

Numero unique de document : GT202014033

Date document : 22 05 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° 2014-03

Séance du 22 Mai 2014 de 14h00 à 18h00 en salle A014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Véronique ANDRIEU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jerôme BARRÉ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean BERNADOU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Odile CHAMBIN	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"/>	
Anne GAYOT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Danièle GONCALVES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alain GRAFTIEAUX	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bruno LACARELLE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cécile LAUGEL	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ludovic LECOINTRE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusé	
Solange MICHAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean OUSTRIN	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusé	
Pascal WEHRLE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusé	
Denis WOUESSIDJEWE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusé	
Martine ZUBER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antoine SAWAYA	Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Véronique DEFFARGES	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dominique MASSET	Chef de pole	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusé	
Maryam MEHMANDOUST	Référent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Lama SARGI	Evaluateur scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cécile JACQUOT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sophie GERMINET	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				
1.2	Adoption du du CR du GT202014-02 du 27 mars 2014		Pour adoption		
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Retour du QWP	MME	Pour information		
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	TIXOCORTOL H2 PHARMA 1%, suspension nasale	CBJ	Pour discussion		Oui
3.2	CARMELLOSE INVENT FARMA 5mg/ml, collyre en solution en récipient unidose	SGE	Pour discussion		Non
3.3	HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2mg/ml, collyre en solution en récipient unidose	SGE	Pour discussion		Non
3.4	DUTASTERIDE ZYDUS 0.5mg, capsule molle	SGE	Pour discussion		Non
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
4.1	<nom>				
<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 secrétaire de séance 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'intérêt réalisée, Cécile LAUGEL devra quitter la séance lorsque le dossier Tixocortol H2 Pharma sera discuté.

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

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

Il rappelle que le prochain groupe de travail aura lieu le 10 juillet 2014.

**Il informe les membres du GT qu'un expert externe ponctuel va être audité lors de la séance de ce jour. Il précise que cet expert ne sera présent que pour les dossiers concernés et qu'il ne participera pas au vote.**

### Déroulement de la séance

#### Adoption du CR du GT202014-02 du 27 mars 2014

Le secrétaire de séance procède à l'approbation du Compte rendu de séance du GT 202014-02 du 27 mars 2014, ce compte rendu a été envoyé avec le programme de séance à tous les membres.

Le compte rendu est adopté à l'unanimité sans modification.

### Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	TIXOCORTOL H2 PHARMA 1%, suspension nasale
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NL 43546
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	14h15-15h15

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
LAUGEL Cécile		PAR (proches parents)	Type 2	Depuis 01/09/2007	<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 checked="" type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

#### Références documentaires

Extraits du Module 2

Extraits du Module 3

Extraits du Module 5

## Présentation de la problématique

**Le laboratoire H2 PHARMA a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10.3 de la directive 2001/83/CE pour la spécialité TIXOCORTOL H2 PHARMA 1%, suspension nasale**

**Il s'agit d'une demande hybride - bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale des laboratoires PFIZER HOLDING France.**

**Aucune étude de bioéquivalence n'a été versée. Une étude *in vitro* sur peau humaine du passage transcutané du pivalate de tixocortol de la spécialité générique versus Pivalone a été réalisée.**

La référence et le générique ont la même composition qualitative et quantitative. Le système de délivrance semble identique à celui de la référence.

Un résumé du dossier sur le plan analytique et galénique est présenté. Il est indiqué que le dossier présente un grand nombre d'insuffisances sur le plan analytique, notamment en ce qui concerne l'ASMF.

Sur le plan galénique, un certain nombre d'insuffisances sont également rapportées.

*Un membre du groupe* précise notamment que la validation de la méthode de mesure des diamètres des gouttelettes pulvérisées n'est pas fournie, qu'il n'y a pas de comparaison des nuages de gouttelettes pulvérisées entre la référence et le générique et que le temps minimum possible entre 2 amorçages aurait dû également être déterminé et comparé avec celui de la référence.

L'étude de perméation, utilisant 6 donneurs, a été faite en cellules de diffusion sur peau humaine délamainée pour mimer la muqueuse. Cette étude démontre l'absence de passage systémique de la substance active à travers la muqueuse pour la référence et le générique.

