

Numéro unique de document : GT182017063  
Date document : 14/09/2017  
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°182017-06**

Séance du 14 septembre 2017 de 10h00 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Solange MICHAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Claude MOULIS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean OUSTRIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Denis WOUESSIDJEWE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Martine ZUBER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dominique MASSET	Membre/Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>	
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"/>	
Florence MERLE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Isabelle VAN	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"/>	
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"/>	
Yvan GRANGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Emiliano GEMMA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sébastien BOUCLE	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
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption		
1.2	Adoption Compte-rendu du GT18201703 du 30 mars 2017		Pour adoption		
1.3	Adoption Compte-rendu du GT18201704 du 18 mai 2017		Pour adoption		
1.4	Adoption Compte-rendu du GT18201705 du 15 juin 2017		Pour adoption		
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	PACLITAXEL DEXTREG 6 mg/mL, solution à diluer pour perfusion	FME	Pour discussion		NON
3.2	A POMORPHINE GERDA 5 mg/mL, solution injectable	IVA	Pour discussion		NON
3.3	DOLIRHUME PARACETAMOL/CHLORPHENAMINE 500 mg/4 mg, gélule	SGE	Pour discussion		NON
3.4	ILOPROST AMDIPHARM 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion	HPH	Pour discussion		OUI
3.5	PHLOROGLUCINOL BIOGARAN 80 mg et 160 mg, comprimé orodispersible	CJA	Pour discussion		OUI
3.6	COLVANO 1 MUI et 2 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur	ECA/EPO	Pour discussion		NON
3.7	SOLIFENACINE INVENT FARMA 5 mg et 10 mg, comprimé pelliculé	CJA	Pour discussion		NON
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

## 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. Seul des liens d'intérêt mineur (lien 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 trois 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 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 :

- GT18201703 du 30 mars 2017,
- GT18201704 du 18 mai 2017,
- GT18201705 du 15 juin 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)

	<b>Nom du dossier</b>	PACLITAXEL DEXTREG 6 mg/mL, solution à diluer pour perfusion
	<b>Laboratoire</b>	DEXTREG
	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		
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> 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**

**- Spécialité de référence :**

TAXOL 6 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

BRISTOL - MYERS SQUIBB

**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 sont discutées.

**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 développement pharmaceutique
- la fabrication du produit fini
- le contrôle 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)

	<b>Nom du dossier</b>	APOMORPHINE GERDA 5 mg/mL, solution injectable
	<b>Laboratoire</b>	LABORATOIRES GERDA
	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		
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b>	<b>Si niveau 1</b>	<b>Si niveau 2</b>
					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 :

APOKINON 5 mg / mL, solution injectable  
LABORATOIRE AGUETTANT

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

### Dossier (3)

	<b>Nom du dossier</b>	DOLIRHUME PARACETAMOL/CHLORPHENAMINE 500 mg/4 mg, gélule
	<b>Laboratoire</b>	SANOFI AVENTIS
	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		
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> 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

Spécialité de référence :

HUMEXLIB PARACETAMOL CHLORPHENAMINE 500 mg/4 mg, gélule  
LABORATOIRES URGO SOINS & SANTÉ

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

## Dossier (4)

	<b>Nom du dossier</b>	ILOPROST AMDIPHARM 100 microgrammes/mL, solution à diluer pour perfusion
	<b>Laboratoire</b>	AMDIPHARM Ltd
	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
Claude MOULIS		VB	Type 1	10/09/2012	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
				au	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
				10/07/2013	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input checked="" 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 :

ILOMEDINE 0,1 mg/mL, solution injectable pour perfusion  
BAYER HEALTHCARE SAS

<b>AVIS DU GROUPE :</b>	<p>Après présentation par les rapporteurs des différentes parties du dossier, le groupe considère que :</p> <p><b>Au plan pharmaceutique</b></p> <p>Des questions restent à résoudre notamment en ce qui concerne :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la documentation confidentielle (ASMF) relative à la substance active ILOPROST. La partie confidentielle n'a toutefois pas été discutée en groupe.</li> <li>- l'information générale sur la substance active</li> <li>- la fabrication de la substance active</li> <li>- la caractérisation de la substance active</li> <li>- le contrôle de la substance active</li> <li>- les étalons de référence</li> <li>- la stabilité de la substance active</li> <li>- la description et composition du produit fini</li> <li>- le développement pharmaceutique</li> <li>- la fabrication du produit fini</li> <li>- le contrôle des excipients</li> <li>- le contrôle du produit fini</li> <li>- les étalons de référence</li> <li>- le conditionnement du produit fini</li> <li>- la stabilité du produit fini</li> </ul> <p>Un expert ponctuel a été auditionné pour ce dossier. Celui-ci a quitté la séance avant l'avis donné par le GT.</p>
<b>Avis consensuel</b>	<input checked="" type="checkbox"/>

