Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Compte rendu de séance

Numéro document * :	GTSNC20133-3
Date document * :	31/05/2013
N° Enregistrement Audio * :	GT232013034

GT SNC (sécurité non clinique)				**2013-**	**3**
Séance du *:	**11/06/2013**	**de *:**	**14:00**	**à *:**	**17:30**
en salle *:	**A015**				

Responsable du groupe de travail ou commission :	Direction :	DE L'EVALUATION
	Pôle :	TOXICOLOGIE CLINIQUE ET TOXICOLOGIE NON CLINIQUE
	Personne en charge :	Dominique MASSET

Noms des participants	Président / secrétaire	Présent	Absent / excusé	Copie	Rédacteur
Pr. BELEGAUD Jacques		x			
Dr. DEBRUYNE Danielle		x			
Dr. DUPRAT Pierre		x			
Pr. GUERBET Michel		x			
Dr. HILLAIRE-BUYS Dominique		x			
Dr. MAZUE Guy		x			
Pr. PALLARDY Marc			x		
Dr. RABILLOUD Thierry		x			
Dr. VIDAMMENT Armelle			x		
MASSET Dominique	x				
HOUETO Paul			x		
LAVERGNE Fabien		x			
SANH Alan		x			
M. LESCUYER Pierre		x			
ECHEMANN Muriel		x			
DELERME Céline		x			
PERSONNE Stéphane		x			
GRANGIER Elsa		x			
MONIER Elsa		x			
PICOT Cyndie		x			
SATER Nessryne		x			
OUADI Farida		x			

Programme de séance

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action	Avis EU nécessaire avant publication	Liens DPI
1.	**Introduction**	DM			
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption		*Sélec. val*
1.2	Adoption du CR de GT SNC (sécurité non clinique) - 2013- 3		Pour adoption	Oui	*Sélec. val*
2.	**Dossiers thématiques**				
2.1	Programme de travail sur les recommandations	DM	Pour information *Sélectionner valeur* *Sélectionner valeur*	Non	Non
3.	**Dossiers Produits - Substances (National)**				
3.1			*Sélectionner valeur*		*Sélec. val*
4.	**Dossiers Produits – Substances (Europe)**				
4.1	PROPRANOLOL - HEMANGIOL	ME	Pour discussion	Oui	
4.2	OSPEMIFENE	SP	Pour discussion	Oui	
4.3	NERVENTRA (Laquinimod)	CD	Pour discussion	Oui	
5.	**Tour de table**				

Déroulement de la séance

1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Oui
	Commentaires :	
	Les experts ont indiqué que les documents mis à leur disposition, doivent être communiqués le jeudi précédent la réunion. La visibilité des documents n'est pas satisfaisante, il faudrait que le nom du produit soit plus visible. D. masset reconnait que la logistique n'est pour l'instant pas optimale car la plateforme Agora ne fonctionne pas pour le moment. Par ailleurs, il a été indiqué au début de la séance que l'ordre du jour serait modifié et que le dossier Hémangiol passerait en fin de séance.	
1.2	Adoption du CR de l'instance	Oui
	Commentaires :	

Type de dossier :	**2. dossier thématique**
Nom du dossier :	Programme de travail sur les recommandations
Numéro de dossier NL :	
Firme concernée :	
Nom de l'évaluateur :	Alan SANH
Horaire de passage :	De: 14h00 à : 15h00

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
			Sélectionner une valeur		*Sélec. val*	*Sélec. val*	*Sélec. val*

Critère de passage

Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques : Oui

Compétences de terrain, besoin d'harmonisation consensuelle sur des thématiques de sécurité non clinique.

Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire :

Caractère innovant du dossier :

Impact majeur de santé publique :

Références documentaires

RECOMMANDATIONS RELATIVES A L'EVALUATION TOXICOLOGIQUE DES MEDICAMENTS SOUS FORME NANOPARTICULAIRE

GUIDELINE COMPARABILITY BIOSIMILAR (EMA)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp

