

Numéro document * :	GT20201333
Date document * :	16/09/2013
N° Enregistrement Audio * :	GT20201334

GT20 Médicaments génériques et sur la qualité pharmaceutique des médicaments chimiques				2013	3
Séance du * :	03/10/2013	de * :	14:00	à * :	17:30
en salle * :	A014				

Responsable du groupe de travail ou commission :	Direction :	DM-EVAL
	Pôle :	Pharmaceutique
	Personne en charge :	Antoine SAWAYA

	Noms des participants	Président / secrétaire	Présent	Absent / excusé	Copie	Rédacteur
	Véronique ANDRIEU					
	Jerôme BARRE					
	Jean BERNADOU					
	Odile CHAMBIN					
	Corinne DELAURENT					
	Huguette FABRE					
	Hatem FESSI			excusé		
	Anne GAYOT					
	Danièle GONCALVES					
	Alain GRAFTIEAUX					
	Bruno LACARELLE			Absent		
	Cécile LAUGEL					
	Ludovic LECOINTRE					
	Solange MICHAUD			excusée		
	Jean OUSTRIN					
	Pascal WEHRLE			excusé		
	Denis WOUESSI DJEWE					
	Martine ZUBER					
	Antoine SAWAYA	X				
	Véronique DEFFARGES					X
	Maryam MEHMANDOUST					
	Lama SARGI					
	Francoise DEVAUX					
	Sophie GERMINET					
	Alan SANH					
	Anne DUNAND					
	Laure DELIGNIVILLE					

Programme de séance

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action	Avis EU nécessaire avant publication	Liens DPI
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption		Oui
1.2	Adoption du CR de GT20 Médicaments génériques et sur la		*Sélectionner valeur*		*Sélec. val*
2.	Dossiers thématiques				
2.1	VITAMINE D3, solution buvable	ADU/SGE	Pour discussion		Non
3.	Dossiers Produits - Substances (National)				
3.1	VANCOMYCINE MEDIPHA SANTE	SGE/LSC	Pour discussion		Non
3.2	ACETATE DE GLATIRAMERE JENSON	FDE/LSC	Pour discussion		Non
3.3	DEXPANTHENOL SUBSTIPHARM	SGE	Pour discussion		Non
3.4	DEXPANTHENOL ARROW	FDE	Pour discussion		Oui
4.	Dossiers Produits - Substances (Europe)				
4.1	DOTAGITA	SGE/MME	Pour discussion	Oui	Non
5.	Tour de table				

Déroulement de la séance

1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	*Sélec. val*
	Commentaires :	

Après avoir accueilli l'ensemble des participants et vérifié que le quorum est atteint, le secrétaire de séance ouvre la séance.
Il souhaite la bienvenue à Cécile Laugel qui a rejoint le groupe.
Le secrétaire de séance 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, 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 par le gestionnaire de séance pour les membres présents à ce groupe de travail.
De même, 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 1 fois par an, avant la date d'échéance de la précédente déclaration et également dès l'existence d'un nouveau lien d'intérêt.
Il précise également 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 ce groupe
Il rappelle que le prochain GT aura lieu le 28 novembre 2013.

1.2 Adoption du CR de l'instance *Sélec. val*

Commentaires :

	Type de dossier :	3. dossier produits-substances (national)		
	Nom du dossier :	VANCOMYCINE MEDIPHA SANTE 500mg et 1000mg, poudre pour solution à diluer pour perf		
	Numéro de dossier NL :	43152-43153		
	Firme concernée :	Medipha Sante		
	Nom de l'évaluateur :			
	Horaire de passage :	De: <input type="text"/>	à : <input type="text"/>	

Liens d'intérêt

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Niveau du lien	Type de lien	Période	Traitement en séance		
					DPI > 1an *Sélec. val*	Si niveau 1 *Sélec. val*	Si niveau 2 *Sélec. val*
			Sélectionner une valeur				

Critère 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 type="checkbox"/> Oui
Caractère innovant du dossier :	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique :	<input type="checkbox"/>

Références documentaires
Module 3.2.P.5.1 Spécification du produit fini
Module 3.2.P.8 Stabilité du produit fini
Quality overall summary (QOS)

