalisée. Les réponses versées sont discutées.

Question posée : Sur la base des profils de dissolution identiques ancienne-nouvelle formule, peut-on accepter l'extrapolation de l'étude de bioéquivalence à la nouvelle formulation ?

AVIS DU GROUPE	Après présentation par les rapporteurs de la réponse apportée par le laboratoire, le groupe considère qu'au vu des éléments du dossier de réponse, l'extrapolation des résultats de l'étude de bioéquivalence à la nouvelle formulation n'est pas acceptable. Un expert ponctuel a été auditionné pour ce dossier. Celui-ci a quitté la séance avant l'avis donné par le GT.
Avis consensuel	<input checked="" type="checkbox"/>

Dossier 5

	Nom du dossier	Retour du QWP
	Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Retour d'information du QWP

Le représentant de l'ANSM au QWP présente un résumé des principales discussions qui ont eu lieu lors des dernières réunions du « Quality Working Party » à l'Agence Européenne du Médicament.