Il est indiqué qu'il n'y a pas de modèle de référence pour la muqueuse nasale. De nombreuses références bibliographiques ont été citées dans le dossier. Le laboratoire juge que la méthode proposée est la plus pertinente pour se rapprocher de la muqueuse nasale.

*Un membre du groupe* fait remarquer que 3 « strippings » semblent trop faibles pour que la peau puisse simuler la muqueuse nasale.

Certains membres se demandent si un modèle sur muqueuse intestinale ne serait pas plus proche de la muqueuse nasale. *Un membre du groupe* indique que les transporteurs de la muqueuse nasale sont beaucoup moins connus. Il précise également qu'il n'est pas certain que l'on puisse établir un parallélisme entre muqueuse intestinale et muqueuse nasale.

Certains membres posent la question de la nécessité de telles études.

Le secrétaire de séance rappelle qu'à ce jour l'acceptation des médicaments génériques de médicaments topiques est basée sur la similarité entre les formules du générique et de la référence, sur la comparaison de paramètres pharmacotechniques entre le générique et la référence et sur l'étude de perméation. A ce jour, les études de perméation ont toujours été exigées.

*Un membre du groupe* précise que des publications dans les années 80-90 indiquaient que le tixocortol était un corticoïde identifié comme n'ayant pas d'effet systémique.

*Un membre du groupe* fait remarquer qu'il est fait état dans le rapport d'expert clinique d'absence d'effet systémique dû à un fort effet de premier passage hépatique. On ne peut donc pas en déduire une absence d'effet systémique pour la voie nasale.

Aucune documentation concernant l'absence de passage systémique de cette molécule par voie nasale n'a été versée.

Au niveau clinique, l'évaluateur pharmacocinétique de l'ANSM a demandé dans son rapport que les profils de tolérance des 2 formulations soient comparés via la détermination de leur passage systémique. Les données fournies dans le dossier clinique ne concernent que la tolérance de la spécialité de référence versus un placebo.

<b>Question posée 1</b>	Le développement pharmaceutique apporte-t-il la preuve de la similarité pharmaceutique de la spécialité TIXOCORTOL H2 PHARMA 1%, suspension nasale avec la spécialité de référence ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		2
Nombre d'avis défavorables		6
Nombre d'abstention		4
<b>Cécile LAUGEL est sortie et n'a pas participé ni au débat ni au vote.</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que le développement pharmaceutique n'apporte pas la preuve de la similarité pharmaceutique de la spécialité TIXOCORTOL H2 PHARMA 1%, suspension nasale avec la spécialité de référence, notamment en l'absence de comparaison des nuages de gouttelettes pulvérisées entre la référence et le générique, de l'absence de validation de la méthode de mesure des diamètres des gouttelettes pulvérisées.	
<i>Avis minoritaires</i>	<p><i>Deux membres du groupe</i> estiment que l'on peut conclure à la similarité pharmaceutique de la spécialité TIXOCORTOL H2 PHARMA 1%, suspension nasale avec la spécialité de référence, malgré les déficiences du développement galénique qui ont été signalées.</p> <p><i>Quatre membres du groupe</i> s'abstiennent.</p>	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 2</b>	Le modèle choisi pour l'étude <i>in vitro</i> , à savoir une peau humaine ayant subi un léger stripping de la couche cornée, est-il pertinent pour comparer 2 formulations destinées à être appliquées sur la muqueuse nasale ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		12/13
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		12
Nombre d'abstention		0
<b>Cécile LAUGEL est sortie et n'a pas participé ni au débat ni au vote.</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	<p>A l'unanimité, les membres présents du groupe de travail estiment que le modèle choisi pour l'étude <i>in vitro</i> n'est pas pertinent pour comparer 2 formulations destinées à être appliquées sur la muqueuse nasale.</p> <p>Le modèle n'étant pas validé pour être jugé pertinent pour ce type d'étude, le laboratoire devra documenter l'absence de passage systémique de cette molécule par voie nasale.</p>	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 3</b>	Si oui, les résultats de l'étude in vitro comparant la spécialité TIXOCORTOL H2 PHARMA 1%, suspension nasale et la spécialité de référence démontrent-ils la similarité du passage entre les deux produits ?
	<b>Compte tenu de la réponse à la question 2, la question 3 n'est pas posée.</b>