Présentation de la problématique
<p>Le laboratoire Medipha Santé demande pour ses spécialités une AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/EC. Les spécialités proposées sont positionnées comme génériques des spécialités de référence Vancocine 500 mg et 1 g poudre pour solution injectable des laboratoires Lilly. La vancomycine est un antibactérien de la famille des glycopeptides obtenu par fermentation et de composition complexe. Le composant principal est la vancomycine B. Les autres composants et/ou impuretés ne sont pas tous définis. La procédure CEP est utilisée pour la substance active. Toutefois, il est noté des discordances entre les exigences du CEP et les spécifications du demandeur d'AMM.</p> <p>Concernant le produit fini, les spécifications du demandeur d'AMM sont basées sur les monographies de l'USP et de la BP pour la Vancomycine injectable.</p> <p>Résumé des débats :</p> <p><i>Un évaluateur ANSM</i> rappelle que l'ANSM a exigé les spécifications suivantes pour tous les produit finis contenant la vancomycine B :</p> <ul style="list-style-type: none"> - limites en Vancomycine B : 93% à libération et 90% à préremption - limites en impuretés totales : 7% à libération et 10% à préremption <p>Ces spécifications qui prennent en compte la spécificité de cette substance active obtenue par fermentation et de composition complexe servent à avoir une qualité homogène assurant un même profil d'efficacité et de sécurité entre l'ensemble des produits concernés.</p> <p>Jean Bernadou prend la parole pour faire un résumé des problématiques du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - concernant la substance active, les spécifications retenues par le demandeur sont celles de la monographie de la Pharmacopée Européenne or les spécifications fixées dans le CEP sont plus strictes. De plus, la substance active de référence choisie étant celle de l'USP dont le dosage est exprimé différemment de celle de la Pharmacopée européenne, il n'y a aucune corrélation possible. - concernant le produit fini, les spécifications proposées par la firme ne sont pas en accord avec les exigences de l'ANSM.

Questions

Numéro :

Les spécifications du produit fini proposées par Médipha Santé sont-elles acceptables ?

Votes

Nombre de votants sur nombre global :	14
Nombre d'avis favorables :	0
Nombre d'avis défavorables :	14
Nombre d'abstention :	0

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires

Compte tenu des spécifications exigées par l'ANSM pour les médicaments contenant de la vancomycine, le groupe de travail juge à l'unanimité que les spécifications proposées par le laboratoire ne sont pas acceptables.

Avis minoritaires

Proposition d'action	Par	Échéance

Numéro :

La durée de conservation du produit fini proposée par Médipha Santé est-elle acceptable ?

Votes

Nombre de votants sur nombre global :	14
Nombre d'avis favorables :	0
Nombre d'avis défavorables :	14
Nombre d'abstention :	0

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires	A l'unanimité, le groupe de travail juge que l'on ne peut pas statuer sur la durée de conservation proposée par la firme. D'une part, les spécifications proposées par la firme ne sont pas acceptables, d'autre part, le nombre de lots (pilotes ou de taille industrielle) suivis en conditions accélérées est insuffisant.		
Avis minoritaires			
Proposition d'action		Par	Echéance
Numéro : <input style="width: 50px;" type="text"/>			
Votes Nombre de votants sur nombre global : <input style="width: 100px;" type="text"/> Nombre d'avis favorables : <input style="width: 100px;" type="text"/> Nombre d'avis défavorables : <input style="width: 100px;" type="text"/> Nombre d'abstention : <input style="width: 100px;" type="text"/>			
Avis relatif à la question posée			
Avis majoritaires			
Avis minoritaires			
Proposition d'action		Par	Echéance

Type de dossier :	3. dossier produits-substances (national)		
Nom du dossier :	ACETATE DE GLATIRAMERE JENSON 20 mg/ml, solution injectable en seringue pré-remplie		
Numéro de dossier NL :	NL 41464		
Firme concernée :	JENSON PHARMACEUTICALS SERVICES		
Nom de l'évaluateur :			
Horaire de passage :	De :	à :	

Liens d'intérêt							
Nom, Prénom	DPI > 1 an	Niveau du lien	Type de lien	Période	Traitement en séance		
					DPI > 1an	Si niveau 1	Si niveau 2

Critère de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques :	Non
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire :	Oui
Caractère innovant du dossier :	
Impact majeur de santé publique :	

Références documentaires
Relevé d'avis du GT pharmaceutique du 10 novembre 2011
Mod 3.2.S.3. elucidation-of-structure-report -soumission initiale
GLATIRAMERE JENSON QOS Drug-substance
Réponse mesure d'instruction --safetyefficacy
Réponses mesure d'instruction-3-2-S-3-1

