

Numéro unique de document : GT232014063

Date document 27-07-2015

Direction : Evaluation

Pôle : Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Non Clinique

Personne en charge : D. Masset

GT SNC – n°232014063

Séance du mardi 18 novembre 2014 de 14h00 à 17h30 en salle 2

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)			Copie
		Présent	Absent /excusé	
BIOLA-VIDAMMENT Armelle	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DEBRUYNE Danielle	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DUPRAT Pierre	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GUERBET Michel	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HILLAIRE-BUYS Dominique	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LESCUYER Pierre	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PALLARDY Marc	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
RABILLOUD Thierry	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MASSET Dominique	secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HOUETO Paul	gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LAVERGNE Fabien	évaluateur scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SANH Alan	évaluateur scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ABDON Dominique	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DELERME Céline	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DEVAUX Corinne	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DBERBES Frédérique	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DUBUC Sophie	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
GARRY Sébastien	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
GRANGIER Elsa	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LEKEHAL Mounia	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
LESOURD Monique	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
LUCOTTE Thomas	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
MONIER Christine	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
OUADI Farida	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
PERSONNE Stéphane	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
PERRIN Marion	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
SATER Nessryne	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
SAUVAIRE Didier	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VERDIER Cécile	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption		
1.2	Adoption du CR du GTSNC n°232014053 du 8 juillet 2014				
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Mise à jour des recommandations de l'évaluation toxicologique des nanomédicaments : - Caractérisation physico-chimique des nanomédicaments - Réflexion générale sur la version 2 - Impact environnemental des nanomédicaments		- Discussion sur le chapitre rédigé pour son implémentation dans les recommandations - Discussion sur les évolutions à porter selon les thématiques (immunotoxicologie, reprotoxicité ...) - Discussion sur le chapitre rédigé pour son implémentation dans les recommandations.		
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Mise à jour des recommandations de l'évaluation toxicologique des nanomédicaments
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Noms : évaluateur et expert	Alan Sanh, Thierry Rabilloud
Horaire de passage	14 h 30 à 17 h 00

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance
					Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <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 checked="" type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires

Présentation de la problématique

Les nanoparticules sont définies comme des particules d'une taille comprise entre 1 et 100 nanomètres. Leurs applications industrielles générales sont considérables et bien qu'il n'existe à l'heure actuelle que peu de spécialités pharmaceutiques proposées sous forme nanoparticulaire, on peut prévoir un développement important de ces produits dans les années à venir. À court et moyen terme, l'utilisation majeure des médicaments nanoparticulaires (MNP) est la vectorisation des principes actifs ou l'utilisation directe de nanoparticules en tant qu'agents de diagnostic et/ou de thérapeutique. Elle correspond du reste aux quelques produits déjà commercialisés.

L'évaluation non clinique des produits sous forme nano particulaires a conduit à la recommandation proposée par le groupe innovation non clinique précédent (Groupe de travail « Innovation non clinique », version octobre 2011).

La littérature scientifique ne cesse de répertorier des articles évaluant le potentiel toxique de cette échelle. Il s'agit d'actualiser le document afin qu'il réponde au programme de développement actuel répondant à la problématique des nanomédicaments.

Deux nouveaux aspects (caractérisation physico-chimique et risques environnementaux) ont été implémentés au document et doivent être discutés en séance de travail.

Question posée	Qu'en est-il de la caractérisation physico-chimique des nanomédicaments et de leur impact sur l'environnement ?
Votes	
Nombre de votants sur nombre global	
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	1. Du fait de l'extrême variabilité des caractéristiques physico-chimiques des nano-objets selon les conditions, une caractérisation détaillée des nanomédicaments s'avère nécessaire pour appréhender à la fois les effets bénéfiques et adverses de la forme nano. Ainsi, la partie relative à la caractérisation physico-chimique des nanomédicaments, a été complétée dans le document.

Cependant, cet aspect devrait être raccourci, en mettant en exergue la spécificité liée aux nanomédicaments par rapport aux nanomatériaux. En revanche, la présentation intégrale de cette caractérisation doit figurer en annexe au document.

Les points à considérer sont :

- Agrégation *in vitro* / *in vivo* (pression hémodynamique) ;
- Couplage agrégation / agglomération ;
- Dispersion des nanomédicaments,

2. S'agissant de l'évaluation du risque environnemental, il demeure de nombreuses inconnues sur les effets écotoxicologiques et le transfert des nanomédicaments dans les différents maillons de la chaîne alimentaire. Des travaux ont néanmoins montré des risques potentiels pour les invertébrés et les poissons, y compris des effets sur le comportement, la reproduction et le développement. Les aspects ayant trait à la biodégradabilité et à l'excrétion ont été abordés. Il convient d'insister sur le fait que les nanomatériaux peuvent déplacer les polluants. La partie relative à l'évaluation du risque environnemental devrait être amendée.

La discussion a aussi porté sur la poursuite de la révision du document, notamment pour les parties liées à l'immunotoxicité, la stratégie d'étude du potentiel génotoxique (pertinence des tests de génotoxicité) et la cancérogenèse qui méritent d'être amendés par Marc Pallardy et Daniel Marzin.

Les autres parties du document (pharmacocinétique, toxicité *in vitro*, toxicité par administration unique ou répétée, toxicité sur la reproduction, méthodes d'évaluation...) ont été discutées et amendées en groupe de travail. L'accent a été mis sur la limitation des méthodes d'évaluation.

Avis minoritaires