

Numéro unique de document : GT182017043
Date document : 18/05/2017
Direction : Direction de l'Evaluation
Pôle : Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Non Clinique
Personne en charge : Dominique MASSET
Code : AUTEVALGTFOR05 V01

**GT Qualité Pharmaceutique des
médicaments chimiques – N°182017-04**

Séance du 18 mai 2017 de 14h00 à 18h00 en salle A011

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Jean BERNADOU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Huguette FABRE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hatem FESSI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Florence GATTACCECA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne GAYOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cécile LAUGEL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Solange MICHAUD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Claude MOULIS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean OUSTRIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Denis WOUESSIDJEWÉ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Martine ZUBER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dominique MASSET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Maryam MEHMANDOUST	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Leticia MARTINEZ-PEYRAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ridha BELAIBA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
To-Quynh GANDOLPHE	Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Véronique DEFFARGES	Référent	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pascale LEBLEIS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne-Cécile AULA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie GERMINET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eva CAPON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Héloïse PHAM	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cécile JACQUOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lama SARGI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sylvie ARMEL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hélène LY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne CHARDON	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				
1.2	Adoption du Compte-rendu du GT182017-01 du 19 janvier 2017		Pour adoption		
1.2	Adoption du Compte-rendu du GT182017-02 du 02 mars 2017		Pour adoption		
2.	Dossiers thématiques				
...		
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	PROPRANOLOL ACETLAB 5 mg/5 mL, solution injectable	HPH	Pour discussion		NON
3.2	SOLIFENACINE ARROW 5 mg, SOLIFENACINE ARROW 10 mg, comprimé	ECA	Pour discussion		OUI
3.3	CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHI AZIDE ARROW LAB 8mg/12.5mg, CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHI AZIDE ARROW LAB 16mg/12.5mg, comprimé sécable	SGE	Pour discussion		OUI
3.4	FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA 100 microgrammes/50 microgrammes/dose FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA 250 microgrammes/50 microgrammes/dose FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA 500 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose	FME/HPH	Pour discussion		NON
3.5	ARIPIPRAZOLE RANBAXY 5 mg, ARIPIPRAZOLE RANBAXY 10 mg, ARIPIPRAZOLE RANBAXY 15 mg, comprimé	ECA	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 (lien de type 2 ou 3) avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié par le modérateur. Seuls des liens d'intérêts mineurs (liens de type 1) ont été répertoriés pour un membre, ces liens ne sont pas susceptibles d'entraîner une situation de conflit d'intérêt et ce membre pourra participer aux débats sur les dossiers concernés ainsi qu'aux votes, le cas échéant.

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

Déroulement de la séance

Adoption des Comptes rendus

Le modérateur procède à l'approbation des Comptes rendus des séances des :

- GT182017-01 du 19 janvier 2017,
- GT182017-02 du 02 mars 2017

Ces comptes rendus ont été envoyés à tous les membres du GT.

Les comptes rendus sont adoptés à l'unanimité sans modification.

Dossier (1)

	Nom du dossier	PROPRANOLOL ACETLAB 5 mg/5 mL, solution injectable
	Laboratoire	MEDIPHA SANTE (demandeur) TICUME – Luxembourg (futur titulaire)
	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 :

- KARNODYL 5 mg/5 mL, solution injectable en ampoule
Laboratoires PRIMIUS LAB LIMITED

AVIS DU GROUPE :

Après présentation par les rapporteurs des différentes parties du dossier, le groupe considère que :

Au plan pharmaceutique

Des questions restent à résoudre notamment en ce qui concerne :

- le développement pharmaceutique
- la fabrication du produit fini
- la stabilité du produit fini

Deux experts ponctuels ont été auditionnés pour ce dossier.
Ceux-ci ont quitté la séance avant l'avis donné par le GT.

Avis consensuel

Dossier (2)

	Nom du dossier	SOLIFENACINE ARROW 5 mg, comprimé SOLIFENACINE ARROW 10 mg, comprimé
	Laboratoire	ARROW GENERIQUES
	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
Jean BERNADOU		Type 1	IP-AC	01/12/2011 au 31/08/2012	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

- Nouvelle demande d'AMM

- Procédure nationale

- Base légale : Art 10(1) Demande générique

Spécialités de référence :

- VESICARE 5 mg, comprimé
 - VESICARE 10 mg, comprimé
- Laboratoires ASTELLAS Pharma

Présentation de la problématique :

A la suite de l'évaluation du dossier initial, il avait été demandé au laboratoire de compléter son dossier. Le laboratoire a déposé un dossier de réponse. Les réponses versées sur le plan galénique sont à discuter en groupe de travail.

Dans le dossier de réponse, le laboratoire apporte des arguments pour justifier l'absence de similarité des profils de dissolution dans certains milieux. Il est rappelé que la bioéquivalence a été démontrée sur les dosages 5 mg et 10 mg.