Présentation de la problématique

Le laboratoire Jenson demande pour sa spécialité une AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/EC. La spécialité proposée est positionnée comme générique de la spécialité de référence COPAXONE 20 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie des laboratoires TEVA PHARMA. L'acétate de glatiramère est issu d'une synthèse peptidique aléatoire à partir d'un mélange de 4 acides aminés : tyrosine, glutamine, alanine, lysine. Il s'agit donc d'un mélange de peptides de masse moléculaire comprise entre 4000 et 9000 Da et de séquence aléatoire. Le laboratoire présente une caractérisation analytique, immunologique et de pharmacologie animale en comparaison avec Copaxone. Compte tenu de la structure de la substance active qui est mal définie, la similarité avec la spécialité de référence est à discuter.

Résumé des débats :

Un évaluateur ANSM rappelle le caractère particulier de cette substance active dont la composition et la structure sont essentiellement définis par sa méthode de synthèse.

A la question posée par l'agence concernant la similarité avec la spécialité de référence COPAXONE, le laboratoire a répondu en fournissant des études où l'influence des différents paramètres opératoires du procédé de fabrication est étudiée. Il a par ailleurs complété partiellement les études de comparabilité analytique avec la référence versées initialement. Toutefois, aucune donnée pharmaceutique nouvelle pouvant démontrer sans ambiguïté la similarité de ce médicament par rapport à COPAXONE n'a été versée.

Un évaluateur ANSM précise que la reproductibilité du procédé en ce qui concerne la distribution des différentes masses moléculaires n'est pas démontrée.

A la demande d'un membre du groupe, *il* indique ce qui est fait pour les biosimilaires pour démontrer la similarité.

Le secrétaire de séance précise qu'il est possible de s'inspirer des études faites sur les biosimilaires pour démontrer la similarité entre les 2 produits. Toutefois, ce médicament n'étant pas un produit biologique, il ne peut se positionner en tant que biosimilaire.

Un évaluateur ANSM présente les différentes études précliniques fournies.

Les essais menés permettent de montrer des propriétés pharmacologiques in vitro comparables entre le générique et la référence mais les essais pharmacologiques in vivo ne sont pas concluant quant à la comparabilité entre les 2 spécialités .

Questions

Numéro : 1

Les données pharmaceutiques et précliniques versées permettent-elles de conclure à la similarité entre le générique et la référence ?

Votes

Nombre de votants sur nombre global :	14
Nombre d'avis favorables :	0
Nombre d'avis défavorables :	14
Nombre d'abstention :	0

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires

A l'unanimité, le groupe de travail juge que les données fournies sont insuffisantes pour conclure à la similarité entre le générique et la référence

Avis minoritaires

Proposition d'action	Par	Echéance

Type de dossier :	4. dossier produits-substances (Europe)		
Nom du dossier :	DOTAGITA 0,05 mmol/ml, solution injectable		
Numéro de dossier NL :	43457-DE/H/3604/01/DC		
Firme concernée :	AGFA HEALTHCARE		
Nom de l'évaluateur :			
Horaire de passage :	De: <input type="text"/>	à : <input type="text"/>	<input type="text"/>

Liens d'intérêt							
Nom, Prénom	DPI > 1 an	Niveau du lien	Type de lien	Période	Traitement en séance		
					DPI > 1an	Si niveau 1	Si niveau 2

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

Références documentaires
Modules 2.3.S (S1 S2 S3 S4 et S7) et 3.2.S.2.6 du Dota biophore et de l'oxyde de gadolinium
Modules 2.3.P (P1 P2 P5 P8)

Présentation de la problématique
<p>Le laboratoire AGFA HEALTHCARE demande pour sa spécialité une AMM selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/EC. La spécialité proposée est positionnée comme générique de la spécialité de référence DOTAREM 0,5mmol/ml solution injectable des laboratoires GUERBET. Cette spécialité est un produit de contraste utilisé en IRM (principe actif : Gadolinium).</p> <p><i>La problématique du dossier a été débattue au sein du GT ; toutefois, le dossier étant en cours de discussion au niveau européen, le débat ne peut être rendu public à ce stade.</i></p>

