

Numéro document * :	GT23201353
Date document * :	06/09/2013
N° Enregistrement Audio * :	GT23201354

GT23 Sécurité non clinique				2013	5
Séance du * :	17/09/2013	de * :	14:00	à * :	17:30
en salle * :	A013				

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			
LESCUYER Pierre		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			
EHEMANN Muriel		x			
LESOURD Monique		x			
MONIER Christine		x			

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		*Sélec. val*
1.2	Adoption du CR de GT23 Sécurité non clinique - 2013 5		Pour adoption		*Sélec. val*
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Prolactin "Reflection paper" sur la pertinence des tumeurs mammaires prolactines dépendantes chez l'animal	DM	Pour discussion	Oui	*Sélec. val*
3.	Dossiers Produits - Substances (National)				
3.1			*Sélectionner valeur*		*Sélec. val*
4.	Dossiers Produits - Substances (Europe)				
4.1	Thiocolchicoside	DM	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 :	
	Adopté	

1.2	Adoption du CR de l'instance								
Commentaires :									
Adopté									

	Type de dossier :	2. dossier thématique							
	Nom du dossier :	The human relevance of prolactin-related mammary tumours in animals							
	Numéro de dossier NL :								
	Firme concernée :								
	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			
			Sélectionner une valeur		DPI > 1an	Si niveau 1	Si niveau 2	
					Sélec. val	*Sélec. val*	*Sélec. val*	

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

Références documentaires

2.0 III.2 Concept paper on reflection paper on the human relevance of prolactin-related mammary tumours in animals (document principal)
2.1 5HT2A and MEK-ERK1 and JAK2-STAT3
2.2 article de Harvey
2.3 bis V.1 -Draft_SWP_responses_to_questions_from_CHMP_on_lorcaseri_2
2.5 Stimulation of 5HT2A Receptor and CYP19
2.6 V.1 - FDA lorcaserin
2.7 V.1 - Lorcaserin advisory committee FDA
2.8 V.1 - Lorcaserin_Arena_-_Day_150_JRAR_Non-Clinical_Assessment

Présentation de la problématique

L'évaluation du potentiel cancérigène des médicaments suit les recommandations ICH S1A, S1B, et S1C, et requiert la réalisation d'études réglementaires chez le rongeur (souris, rat). La pertinence pour l'Homme des tumeurs observées dans ces études doit être évaluée. La survenue de tumeurs mammaires étant relativement fréquente avec des produits induisant une sécrétion de prolactine, ces tumeurs sont généralement considérées comme spécifiques aux rongeurs. Cependant, cette spécificité d'espèce a été récemment remise en cause sur la base de données épidémiologiques (Harvey 2005, 2012). Au niveau Européen, la réflexion est engagée pour faire le point sur cette problématique, comme en atteste le projet de "concept paper" rédigé par le Safety Working Party de l'EMA.

--	--

Questions		
Numéro :	1	
Les points abordés dans le document sont-ils de nature à répondre à la problématique?		
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	<p>La démarche du SWP est partagée. Des pistes de recommandations à porter à l'EMA sont évoquées par les membres du GT SNC pour approfondir l'évaluation des produits induisant des tumeurs mammaires chez l'animal:</p> <ul style="list-style-type: none"> * le mécanisme de survenue des tumeurs doit être clairement démontré; les données issues de la littérature doivent constituer le point de départ de la recherche, mais ne constituent pas une démonstration à part entière. Par analogie, on peut élargir cette approche à toutes les tumeurs hormono-dépendantes * un criblage de l'effet potentiel des molécules sur le système endocrinien pourrait être envisagé ("batterie endocrinologique", à l'instar des études de liaison à des récepteurs/enzymes réalisées pour prévoir les effets "off-target") * en clinique, le suivi de certains marqueurs pourrait être intéressant (p.ex. prolactinémie, immunomarquage des hypophyses et tumeurs,...) * en termes d'information sur la pertinence de ces tumeurs, et en l'absence d'une démonstration claire d'une spécificité d'espèce, une information dans le RCP 5.3 et un suivi de la survenue de ces tumeurs dans le PGR doivent être requis. 	
Avis minoritaires		
Proposition d'action		
	Par	Echéance

	Type de dossier :	
	Nom du dossier :	Thiocochoiside Art 31 LOQ
	Numéro de dossier NL :	
	Firme concernée :	
	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	Si niveau 1	Si niveau 2
Pr BELEGAUD Jacques							
					DPI > 1an	Si niveau 1	Si niveau 2

Dr DEBRUYNE Danielle					
Dr DUPRAT Pierre					DPI > 1an Si niveau 1 Si niveau 2
Pr GUERBET Michel					DPI > 1an Si niveau 1 Si niveau 2
Dr HILLAIRE-BUYS Dominique					DPI > 1an Si niveau 1 Si niveau 2
LESCUYER Pierre					DPI > 1an Si niveau 1 Si niveau 2
Pr PALLARDY Marc					DPI > 1an Si niveau 1 Si niveau 2
Dr RABILLOUD Thierry					DPI > 1an Si niveau 1 Si niveau 2
Dr VIDAMMENT Armelle					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 :	Non
Impact majeur de santé publique :	Oui

Références documentaires
4.0 V.3 - (document principal) Thiocolchicoside - Art 31 - LoQ to SWP
4.1 V.3 - Draft Response from SWP Thiocolchicoside - Art 31 - LoQ to SWP Pkasper15-08-2013
4.2 V.3 - Referral TCC Presentation to SWP Kasper 15Aug2013
4.3 V.3 - Thiocolchicoside - Art 31 - LoOI

4.4 V.3 - Thiocolchicoside - Art 31 - LoQ
4.6 V.3 - Thiocolchicoside art 31 referral rapp pAR f
4.7 V.3 - Thiocolchicoside_Art 31_CoRapporteur PAR

Présentation de la problématique

Dans le cadre d'une procédure d'arbitrage initiée par le PRAC/CHMP (article 31), les titulaires des AMM de produits contenant du thiocolchicoside (TCC) ont soumis au CHMP des données non-cliniques. Leur évaluation a soulevé des préoccupations relatives au potentiel génotoxique de la molécule par le biais d'un de ses métabolite, et à la prise en compte de cette toxicité dans le RCP de ces spécialités concernées. Une liste de question a été adressée au SWP qui a rédigé un projet de réponse; les membres du GT SNC sont invités à se positionner sur ce document.

Questions

Numéro : 1

The available data confirmed a clear aneugenic effect of TCC metabolite M2. However, the submitted data were not sufficient to establish a NOEL for aneuploidy, thus not excluding the potential presence of a human risk. Which non-clinical studies would SWP recommend to define an effect threshold? Would performing long-term follow-up non-clinical studies to address the concern on teratogenicity, impaired fertility and carcinogenicity provide any additional useful information given the known genotoxic effect of TCC metabolite M2?

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

La position du SWP est partagée.

Avis minoritaires			
Proposition d'action	Par	Échéance	
Numéro :	2		
In relation to the questions above, what is the SWP position with regards to the risk minimisation measures proposed to address the risk of genotoxicity?			
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	La position du SWP est partagée.		
Avis minoritaires			
Proposition d'action	Par	Echéance	

5.			
N°	Question	Demandeur	Réponse