**Déroulement de la séance**

<b>Nom du dossier</b> < nom >	DUTASTERIDE ZYDUS 0.5mg, capsule molle
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NL 43251
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	15h15-15h45

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"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

<b>Références documentaires</b>
Module 2
Module 3.2.P.1 à 3.2.P.4

**Présentation de la problématique**

**Le laboratoire ZYDUS a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE pour la spécialité DUTASTERIDE ZYDUS 0.5 mg, capsule molle.**

**Il s'agit d'une demande générique de la spécialité de référence AVODART 0.5 mg, capsule molle des laboratoires GLAXOSMITHKLINE.**

**Ce dossier fait partie des premières soumissions de génériques à base de DUTASTERIDE.**

**Le dossier fait référence à un ASMF. Dans les dernières étapes du procédé de synthèse, le laboratoire utilise la 2,5-bis (trifluorométhyl) aniline qui apporte une part importante à la structure de la substance active. Toutefois, le laboratoire la traite comme un simple réactif et ne verse aucune donnée sur sa qualité. Par ailleurs, dans la préparation du produit fini, le laboratoire utilise le BHT comme antioxydant et du méthylparaben et du propylparaben comme conservateurs antimicrobiens à des doses non optimisées.**

Un résumé du dossier sur le plan analytique est présenté. De nombreuses insuffisances sont rapportées, notamment en ce qui concerne les impuretés potentiellement présentes dans la substance active.

*Un membre du groupe* précise que le dustastéride fait l'objet d'une monographie à la Pharmacopée européenne en vigueur depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2014. Sans dévoiler la partie fermée de l'ASMF, il indique également que la 2,5-bis (trifluorométhyl) aniline qui a une structure complexe et qui est un élément structural important de la molécule devrait être considérée comme un « starting material ». De plus, ce dérivé intervient à un stade avancé du procédé de synthèse. En conséquence, des informations concernant son mode de synthèse, ses impuretés, etc...sont nécessaires.

Un bref résumé de la partie galénique du dossier est également présenté.

*Un membre du groupe* indique que l'addition de conservateurs (parabens) dans la suspension de gélatine est justifiée de la part du laboratoire par la durée de stockage de 5 jours de la suspension, ce qui ne semble pas une justification acceptable. L'ajout de conservateurs ne doit pas viser à palier des déficiences dans les conditions de fabrication. La durée de stockage de 5 jours n'est pas justifiée. Par ailleurs, les doses de parabens retenues sont supérieures à celles démontrées efficaces expérimentalement.

Il est fait remarquer que la spécialité de référence ne contient pas de conservateurs.

La quantité d'antioxydant (BHT) retenue dans la formule n'est pas justifiée. En effet, même si elle correspond à celle utilisée dans la spécialité de référence, elle représente le double de celle démontrée efficace dans les études expérimentales.

Le secrétaire de séance rappelle qu'en règle générale, l'utilisation des conservateurs sans justification pertinente n'est pas acceptable et que la dose retenue doit toujours être la dose minimale nécessaire.