Question posée :

L'argumentaire fourni par le laboratoire pour expliquer les différences observées au niveau des profils comparatifs de dissolution est-il acceptable ?

AVIS DU GROUPE :

Après présentation par les rapporteurs des réponses apportées par le laboratoire sur le plan galénique et compte tenu de la démonstration de la bioéquivalence pour les dosages 5 mg et 10 mg, le groupe considère que l'argumentaire fourni pour expliquer les différences observées au niveau des profils comparatifs de dissolution est acceptable.

Avis consensuel

Dossier (3)

	Nom du dossier	CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW LAB 8mg/12.5mg, comprimé sécable
	Laboratoire	CANDESARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW LAB 16mg/12.5mg, comprimé sécable ARROW GENERIQUES
	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
Jean BERNADOU		Type 1	IP-AC	01/12/2011 au 31/08/2012	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

- Nouvelle demande d'AMM

- Procédure nationale

- Base légale : Art 10(1) Demande générique

Spécialités de référence :

- HYTACAND 8 mg/12.5 mg, comprimé
- HYTACAND 16 mg/12.5 mg, comprimé

Laboratoires ASTRAZENECA

Présentation de la problématique :

A la suite de l'évaluation du dossier initial, il avait été demandé au laboratoire de compléter son dossier. Le laboratoire a déposé un dossier de réponse. Les réponses versées sur le plan galénique sont à discuter en groupe de travail.

Dans le dossier de réponse, le laboratoire apporte des arguments pour justifier l'absence de similarité des profils de dissolution dans certains milieux.

Question posée :

L'argumentaire fourni par le laboratoire pour expliquer les différences observées au niveau des profils comparatifs de dissolution est-il acceptable ?

AVIS DU GROUPE :

Après présentation par les rapporteurs des réponses apportées par le laboratoire sur le plan galénique, le groupe considère que l'argumentaire fourni pour expliquer les différences observées au niveau des profils comparatifs de dissolution n'est pas acceptable.

Par ailleurs, un membre soulève la question de la quantité d'Aluminium apportée par l'excipient « aluminométilsilicate de magnésium », compte-tenu du fait que ces médicaments concernent des traitements chroniques. Le volet « sécurité » de cet excipient reste à évaluer.

Avis consensuel

Dossier (4)

	Nom du dossier	FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA 100 microgrammes/50microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA 250 microgrammes/50microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose FLUTICASONE/SALMETEROL CLL PHARMA 500 microgrammes/50microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose
	Laboratoire	CLL 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 (3) Hybride - Bioéquivalence ne pouvant pas être démontrée par des études de biodisponibilité

Spécialités de référence :

- SERETIDE DISKUS 100 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose
- SERETIDE DISKUS 250 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose
- SERETIDE DISKUS 500 microgrammes/50 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose

Laboratoires GLAXOSMITHKLINE

Présentation de la problématique :

A la suite de l'évaluation du dossier initial et des différents dossiers de réponse, il avait été demandé au laboratoire de compléter son dossier. Le laboratoire a déposé un dossier de réponse. Les réponses versées sont à discuter.

AVIS DU GROUPE :	Après présentation par les rapporteurs des réponses apportées par le laboratoire, le groupe considère que : Au plan pharmaceutique Des questions restent à résoudre notamment en ce qui concerne : - le contrôle des excipients - le contrôle du produit fini
Avis consensuel	<input checked="" type="checkbox"/>

Dossier (5)

	Nom du dossier	ARIPIPRAZOLE RANBAXY 5 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE RANBAXY 10 mg, comprimé ARIPIPRAZOLE RANBAXY 15 mg, comprimé
	Laboratoire	RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES
	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

Spécialités de référence :

- ABILIFY 5 mg, comprimé
- ABILIFY 10 mg, comprimé
- ABILIFY 15 mg, comprimé

Laboratoires OTSUKA Pharmaceutical Europe Ltd

Présentation de la problématique :

Une étude de bioéquivalence à dose unique (10 mg) à jeun a été versée :

Au vu des données versées, les deux formulations testées peuvent être considérées comme bioéquivalentes.

Le dosage 15 mg est homothétique au dosage 10 mg mais le dosage 5 mg est pseudo-homothétique (masse identique/ compensation par le lactose).

Question posée :

Le dosage 5 mg n'étant pas homothétique au dosage 10 mg, les résultats de l'étude de bioéquivalence réalisée au dosage 10 mg peuvent-ils être extrapolés au dosage 5 mg ?

AVIS DU GROUPE :	Après présentation par le rapporteur de la partie galénique du dossier, le groupe considère que le dosage 5 mg n'étant pas homothétique au dosage 10 mg et les critères généraux de la Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1 n'étant pas remplis, les résultats de l'étude de bioéquivalence réalisée avec le dosage 10 mg ne peuvent être extrapolés au dosage 5 mg. Une étude de bioéquivalence est à verser pour le dosage 5 mg.
Avis consensuel	<input checked="" type="checkbox"/>