Questions		
Numéro :	<input type="text" value="1"/>	
La substance active du produit générique est elle équivalente à celle de la spécialité de référence notamment au niveau du taux de gadolinium libre et des impuretés chélatantes de faible stabilité ?		
Votes		
Nombre de votants sur nombre global :	<input type="text"/>	
Nombre d'avis favorables :	<input type="text"/>	
Nombre d'avis défavorables :	<input type="text"/>	
Nombre d'abstention :	<input type="text"/>	
Avis relatif à la question posée		
Avis majoritaires	<i>Le dossier étant en cours de discussion au niveau européen, le débat ne peut être rendu public à ce stade.</i>	
Avis minoritaires		
Proposition d'action	Par	Echéance
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

	Type de dossier :	3. dossier produits-substances (national)
	Nom du dossier :	DEXPANTHENOL SUBSTIPHARM 5%, pommade

Numéro de dossier NL :	43272-43273-43274-43275		
Firme concernée :	Substipharm developpement		
Nom de l'évaluateur :			
Horaire de passage :	De :		à :

Liens d'intérêt							
Nom, Prénom	DPI > 1 an	Niveau du lien	Type de lien	Période	Traitement en séance		
					DPI > 1an	Si niveau 1	Si niveau 2

Critère 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 type="checkbox"/> Oui
Caractère innovant du dossier :	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique :	<input type="checkbox"/>

Références documentaires
Mod 3.2.P.2 pharmaceutical-development
Mod 3.2.P.8.1 stability-summary
Mod 3.2.P.8.3 stability-data
QOS drug-product
Clinical-overview
RCP proposé par la firme

Présentation de la problématique
<p>Le laboratoire Substipharm demande pour ses spécialités une AMM selon l'article 10.3 de la directive 2001/83/EC. Les spécialités proposées sont positionnées comme demande hybride, bioéquivalence ne pouvant être démontrée de la spécialité de référence BEPANTHEN 5%, pommade des laboratoires BAYER SANTE FAMILIALE.</p> <p>Outre les données pharmaceutiques, le laboratoire dépose des comparaisons pharmaco-techniques entre sa spécialité et la spécialité de référence ainsi que des données de perméation cutanée.</p>

Questions

Numéro :

La comparaison des formules qualitatives et quantitatives des spécialités générique et de référence et les études de perméation cutanée sont-elles suffisantes pour démontrer l'équivalence entre les deux spécialités ?

Votes

Nombre de votants sur nombre global :	<input type="text" value="14"/>
Nombre d'avis favorables :	<input type="text" value="0"/>
Nombre d'avis défavorables :	<input type="text" value="14"/>
Nombre d'abstention :	<input type="text" value="0"/>

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires

Les formules qualitatives et quantitatives entre les 2 spécialités sont similaires. Toutefois, Anne Gayot précise que les études de perméation cutanée ont été réalisées avec la cellule de Saarbruck et non pas la cellule de Franz. La cellule de Saarbruck n'est pas un test dynamique et est moins sensible que la cellule de Franz.
De plus, pour assurer une bonne représentativité du test, il faut un minimum de 3 cellules par donneur, ce qui n'est pas le cas dans ce dossier (2 cellules par donneur)
Les membres du GT considèrent que les éléments fournis dans le dossier ne permettent pas de démontrer l'équivalence entre la spécialité de référence et le médicament générique.

Avis minoritaires

Proposition d'action

Par

Echéance

Proposition d'action	Par	Echéance

Numéro :

Le protocole de l'étude de stabilité après ouverture est-il acceptable et permet-il d'accorder la durée de conservation après ouverture proposée par le demandeur d'AMM dans le module 3 ?

Votes		
Nombre de votants sur nombre global :		14
Nombre d'avis favorables :		0
Nombre d'avis défavorables :		14
Nombre d'abstention :		0
Avis relatif à la question posée		
Avis majoritaires		
Compte tenu que les études après 1ère ouverture du tube n'ont pas été réalisées selon un protocole correspondant aux conditions normales d'utilisation, les membres du GT considèrent qu'aucune durée de conservation après 1ère ouverture du tube ne peut être fixée.		
Avis minoritaires		
Proposition d'action	Par	Échéance

Type de dossier :	3. dossier produits-substances (national)		
Nom du dossier :	DEXPANTHENOL ARROW 5%, pommade		
Numéro de dossier NL :	NL 42264		
Firme concernée :	ARROW GENERIQUES		
Nom de l'évaluateur :			
Horaire de passage :	De :	à :	

Liens d'intérêt							
Nom, Prénom	DPI > 1 an	Niveau du lien	Type de lien	Période	Traitement en séance		
					DPI > 1an	Si niveau 1	Si niveau 2
Hatem FESSI			Activité régulière de conseil (2.4.IP-AC)	1/04/2011 au 30/04/2012			Absent

Critère de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques :	Non
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire :	Oui

Caractère innovant du dossier :		Non
Impact majeur de santé publique :		Non

Références documentaires

Résumé de l'étude de perméation cutanée
Relevé d'avis du GTMG du 18 octobre 2012

Présentation de la problématique

Le laboratoire ARROW GENERIQUES demande pour sa spécialité une AMM selon l'article 10.3 de la directive 2001/83/EC. La spécialité proposée est positionnée comme demande hybride, bioéquivalence ne pouvant être démontrée de la spécialité de référence BEPANTHEN 5%, pommade des laboratoires BAYER SANTE FAMILIALE.

