

Numéro unique de document : GT232014043

Date document : 27-07-2015

Direction : Evaluation

Pôle : Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Non Clinique

Personne en charge : D. Masset

GT SNC – n°232014043

Séance du 19 juin 2014 de 14h00 à 17h30 en salle A012

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Dr BIOLA-VIDAMMENT Armelle	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr DEBRUYNE Danielle	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Pierre DUPRAT	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pr GUERBET Michel	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr HILLAIRE-BUYS Dominique	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr LESCUYER Pierre	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pr PALLARDY Marc	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr Thierry RABILLOUD	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-Marc PORCHER	Invité, auditionné CEA/INERIS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Patrick BALAGUER	Invité, auditionné Inserm	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
MASSET Dominique	secrétaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HOUETO Paul	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SANH Alan	Gestionnaire scientifique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
LAVERGNE Fabien	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ABDON Dominique	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
ACHOUR Jihana	stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DELERME Céline	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DERBES Frédérique	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DJABALI Nesrine	stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DUBUC Sophie	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PERRIN Marion	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
PERSONNE Stéphane	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
SATER Nessryne	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SAUVAIRE Didier	évaluateur (Montpellier)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VERDIER Cécile	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

04	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 de GTSNC N°2320143 du 15 avril 2014				
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Les perturbateurs endocriniens	PE	Pour discussion		
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)		Pour discussion		
4.1	WAKIX (pitolisant ou BF2.649)	CD			
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Nom du dossier < nom >	LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	Paul Houeto/Dominique Masset
Horaire de passage	14h – 17h30

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"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input 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 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 :

« Un perturbateur endocrinien (PE) est une substance ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact, chez ses descendants ou au sein de (sous)-populations... »

La santé dépend du bon fonctionnement du système endocrinien, qui régule la sécrétion d'hormones essentielles, par exemple, au métabolisme, à la croissance ou au développement.

Depuis ces dernières décennies, les études épidémiologiques montrent une augmentation régulière de certaines pathologies telles que les malformations génitales chez le garçon, l'augmentation d'incidence de certains cancers hormono-dépendants, le diabète ou encore la baisse de fertilité masculine. Ces pathologies sont multifactorielles, avec un rôle possible des perturbateurs endocriniens (PE).

Ces substances font peser un risque majeur sur la santé humaine et les générations futures, car elles se caractérisent non pas par un effet toxique direct mais par une modification du système de régulation hormonale. Ces molécules peuvent agir en mimant, en bloquant ou en bouleversant l'action d'une hormone.

La stratégie nationale contre les perturbateurs endocriniens vient d'être publiée. Elle prévoit une approche de ces substances par les dangers, un renforcement de l'expertise et des mesures de gestion. Elle prévoit d'accélérer la recherche, d'améliorer l'expertise, de soutenir l'innovation et la substitution.

L'objectif de cette réunion est de faire un état des lieux des méthodes les plus pertinentes sur la problématique des perturbateurs endocriniens, et de préciser la stratégie pour l'évaluation des produits de santé dans ce domaine. Pour ce faire, deux présentations étaient prévues à l'ordre du jour. Il s'agit de celle de monsieur Jean Marc Porcher (responsable de l'unité écotoxicologie de l'INERIS) et l'autre de monsieur Patrick Balaguer (Inserm). En l'absence de monsieur Patrick Balaguer, un résumé de sa présentation a été faite par monsieur Jean Marc Porcher.

Question posée	1- Quel est l'état des lieux des méthodes existantes les plus pertinentes sur la problématique des perturbateurs endocriniens ? 2- Y-a-t-il une stratégie réglementaire pour l'évaluation des produits de santé dans ce domaine ?
-----------------------	--

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>	<p>1- Il y a un développement de modèles de fixation / affinité pour les récepteurs nucléaires. Il existe une spécificité d'espèces (homme / poisson).</p> <p>Essais <i>in vitro</i> de transactivation (exemple de transfection pour détection de substances agonistes des récepteurs oestrogènes), méthodes <i>in vivo</i> (poisson zèbre, xénope), méthodes impliquant un gène naturel ou gène rapporteur.</p> <p>Analyse de récepteurs par cristallographie, mesure de ligands par spectrométrie de masse. La question de la stabilité des tests dans le temps a été abordé (dérive des lignées).</p> <p>Les outils de screening (biosurveillance des milieux) afin de caractériser les substances PE, leurs effets et conséquences fonctionnelles. Il faut un effet avéré pour que la substance soit qualifiée de PE (est-ce qu'un effet oestrogénique est suffisant pour qualifier le composé de PE ?). Bioessais sur poisson zèbre, transfection avec un gène luminescent, test à un stade embryonnaire sur cultures primaires (oestrogénicité / vitellogénine marqueur d'oestrogénicité), lignées Zébrafish (métabolisation), lignées androgènes.</p> <p>Approche bioanalytique : déterminer sur un échantillon environnemental (exemple sédiment) une activité oestrogénique, androgène etc., pour sélectionner les sites le plus préoccupants. Cette activité est comparée avec l'analyse chimique de polluants connus. Cette démarche vise à identifier les nouveaux polluants, des sites contaminés, au traitement de l'eau, à la mesure de l'efficacité de station d'épuration et à la surveillance environnementale (exemple d'arrêté préfectoral à un laboratoire pharmaceutique pour suivre son activité industrielle).</p> <p>La notion d'un seuil PE a été soulevée. Il est difficile de répondre à cette question, les effets sont variables, c'est au cas par cas.</p> <p>La « spiggin » (épinoche) est un équivalent androgénique, mais moins sensible que la vitellogénine. La question du « gold standard » a été évoquée, notamment au regard de la comparaison entre le test de lignée cellulaire sur poisson adulte et larves. Il est difficile de se prononcer sur cet aspect car à une substance suspectée PE est associés le mécanisme d'action lié au PE et aux effets délétères. Dans un effet environnemental sur une population donnée, la seule induction de vitellogénine n'est pas suffisante pour labéliser la substance comme PE.</p> <p>2- Il existe une difficulté dans la définition de la notion du caractère PE d'une substance. 12 lignes directrices OCDE ont été construites pour prendre en compte le caractère PE (tests <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i>). Il y a d'autres lignes directrices en cours de validation (sur amphibiens, zébrafish, screening <i>in vitro</i>, lignées cellulaires pour récepteurs agonistes ou antagonistes oestrogéniques...). A partir d'une suspicion PE et en fonction du degré de l'activité, il faut s'orienter vers d'autres tests plus complets.</p> <p>Un programme d'études de substances PE a été confié à l'Ansm et à l'Anses. La notion de seuil est importante pour la caractérisation d'un danger. Le mode d'utilisation, et d'administration d'une substance active, sont des aspects à prendre en considération. La question de l'étiquetage avec la mention PE a été abordée.</p>
<i>Avis minoritaires</i>	
Proposition d'action :	Par
	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier	WAKIX (pitolisant ou BF2.649)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	Céline Delerme
Horaire de passage	14 h – 17 h 30