<b>Question posée 1</b>	La 2,5-bis (trifluorométhyl) aniline ne devrait-elle pas être considérée comme un « starting material » avec toutes les exigences qui en découlent en termes de données scientifiques ?	
<b>Votes</b>		
	Nombre de votants sur nombre global	13/13
	Nombre d'avis favorables	12
	Nombre d'avis défavorables	0
	Nombre d'abstention	1
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents juge que la 2,5-bis (trifluorométhyl) aniline doit être considérée comme un « starting material » avec toutes les exigences qui en découlent en termes de données scientifiques. En effet, ce dérivé constitue un élément structural important de la molécule.	
<i>Avis minoritaires</i>	<i>Un membre du groupe s'abstient.</i>	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 2</b>		<b>L'utilisation du BHT à la dose revendiquée est-elle acceptable ?</b>	
<b>Votes</b>			
Nombre de votants sur nombre global		13/13	
Nombre d'avis favorables		4	
Nombre d'avis défavorables		8	
Nombre d'abstention		1	
<b>Avis relatif à la question posée</b>			
<i>Avis majoritaires</i>		La majorité des membres présents juge que l'utilisation du BHT à la dose revendiquée n'est pas acceptable. La dose revendiquée dans la formule n'est pas optimisée, elle ne correspond pas à la dose minimale démontrée efficace dans les études expérimentales réalisées.	
<i>Avis minoritaires</i>		<p>Quatre membres du groupe estiment que l'utilisation du BHT à la dose revendiquée est acceptable dans la mesure où la quantité revendiquée est la même que celle utilisée dans le médicament de référence.</p> <p>Un membre du groupe s'abstient.</p>	
<b>Proposition d'action :</b>		<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée 3</b>		<b>L'utilisation du méthylparaben et du propylparaben aux doses revendiquées dans la solution de gélatine est-elle acceptable ?</b>	
<b>Votes</b>			
Nombre de votants sur nombre global		13/13	
Nombre d'avis favorables		0	
Nombre d'avis défavorables		13	
Nombre d'abstention			
<b>Avis relatif à la question posée</b>			
<i>Avis majoritaires</i>		<p>A l'unanimité, les membres présents du groupe de travail estiment que l'utilisation du méthylparaben et du propylparaben aux doses revendiquées dans la solution de gélatine n'est pas acceptable.</p> <p>La justification de l'utilisation de parabens dans la formule n'est pas jugée acceptable.</p>	
<i>Avis minoritaires</i>			
<b>Proposition d'action :</b>		<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

## Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	CARMELLOSE INVENT FARMA 5mg/ml, collyre en solution en récipient unidose
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NL 43791
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	15h45-16h30

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"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

### Références documentaires

Module 2.3.S et 2.3.P

Module 2.3.S et 2.3.P

### Présentation de la problématique

**Le laboratoire INVENT FARMA a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10.3 de la directive 2001/83/CE pour la spécialité CARMELLOSE INVENT FARMA 5 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose.**

**Il s'agit d'une demande hybride-bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence CELLUFLUID 5 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose des laboratoires ALLERGAN.**

**Aucune étude clinique n'a été versée. Le laboratoire démontre la similarité avec la référence par la comparaison des caractéristiques physicochimiques et rhéologiques.**

Un résumé du dossier sur le plan analytique est présenté. De très nombreuses insuffisances sont rapportées, notamment en ce qui concerne la partie substance active. Ce dossier devrait comporter une partie 3.2.S complète.

*Un membre du groupe* indique qu'aucune appréciation du degré de substitution n'a été réalisée, ni en données scientifiques, ni en contrôle.

*Un expert externe ponctuel* est auditionné pour la partie galénique du dossier. Il précise notamment que le développement pharmaceutique a porté sur l'optimisation et la reproductibilité de la viscosité.

Toutefois, il mentionne l'absence d'information concernant la description de la méthode de mesure de la viscosité.

Il indique que des comparaisons avec la référence ont été réalisées. Le laboratoire a ciblé la viscosité de la spécialité de référence. Les données fournies montrent une comparabilité du générique avec la spécialité de référence.

Le secrétaire de séance indique que les formules excipiendaires sont qualitativement identiques et légèrement différentes sur le plan quantitatif.

Il est toutefois fait remarquer que la taille des gouttes n'est pas étudiée et comparée avec celle de la spécialité de référence. Cependant, certains membres du GT indiquent que ce point, exigé pour certains collyres dont ceux contenant des bétabloquants, a un intérêt moindre pour ce collyre dont l'objectif est de garder l'œil humide, objectif atteint du fait d'une viscosité similaire. Cette comparaison aurait dû toutefois figurer dans le développement galénique.

*L'expert externe ponctuel* indique qu'il n'y a pas de holding time, ce point est critique pour ce type de produit qui peut se recontaminer très facilement.

*Un membre du groupe* fait remarquer qu'il s'agit d'une macromolécule, l'évolution de la masse moléculaire en cours de stérilisation aurait pu être étudiée. Il indique également que la perte en eau au cours du temps, à une température donnée sous humidité contrôlée aurait pu être réalisée.