Lors de l'examen initial du dossier, il a été demandé au laboratoire de réaliser des études d'absorption percutanée ex vivo sur des biopsies de peau prélevées sur 6 donneurs (et non 4).

Le laboratoire répond en fournissant des résultats d'études d'absorption cutanée sur des prélèvements provenant de 6 donneurs et 3 cellules par donneur. Véronique Andrieu estime que les études présentées sont satisfaisantes et que les résultats présentés sur la perméation cutanée sont similaires entre le générique et la référence.

Questions

Numéro : 1

La comparaison des formules qualitatives et quantitatives des spécialités générique et de référence et les études de perméation cutanée sont-elles suffisantes pour démontrer l'équivalence entre les deux spécialités ?

Votes

Nombre de votants sur nombre global :	14
Nombre d'avis favorables :	14
Nombre d'avis défavorables :	0
Nombre d'abstention :	0

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires	La comparaison des formules qualitatives et quantitatives des spécialités générique et de référence et les études de perméation cutanée permettent de démontrer l'équivalence entre la spécialité de référence et le médicament générique.
Avis minoritaires	
Proposition d'action	Par

Type de dossier :	2. dossier thématique		
Nom du dossier :	Vitamine D3 100 000 UI, solution buvable		
Numéro de dossier NL :	NL43496 / NL43421 / NL43392		
Firme concernée :	SMB / MG PHARMA / NEITUM /		
Nom de l'évaluateur :			
Horaire de passage :	De:	à :	

Liens d'intérêt							
Nom, Prénom	DPI > 1 an	Niveau du lien	Type de lien	Période	Traitement en séance		
					DPI > 1an	Si niveau 1	Si niveau 2

Critère de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques :	
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire :	Oui
Caractère innovant du dossier :	

Impact majeur de santé publique :	
-----------------------------------	--

Références documentaires
Clinical overview (Vitamine D3 SMB / Vitamine D3 MG PHARMA / Vitamine D3 NEITUM)
QOS Vitamine D3 SMB / Vitamine D3 MG PHARMA / Vitamine D3 NEITUM)
Module 1. 5 for generic application (Vitamine D3 SMB / Vitamine D3 MG PHARMA / Vitamine D3 NEITUM)

Présentation de la problématique
<p>3 demandes d'AMM de génériques de la spécialité UVEDOSE 100 000 UI, solution buvable en ampoule des laboratoires CRINEX sont déposées. Ces spécialités se présentent sous forme d'une solution buvable en ampoule de 1 ou 2 ml contenant 2,5 mg de colecalciférol. Les 3 dossiers ont des formulations différentes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Référence: Butylhydroxytoluène, saccharine, acide sorbique, huile essentielle de citron, glycérides polyoxyéthylénés glycolysés . - Générique 1: Acétate de tocophérol, Oléate de polyglycérol (E475), Huile d'olive raffinée, Essence d'écorce d'orange douce. - Générique 2 : Butylhydroxytoluène, saccharine, acide sorbique, arôme naturel de citron, macrogolglycérides oléiques. - Générique 3 : Huile d'olive. <p>Toutefois, aucun des 3 dossiers ne présente une étude de bioéquivalence par rapport à la référence.</p> <p><u>Résumé des débats :</u> Le secrétaire de séance présente la problématique liée à ces dépôts de demandes de génériques par rapport à UVEDOSE sans dépôt d'études de bioéquivalence. Les laboratoires demandent des dispenses d'études de bioéquivalence en arguant du fait que la substance active est dissoute. Véronique Andrieu prend la parole pour présenter les différentes formulations. En fonction des formulations, après mélange du médicament dans un peu d'eau comme recommandé dans le RCP, le patient ne reçoit pas exactement la même forme pharmaceutique. Le secrétaire de séance précise que dans le RCP de la spécialité de référence, il est indiqué que le médicament peut être administré pur, ou dilué dans un peu d'eau ou le lait d'un biberon. Dans ce contexte, il apparaît que la nécessité ou la dispense d'étude de bioéquivalence devra être discutée sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques de la vitamine D3.</p>