## Dossier (5)

	<b>Nom du dossier</b>	PHLOROGLUCINOL BGR 80 mg, comprimé orodispersible PHLOROGLUCINOL BGR 160 mg, comprimé orodispersible PHLOROGLUCINOL REF 80 mg, comprimé orodispersible PHLOROGLUCINOL BIOGARAN 160 mg, comprimé orodispersible
	<b>Laboratoire</b>	BIOGARAN
	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
Claude MOULIS		PAR	Type 1	01/11/2017 au 31/08/2018	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 checked="" 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 :

SPASFON LYOC 80 mg, lyophilisat oral  
SPASFON LYOC 160 mg, lyophilisat oral  
TEVA SANTE

**Présentation de la problématique :**

La partie analytique du dossier a été discutée lors du GT qualité pharmaceutique du 15 juin 2017. Seules les parties galéniques et biopharmaceutiques du dossier sont discutées lors de ce GT.

<b>AVIS DU GROUPE :</b>	Après présentation par les rapporteurs des parties galénique et biopharmaceutique du dossier, le groupe considère que :  <b>Au plan biopharmaceutique</b>  Des questions relatives au plan d'expériences de l'étude de bioéquivalence restent à résoudre.
<b>Avis consensuel</b>	<input checked="" type="checkbox"/>



## Dossier (6)

	<b>Nom du dossier</b>	COLVANO 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur COLVANO 2 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur
	<b>Laboratoire</b>	MEDIPHA SANTE
	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		
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> 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 (pour le dosage 1 Million UI)**

**Art 10.3 Demande hybride – dosage différent (pour le dosage 2 Millions UI)**

**Spécialité de référence :**

COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur

SANOFI AVENTIS France

<b>AVIS DU GROUPE :</b>	Après présentation par le rapporteur des différentes parties du dossier, le groupe considère que :  <b>Au plan pharmaceutique</b>  Des questions restent à résoudre notamment en ce qui concerne : - la fabrication de la substance active - le contrôle de la substance active - le développement pharmaceutique - la fabrication du produit fini - le contrôle du produit fini - la stabilité du produit fini
<b>Avis consensuel</b>	<input checked="" type="checkbox"/>

## Dossier (7)

	<b>Nom du dossier</b>	SOLIFENACINE INVENT FARMA 5 mg, comprimé pelliculé SOLIFENACINE INVENT FARMA 10 mg, comprimé pelliculé
	<b>Laboratoire</b>	INVENT FARMA
	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		
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b>	<b>Si niveau 1</b>	<b>Si niveau 2</b>
					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 :

VESICARE 5 mg, comprimé pelliculé  
VESICARE 10 mg, comprimé pelliculé  
ASTELLAS PHARMA

**Présentation de la problématique :**

Une étude de bioéquivalence entre le générique et la spécialité de référence avec le dosage 10 mg a été versée.  
Au vu des données présentées, les produits testés peuvent être considérés comme bioéquivalents.  
Les dosages 5 mg et 10 mg du générique ont des formulations pseudo-homothétiques (identiques avec compensation de la substance active par le diluant).

**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**

Votes	
Nombre de votants sur nombre global	14
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	9
Nombre d'abstentions	5

<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents considère que le dosage 5 mg n'étant pas homothétique au dosage 10 mg et les conditions requises par la « Guideline on the investigation of bioequivalence » (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) dans le cas d'une formulation pseudo-homothétique n'étant pas strictement remplies, les résultats de l'étude de bioéquivalence réalisée au dosage 10 mg ne peuvent être extrapolés au dosage 5 mg.	
<i>Avis minoritaires</i>	5 membres s'abstiennent	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>