*Il est fait remarquer qu'un certain nombre de substituts lacrymaux sont enregistrés en tant que dispositifs médicaux. A cet égard, le secrétaire de séance précise que la spécialité de référence ayant toujours une AMM active, les demandes de génériques ont été acceptées. Toutefois, la question devra être posée à la DAJR, ces produits (collyres à base de carmellose ou d'hypromellose utilisés comme lubrifiant lacrymal) doivent-ils continuer à être enregistrés en tant que médicaments ou doivent-ils passer sous le statut de dispositifs médicaux ?*

**Le secrétaire de séance remercie l'expert externe ponctuel auditionné pour sa participation à la discussion sur le dossier. Celui-ci quitte la séance avant la mise au vote des questions.**

<b>Question posée</b>	Les études comparant CARMELLOSE INVENT FARMA 5 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose par rapport à la référence sont-elles suffisantes et convaincantes pour démontrer la similarité entre les deux produits ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		11/13
Nombre d'avis favorables		6
Nombre d'avis défavorables		5
Nombre d'abstention		
<b>Jérôme Barré et Bruno Lacarelle ont quitté la séance au cours du débat concernant ce produit et n'ont donc pas pris part au vote.</b>		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres présents (6/11) juge que les études comparant CARMELLOSE INVENT FARMA 5 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose par rapport à la référence permettent de démontrer la similarité entre les deux produits. Toutefois, les membres demandent que la description et la validation de la mesure de la viscosité figure dans le dossier.	

<i>Avis minoritaires</i>	<i>Cinq membres du groupe</i> estiment que les études comparant CARMELLOSE INVENT FARMA 5 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose par rapport à la référence ne sont pas suffisantes pour démontrer la similarité entre les deux produits. De plus, les informations concernant la méthode de mesure de la viscosité sont manquantes, or le développement galénique est basé sur l'optimisation de la viscosité.	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b> < nom >	HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2mg/ml, collyre en solution en récipient unidose
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	NL 43790
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	16h30-17h15

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"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

### Références documentaires

Modules 2.3.S et 2.3.P

Module 3.2.P.2

## Présentation de la problématique

**Le laboratoire INVENT FARMA a déposé une demande d'AMM en procédure nationale selon l'article 10.3 de la directive 2001/83/CE pour la spécialité HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose.**

**Il s'agit d'une demande hybride-bioéquivalence non démontrée par des études de biodisponibilité par rapport à la spécialité de référence ARTELAC 1.6 mg/0.5ml, collyre en solution en récipient unidose des laboratoires CHAUVIN.**

**Aucune étude clinique n'a été versée. Le laboratoire démontre la similarité avec la référence par la comparaison des caractéristiques physicochimiques et rhéologiques.**

Un résumé du dossier sur le plan analytique est présenté. De très nombreuses insuffisances sont rapportées, notamment en ce qui concerne la partie substance active. Ce dossier devrait comporter une partie 3.2.S complète. *Un membre du groupe* indique un manque d'information concernant le degré de substitution de la substance active qui représente une caractéristique structurale importante. Les bulletins d'analyse du producteur de la substance active indique un degré de substitution, ce même degré de substitution est mentionné par le fabricant du produit fini en section 3.2.P.2 toutefois, celui-ci n'est pas contrôlé.

*Un expert externe ponctuel* est auditionné pour la partie galénique du dossier. Il indique qu'une comparaison complète des paramètres pharmaceutiques a été réalisée (pH, viscosité, osmolalité, aspect visuel, coloration). Il précise également que le développement pharmaceutique a porté sur l'optimisation et la reproductibilité de la viscosité. Toutefois, il est mentionné l'absence d'information concernant la description de la méthode de mesure de la viscosité. La taille des gouttes n'a pas été étudiée et comparée avec celle de la spécialité de référence. Comme indiqué dans la discussion du précédent dossier, ce point bien que considéré comme non majeur pour ce collyre, aurait dû être abordé dans le développement galénique.