Questions
Numéro : <input style="width: 50px;" type="text" value="1"/>
Quels sont le mécanisme d'absorption et la biodisponibilité de la vitamine D3 par voie orale ?
Votes Nombre de votants sur nombre global : <input style="width: 50px;" type="text"/> Nombre d'avis favorables : <input style="width: 50px;" type="text"/> Nombre d'avis défavorables : <input style="width: 50px;" type="text"/> Nombre d'abstention : <input style="width: 50px;" type="text"/>
Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires

Jérôme Barré précise que la demi vie de la vitamine D3 est de 2 à 3 jours. Il indique que lorsque la vitamine D3 arrive dans la circulation systémique, elle subit une hydroxylation et se transforme en 25 hydroxyD3 qui subit à son tour une 2ème hydroxylation pour se transformer en 1-25 dihydroxyD3. C'est ce métabolite qui est le plus actif mais le moins important sur le plan quantitatif. Il précise également que lorsque l'on étudie la biodisponibilité de la Vitamine D3, on mesure la 25 hydroxyD3 car c'est le pool le plus important et qu'il donnera naissance au métabolite actif. Il existe très peu de données précises pour documenter la biodisponibilité de la vitamine D3. Le mécanisme d'absorption se fait par voie passive. Des travaux ont montré que la vitamine D3 empruntait les transporteurs du cholestérol. Jérôme Barré indique ne pas avoir trouvé dans la littérature d'études comparant la teneur en 25 hydroxyD3 en fonction des différentes formulation de vitamine D3. Toutefois, certains articles se sont intéressés aux véhicules. Une étude montre que lorsque l'on associe la vitamine D3 à l'huile d'arachide ou à des triglycérides à chaîne moyenne, on obtient à jeûn des résultats de teneur en 25 hydroxyD3 différents. Cet effet diminue avec le repas. Alain Graffieux fait remarquer qu'à l'hôpital les médecins déterminent la dose de vitamine D3 à administrer en fonction du taux sanguin de vitamine D3.

Avis minoritaires

Proposition d'action	Par	Echéance

Numéro : 2

Ces deux paramètres (mécanisme d'absorption et biodisponibilité) sont-ils largement influencés par la nature du produit administré (émulsion, microémulsion...)?

Votes

Nombre de votants sur nombre global :	14
Nombre d'avis favorables :	14
Nombre d'avis défavorables :	0
Nombre d'abstention :	0

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires

Au vu des éléments présentés par Jérôme Barré, le groupe de travail juge que le mécanisme d'absorption et la biodisponibilité sont largement influencés par la nature du produit administré et par la formulation (émulsion, microémulsion...)

Avis minoritaires

Proposition d'action	Par	Echéance

Numéro : 3		
En l'absence d'étude de bioéquivalence, quels sont les paramètres et essais comparatifs à fournir pour démontrer la similarité entre une spécialité générique et la spécialité de référence ?		
Votes		
Nombre de votants sur nombre global :		14
Nombre d'avis favorables :		14
Nombre d'avis défavorables :		0
Nombre d'abstention :		0
Avis relatif à la question posée		
Avis majoritaires	<p>Jérôme Barré indique que si la formule du médicament générique est différente de celle de la référence, une étude de bioéquivalence devrait être fournie. A contrario, si la formule est proche de celle de la référence, l'absence d'étude de bioéquivalence pourrait être acceptable.</p> <p>Le GT considère à l'unanimité qu'en absence d'étude de bioéquivalence, les paramètres et essais comparatifs minimum à fournir pour démontrer la similarité entre les 2 médicaments sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une comparaison des paramètres pharmaco-techniques et physico-chimiques - une comparaison des formes pharmaceutiques (référence versus générique), des tailles des globules, de la nature de l'émulsion après dilution au moment de l'administration en fonction du mode d'administration revendiqué dans le RCP <p>De plus, il devra être justifié (notamment par des données de littérature) que la différence de composition par rapport à la spécialité de référence n'a pas d'influence sur l'absorption et la biodisponibilité de la vitamine D3.</p>	
Avis minoritaires		
	Proposition d'action	Par
		Échéance

5.			
N°	Question	Demandeur	Réponse