Présentation de la problèmatique

Suite à la dernière réunion il a été décidé de réviser les recommandations suivantes :
- La révision du papier sur les nanoparticules, tenant également compte de son bon positionnement au plan international , et faire le lien avec les reflexion papers de l'EMA sur la thématique des produits nanoparticulaires
- L'immunogénicité des biosimilaires: précision sur les méthodes de mesure en clinique, proposition d'une démarche visant à appréhender les problèmes immuno-allergiques?
- Biomarqueurs spécifiques: état de l'art, apport à l'évaluation du risque dans les produits de santé au regard des effets indésirables graves rapportés en pharmacovigilance, et évaluation des méthodes de mesure de ces biomarqueurs.
- miRNA (micro RNA) comme marqueurs de toxicité d'organe
- MLA-TK: le groupe se propose de se restreindre à élaborer des commentaires sur les papiers/ recommandations qui seront publiés au plan international
- évaluation des produits à base de plantes de pharmacopées non Européennes, en se focalisant sur celles dont l'expérience d'utilisation en Europe est limitée (moins de 30 ans)
- Positionnement sur le développement de tests prévisionnels utilisés avec des produits sur lesquels peu de données toxicologiques in vivo sont disponibles

Questions

Numéro : 1

Nomination des rapporteurs

Votes

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

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires	D. masset a indiqué qu'il serait possible de nommer des rapporteurs externes sur les thématiques. Concernant le papier nanoparticules, T. rabilloud indique que ce document est toujours d'actualité mais qu'il sera très difficile de se passer de l'expertise externe sur certaines parties comme la génotoxicité. Il existe un réel problème de métrologie car on n'arrive pas à corroborer ce que l'on voit en *vitro vs vivo* . concernant la rédaction d'un document sur l'utilisation des µRNAs comme biomarqueurs, il a été considéré comme plus judicieux de prioriser avant tout les les autres marqueurs spécifiques et de ne pas s'atteler à la rédaction de ce document maintenant. La rédaction du document sur les bioamrqueurs spécifiques à lever les interrogations suivantes: seul KIM-1 est validé, les données forunies dans les dossiers ne sont pas interprétables il faut les rendre interprétables, combien y a-t-il de marqueurs spécifiques que l'on retrouve en commun chez l'homme et l'animal? De plus on peut être confronter chez l'animal à une grande variation par individu c'est pourquoi il faut nécessairement un nombre d'animaux conséquent pour voir une vraie tendance. Il a été aussi mis en avant que trop de biomarqueurs étaient montrés comme spécifiques sans pour autant l'être. La meilleure observation reste tout de même l'histopathologie. Les sujets reconnus comme étant les premiers à traiter sont donc: les nanoparticules, l'immunogénicité des
Avis minoritaires	

Proposition d'action	Par	Échéance
révisions du papier nanoparticules	T.Rabilloud (Rap) / D.	
immunogénicité des biosimilaires	M.Pallardy (Rap) / T.	
biomarqueurs spécifiques	P.Lescuyer (Rap) / G.	

Type de dossier :	**4. dossier produits-substances (Europe)**
Nom du dossier :	Hémangiol 3,75 mg/ml solution buvable
Numéro de dossier NL :	43401
Firme concernée :	Pierre Fabre Dermatologie
Nom de l'évaluateur :	Muriel ECHEMANN
Horaire de passage :	De: 15h00 à : 15h45

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
BELEGAUD Jacques	non	2	Autre	2006			
BELEGAUD Jacques	non	2	Autre	2009			
LESCUYER Pierre	non	1	Art./congrès hors produit (2.5.IP-CF)	2010			
MAZUE Guy	non	2	Autre	2007-2012			
PALLARDY Marc	non	2	Autre	2009			

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 :

Caractère innovant du dossier : Oui

Le dossier concerne une nouvelle indication et une nouvelle formulation péditrique du propranolol.

Impact majeur de santé publique :

Références documentaires

Modules 1.6, 2.4 et 2.6 du dossier d'AMM

Présentation de la problèmatique

Le laboratoire Pierre Fabre déposent une demande d'AMM en procédure centralisée pour la spécilaité HEMANGIOL 3,75 mg/ml nouvelle formulation buvable pédiatrique. L'indication concerne le traitement des hémangiomes proliférati fs nécessitant un traitement thérapeutique chez les enfants âgés de 5 semaines à 5 mois.

Questions

Numéro : 1

Les données non cliniques disponibles permettent-elles de garantir la sécurité des nourrissons traités par la solution buvable de propranolol?

Votes

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

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Proposition d'action	Par	Échéance
Ce dossier n'a pas été vu en fin de séance car le corrum n'était plus atteint.		

