

Numéro unique de document : GT232014013

Date document : 08-08-2014

Direction : Evaluation

Pôle : Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Non Clinique

Personne en charge : D. Masset

## GT SNC – n°232014013

Séance du mardi 14 janvier 2014 de 14h00 à 17h30 en salle A014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Dr BIOLA-VIDAMMENT Armelle	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>	
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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LAVERGNE Fabien	Gestionnaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ABDON Dominique	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
AKAPO Samantha	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DELERME Céline	évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DHERBES Frédérique	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DUBUC Sophie	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
ECHEMANN Muriel	Evaluateur	<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"/>	
MEHMANDOUST	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MONIER Christine	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
OUADI Farida	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
PERRIN Marion	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
PERSONNE Stéphane	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
SARGI-CAIZERGUES Lama	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SATER Nessryne	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
SAUVAIRE Didier	évaluateur (Montpellier)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VERDIER Cécile	évaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption		
1.2	Adoption du CR du GT SNC n° 2320137-Séance du 12-11-2013				
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
4.1	CORLUXIN (MIFEPRISTONE)		Pour discussion	oui	oui
4.2	SIGNIFOR (SOM230)		Pour discussion	oui	
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

#### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier &lt; nom&gt;</b>	<b>CORLUXIN</b>
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	Alan Sanh
Horaire de passage	

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 type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

#### Présentation de la problématique

Le laboratoire FGK Representative service GmbH sollicite l'autorisation de mise sur le marché (AMM) au sein de l'Union Européenne de Corluxin (mifépristone, RU486) pour le traitement de la maladie de Cushing. La substance active est déjà autorisée dans de nombreux pays européens pour d'autres indications notamment dans le cadre de diverses situations d'interruption de grossesse (spécialité Mifégyne). Dans le cadre de cette nouvelle indication, le laboratoire souligne le potentiel de RU486 dans le traitement de maladie de Cushing administrée de façon chronique et à une posologie allant de 300-1200 mg / jour (administration orale). Le laboratoire a conduit des études cliniques correspondant à ce schéma d'administration, différent de celui de la première indication thérapeutique. Corluxin a été développé aux Etats-Unis par le laboratoire Corcept Therapeutics sous le nom de Korlym. Cette dernière s'est vu octroyer récemment une AMM par la Food and Drug Administration (FDA).

<b>Question posée</b>	Les données non-cliniques disponibles sont-elles suffisantes pour évaluer le profil de sécurité de Corluxin dans l'indication revendiquée ?	
<b>Votes</b>		
	Nombre de votants sur nombre global	
Nombre	d'avis favorables	
Nombre	d'avis défavorables	
Nombre	d'abstention	
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un effet lié au genre a été mis en évidence chez l'animal en termes d'exposition systémique (femelles &gt; mâles). Une clarification est requise concernant l'origine de cette variation, et les éventuelles conséquences cliniques (avec si besoin, une adaptation de posologie).</li> <li>• Dans l'étude de cancérogénicité effectuée chez le rat, des tumeurs ont été observés au niveau du foie, de la thyroïde, et de la glande mammaire à des niveaux d'exposition inférieurs à ceux atteints chez l'Homme. Les données disponibles ne permettant pas d'en exclure la pertinence clinique, le laboratoire devra discuter des mécanismes impliqués dans la survenue de ces tumeurs et en prouver la spécificité d'espèce.</li> <li>• L'effet de la mifépristone sur le système immunitaire n'a pas été pris en compte dans l'évaluation de la sécurité de ce médicament. Une ré-évaluation de ce point est requise sur la base des études de toxicité chronique et de cancérogénicité, d'autant plus que les patients atteints d'un syndrome de Cushing sont immunodéprimés (en lien avec l'hypercortisolémie).</li> <li>• Concernant l'évaluation de risque environnemental, il apparaît que l'évaluation de phase I doit être revue (notamment le calcul de PECsw), de même que l'évaluation de phase II (en prenant en compte, notamment, le mode d'action de la mifépristone permettant de la considérer de fait comme perturbateur endocrinien potentiel).</li> </ul>	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

Déroulement de la séance	
<b>Nom du dossier &lt; nom &gt;</b>	SIGNIFOR
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	Fabien Lavergne
Horaire de passage	

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

### Présentation de la problématique

SIGNIFOR (pasiréotide), en solution pour injection sous-cutanée quotidienne, est autorisée pour le traitement de patients atteints de la maladie de Cushing. Il s'agit d'un analogue de la somatostatine. La demande faisant l'objet de cette discussion consiste en une extension vers une forme pour injection intramusculaire mensuelle (pasiréotide long-acting release - LAR). L'indication revendiquée est le traitement de l'acromégalie lorsque la sécrétion d'hormone de croissance n'est pas normalisée après chirurgie ou par un traitement avec d'autres analogues de somatostatine, ou lorsque la chirurgie ne peut pas être utilisée. Il s'agit d'un médicament orphelin dans cette indication. La dose initiale recommandée est de 40 mg/mois pouvant être augmentée à 60 mg/mois après 3 mois de traitement si les concentrations de GH ou d'IGF-1 ne sont pas contrôlées. Des réductions temporaires de la posologie à 20 mg/mois peuvent aussi être envisagées pour gérer les effets indésirables éventuels.

Question posée	Le profil pharmacologique du pasiréotide apparaît-il suffisamment exploré au regard de l'indication revendiquée ? Le programme de pharmacologie de sécurité est-il complet ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	Il est noté que l'effet indésirable majeur chez l'Homme est l'hyperglycémie, également rapportée chez le rat mais pas chez le singe. Le laboratoire indique dans l'eRCP que des produits antidiabétiques peuvent être utilisés pour contrôler cette hyperglycémie. Comme le pasiréotide diminue la sécrétion d'insuline et celle des incrélines GLP-1 et GIP (respectivement glucagon-like peptide-1 et gastric inhibitory polypeptide), l'utilisation d'agonistes GLP-1 ou d'inhibiteurs de DPP-IV ne semble pas <i>a priori</i> constituer la meilleure option. Ce point sera rapporté au plan clinique. Il est noté la difficulté de trouver un modèle expérimental approprié pour investiguer davantage les effets sur le métabolisme glucidique.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

Question posée	Deux études de toxicité ont été réalisées par voie intramusculaire chez le rat avec deux formulations LAR (nommées A et B). Vous paraît-il pertinent de demander une clarification sur l'usage de deux formulations, et sur l'impact de chacune sur l'exposition systémique au pasiréotide ? Que pensez-vous des effets locaux rapportés dans chaque étude (granulomes, présence de matériel éosinophile) ?	

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>Il est proposé de demander au laboratoire de clarifier les raisons sous-tendant les différences d'exposition systémiques constatées selon que la formulation A ou B soit utilisée, et les conséquences cliniques potentielles. De plus, il serait opportun d'indiquer si la formulation utilisée chez l'Homme se rapproche plus de la formulation A ou B.</p> <p>Les effets locaux ne doivent pas être utilisés pour déterminer une dose sans effet adverse. Il est noté que des effets de type nodule au site d'injection et prurit ont été rapportés chez l'Homme. Il se pose tout de même la question d'une persistance du produit au plan local et de son immunogénicité potentielle croisée contre l'octréotide, le SRIF-14 et le SRIF-28. Ce point sera porté à l'attention des cliniciens.</p>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

Question posée	En termes d'évaluation du risque environnemental, doit-on demander au laboratoire de réaliser un "fish full-life cycle test"?	
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>		
Il est considéré qu'au vu des études précédemment réalisées, une telle étude n'aurait pas de valeur ajoutée et n'est donc pas requise.		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