*L'expert externe ponctuel* indique également qu'il n'y a pas de holding time, ce point est critique pour ce type de produit qui peut se recontaminer très facilement. Par ailleurs, il précise que le point crucial pour garantir la qualité de ce médicament est la viscosité.

*Un membre du groupe* indique que l'évolution de la viscosité en stabilité devrait être étudiée comparativement avec celle de la référence.

**Le secrétaire de séance remercie l'expert externe ponctuel auditionné pour sa participation à la discussion sur le dossier. Celui-ci quitte la séance avant la mise au vote des questions**

<b>Question posée 1</b>	Afin de pouvoir établir la similarité entre la spécialité HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose et la référence, est-il nécessaire d'avoir le même degré de substitution entre les 2 hypromellose ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		11/13
Nombre d'avis favorables		7
Nombre d'avis défavorables		2
Nombre d'abstention		2
<b>Jérôme Barré et Bruno Lacarelle ayant déjà quitté la séance, ils n'ont pas participé au débat concernant ce produit ni au vote.</b>		

<b>Avis relatif à la question posée</b>					
<i>Avis majoritaires</i>	<p>La majorité des membres présents juge qu'il est nécessaire d'avoir le même degré de substitution entre les 2 hypromellose pour pouvoir établir la similarité entre la spécialité HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidosé et la référence.</p> <p>Les substances actives ne peuvent être jugées similaires que si leurs qualités, sont similaires, par conséquent le degré de substitution entre les 2 hypromellose doit être le même pour pouvoir conclure à la similarité de la substance active entre le générique et la référence.</p> <p>Le laboratoire devra démontrer la similarité du degré de substitution entre la substance active du générique et celui de la référence, le degré de substitution devra également être introduit dans la monographie de contrôle de la substance active.</p>				
<i>Avis minoritaires</i>	<p><i>Deux membres du groupe</i> estiment qu'il n'est pas nécessaire d'avoir le même degré de substitution entre les 2 hypromellose pour pouvoir établir la similarité entre la spécialité HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidosé et la référence.</p> <p>La démonstration de la similarité de la viscosité et des autres paramètres pharmacotechniques entre le générique et la référence dans le développement galénique doivent permettre de s'assurer de la similarité des 2 médicaments</p> <p><i>Deux membres du groupe</i> s'abstiennent.</p>				
<b>Proposition d'action :</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th><b>Par</b></th> <th><b>Échéance</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>		
<b>Par</b>	<b>Échéance</b>				

<b>Question posée 2</b>	<p>Les études comparant HYPROMELLOSE INVENT FARMA 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidosé par rapport à la référence sont-elles suffisantes et convaincantes pour démontrer la similarité entre les deux produits ?</p> <p>Cette question est posée indépendamment de la réponse à la question précédente sur le degré de substitution de la substance active.</p>
<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	11/13
Nombre d'avis favorables	6
Nombre d'avis défavorables	4
Nombre d'abstention	1
<b>Jérôme Barré et Bruno Lacarelle ayant déjà quitté la séance, ils n'ont pas participé au débat concernant ce produit ni au vote.</b>	
<b>Avis relatif à la question posée</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	<p>La majorité des membres présents juge que les études comparant HYPROMELLOSE INVENT 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidosé par rapport à la référence permettent de démontrer la similarité entre les deux produits, malgré l'absence d'information concernant la description de la méthode de mesure de la viscosité.</p> <p>Toutefois, les membres demandent que la description et la validation de la mesure de la viscosité figure dans le dossier.</p>

<i>Avis minoritaires</i>	<p>Quatre membres du groupe estiment que les études comparant HYPROMELLOSE INVENT 3.2 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose par rapport à la référence ne permettent pas de démontrer la similarité entre les deux produits.</p> <p>L'évolution de la viscosité en stabilité devrait être étudiée comparativement avec celle de la référence. De plus, les informations concernant la méthode de mesure de la viscosité sont manquantes, or le développement galénique est basé sur l'optimisation de la viscosité.</p> <p><i>Un membre du groupe s'abstient.</i></p>	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier &lt; nom&gt;</b>	Retour du QWP
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	17h15-17h45

### 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 de la dernière réunion du « Quality Working Party » à l'Agence Européenne du Médicament.*