Type de dossier :	**4. dossier produits-substances (Europe)**
Nom du dossier :	OSPEMIFENE SHINOGI, 60 mg comprimé pelliculé
Numéro de dossier NL :	43397
Firme concernée :	Shinogi Limited
Nom de l'évaluateur :	Stéphane PERSONNE
Horaire de passage :	De: 15h45 à : 16h30

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 :	Oui
Impact majeur de santé publique :	

Références documentaires

Modules 1 / 2.4 et 2.6 du dossier d'AMM

Présentation de la problèmatique

Les laboratoires Shinogi Limited déposent une demande d'AMM en procédure centralisée pour la spécialité OSPEMIFENE 60mg, comprimé pelliculé.L'indication revendiquée est le traitement de l'atrophie vulvo-vaginale chez la femme ménopausée. L'ospémifène est une nouvelle entité chimique appartenant à la classe des modulateurs sélectifs du récepteur des estrogènes ou SERM.

Questions

Numéro : 1

Les données non clinique disponibles sont elles suffisantes pour évaluer et garantir le profil de sécurité de l'ospemifène dans l'indication revendiquée ?

Votes

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

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires	L'ospémifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes (SERM). Sur le plan pharmacologique, l'évaluation de la fixation à d'autres cibles a été effectuée sur un pannel limité et on ne dispose pas de données sur les métabolites ni de données comparatives inter-espèces. La biodisponibilité de l'ospémifène est faible, ce qui fait que l'exposition des animaux est limitée. De plus les études d'ADME effectuées sont anciennes ce qui fait qu'elles sont difficilement interprétables. Toutes les études d'interactions pharmacocinétiques, n'ont pas été conduites d'autres études sont nécessaires. Concernant le potentiel cancérogène, le produit s'est montré cancérogène dans les études rat et souris. Le demandeur considére que ces effets sont liés à l'activité pharmacologique. Cependant, tous les types de tumeurs n'ont pas été observé avec les autres SERM commercialisés. En raison de l'absence de limitation de durée de traitement, ce point nécessite des informations complémentaires de la part du demandeur pour évaluer la sécurité à long terme du produit. Concernant, l'évaluation du risque environnemental, certaines études sont encore en cours.
Avis minoritaires	

Proposition d'action	Par	Échéance

Type de dossier :	**4. dossier produits-substances (Europe)**
Nom du dossier :	Nerventra (laquinimod)
Numéro de dossier NL :	42610
Firme concernée :	TEVA Pharma GmbH
Nom de l'évaluateur :	Céline DELERME
Horaire de passage :	De: 16h30 à : 17h00

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 :	Oui
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

Overview du dossier d'AMM, la liste de questions à J120, les réponses à la LOQ J120

Présentation de la problèmatique

Les laboratoires Teva Pharma GmbH ont déposé une demande d'AMM en procédure centralisée pour la spécialité NERVENTRA. Les réponses de la firme aux questions posées à J120 vont être évaluées par les experts du groupe de manière collégiale

Questions

Numéro :

Les réponses de la firme concernant les données non clinique sont elles suffisantes pour évaluer et garantir le profil de sécurité du laquinimod dans l'indication revendiquée ?

Votes

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

Avis relatif à la question posée

Avis majoritaires	**1ère OM (question 54 a)**: La firme tente de montrer que laquilimod est seulement aneugène et non aneugène et clastogène dans les réponses fournies. Néanmoins pour démontrer que le produit est aneugène on doit se baser sur le phénomène de non-disjonction (critère primordial) et non le résultat final. La firme n'a donc pas étudié le critère le plus sensible. Il n'y a donc pas eu d'éléments nouveaux démontrant un comprotement essentielement aneugène. Néanmoins bien que le mécanisme génotoxique n'est pas démontré, la marge de sécurtité proposée de 100 (Cmax chez homme vs Cmax chez le rat) est suffisante pour s'affranchir de cette objection majeure. Même s'il aurait été souhaitable d'avoir plus de points pour déterminer si un plateau avait été atteint. 1ère OM (question 54 b): Le potentiel cancérigène est incertain concernant laquilimod. La firme a donné des éléments pour l'interprétation des lésions retrouvées chez l'animal. Les membres ont considérés que seule la réponse concernant les lésions au niveau de la thyroïde. Les informations supportives données sur les autres lésions ne sont pas suffisantes. 2ème O.M (question 55): Les éléments concernant la pharmacologie de laquilimod et en particulier le binding possible avec la protéine S100A9 et la mise en place d'un phénomène inflammatoire, n'ont pas été considérés comme pertinents.
Avis minoritaires	

Proposition d'action	Par	Échéance

	5.			
	N°	Question	Demandeur	Réponse