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 checked="" 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

Introduction, nonclinical-overview, nonclinical-overview, pharmacol-written-summary, pharmkin-tabulated-summary, pharmkin-written-summary, toxicology-tabulated-summary, toxicology-written-summary, nongmo, summary clin-pharm.

Présentation de la problématique :

Le laboratoire Bioprojet Pharma a déposé une demande d'AMM pour WAKIX® (Pitolisant ou BF2.649) via la procédure centralisée avec la France comme rapporteur. Pitolisant est un agoniste inverse / antagoniste du récepteur d'histamine H₃ qui améliore les transmissions histaminergiques dans le cerveau et de ce fait améliore la vigilance, l'apprentissage et la mémoire. Pitolisant est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de narcolepsie avec ou sans cataplexie sous forme de comprimé de 20 mg administré par voie orale.

Il s'agit de recueillir l'avis du groupe de sécurité non clinique suite à une série de questions évoquées dans le cadre de l'évaluation du dossier (voir ci-dessous).

Question posée	<ol style="list-style-type: none"> 1- Quelle est la pertinence des effets cardiaques obtenus dans les études non cliniques de pharmacologie de sécurité? 2- Quelle est la pertinence clinique du métabolite BP1.8054 (« glycine conjugate of acid metabolite of O-dealkylated desaturated pitolisant ») retrouvé uniquement chez l'homme? 3- Quelle est la pertinence de la présence de corps arrondis pâles basophiles dans les testicules du rat? 4- Les convulsions observées chez le rat sont-elles dues à la présence d'un métabolite majoritaire?
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>	<ol style="list-style-type: none"> 1- On note une inhibition des canaux HERG sur cellules HEK293. L'IC₅₀ est de 1.32 µM avec une marge de sécurité de 2.5 (en fraction totale) et 12.5 (en fraction libre). Sur des fibres de Purkinje de lapin, l'APD90 est légèrement augmentée (5 ± 3%) et l'APD50 est légèrement diminué (-4 ± 3%). La marge de sécurité est de 8.5 (en fraction totale) et 45 (en fraction libre). Il faut souligner que le calcul de marges de sécurité est basé sur la dose thérapeutique usuelle de 20 mg/jour. Or, la posologie maximale recommandée chez l'homme est 40 mg/jour. Aucune donnée de pharmacocinétique effectuée avec cette posologie n'est fournie afin de réajuster les marges de sécurité. Des investigations devront être faites auprès des cliniciens pour savoir si les données de cinétique chez l'homme à 40 mg existent, le cas échéant demander au laboratoire de fournir les données et de refaire le calcul des marges de sécurité. Notons, qu'une précaution d'emploi de sécurité cardiaque a déjà été mentionnée le RCP. 2- Le métabolite BP1.8054 (« glycine conjugate of acid metabolite of O-dealkylated desaturated pitolisant ») n'est pas retrouvé chez les espèces animales. Il est présent uniquement chez l'homme. Le laboratoire n'en fait pas état. Si ce métabolite est spécifique à l'homme, il mérite d'être qualifié. Le laboratoire devra fournir un profil de sécurité de ce métabolite. 3- La présence de corps arrondis pâles basophiles dans les testicules est détectée chez la souris dans l'étude de cancérogenèse (CB6F1 Tgras H2) à toutes les doses testées. Ces effets ne sont pas retrouvés chez les autres espèces. La NOAEL est fixée à 75 mg/kg et les marges de sécurité sont satisfaisantes. La pertinence clinique est peu probable. Par conséquent, ce point ne suscite pas de question non clinique additionnelle. 4- Les convulsions observées dans les études animales sont plutôt attribuées au pitolisant et à son métabolite 25.26. Ce métabolite n'est pas majoritaire chez l'homme. Des mises en garde ont été faites dans le RCP en cas de désordres psychiatriques ou neurologiques (anxiété, dépression sévère, suicide...). Il serait opportun d'attendre les données relatives au métabolite BP1.8054 uniquement présent chez l'homme. Le CHMP statuera sur cet aspect. A ce stade, ce point ne mérite pas d'être soulevé.
<i>Avis minoritaires</i>	

Proposition d'action :	Par	Échéance