

|                             |                  |
|-----------------------------|------------------|
| Numéro document * :         | *S-2013-123123-3 |
| Date document * :           | 10/04/2013       |
| N° Enregistrement Audio * : | GT232013014      |

|                                       |            |        |       |               |       |
|---------------------------------------|------------|--------|-------|---------------|-------|
| <b>GT SNC (sécurité non clinique)</b> |            |        |       | <b>2013-1</b> |       |
| Séance du * :                         | 16/04/2013 | 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. Jacques BELEGAUD        |                        |         |                 |       |           |
| Dr. Danielle DEBRUYNE       |                        |         |                 |       |           |
| Dr. Pierre DUPRAT           |                        |         |                 |       |           |
| Pr. Michel GUERBET          |                        |         |                 |       |           |
| Dr. Dominique HILLAIRE-BUYS |                        |         |                 |       |           |
| Dr. Guy MAZUE               |                        |         |                 |       |           |
| Pr. Marc PALLARDY           |                        |         |                 |       |           |
| Dr. Thierry RABILLOUD       |                        |         |                 |       |           |
| Dr. Armelle VIDAMMENT       |                        |         |                 |       |           |
| Dominique MASSET            | X                      |         |                 |       |           |
| Paul HOUETO                 |                        |         |                 |       |           |
| Fabien LAVERGNE             |                        |         |                 |       |           |
| Alan SANH                   |                        |         |                 |       |           |
| Marion PERRIN               |                        |         |                 |       |           |
| Nathalie MORGENSZTEJN       |                        |         |                 |       |           |

## Programme de séance

| Points | Sujets abordés   | Initiales évaluateur | Action                | Avis EU nécessaire avant publication | Liens DPI    |
|--------|--|----------------------|-----------------------|--------------------------------------|--------------|
| 1.     | <b>Introduction</b>  | DM                   |                       |                                      |              |
| 1.1    | Adoption de l'ordre du jour                                    |                      | *Sélectionner valeur* |                                      | *Sélec. val* |
| 1.2    | Adoption du CR de GT SNC (sécurité non clinique) - 2013-1      |                      | *Sélectionner valeur* |                                      | *Sélec. val* |
| 2.     | <b>Dossiers thématiques</b>                                    |                      |                       |                                      |              |
| 2.1    | Installation et Présentation du groupe de travail Sécurité Non | DM                   | Pour information      | Non                                  | Non          |
| 2.2    | Présentation et validation du Règlement intérieur              | DM                   | Pour adoption         | Non                                  | Non          |
| 2.3    | Discussion sur la proposition de programme de travail des      | AS                   | Pour discussion       | Non                                  | Non          |
| 3.     | <b>Dossiers Produits - Substances (National)</b>               |                      |                       |                                      |              |
| 3.1    |  |                      | *Sélectionner valeur* |                                      | *Sélec. val* |
| 4.     | <b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>                 |                      |                       |                                      |              |
| 4.1    | TIVICAY Dolutegravir   | MP                   | Pour discussion       | Oui                                  | Non          |
| 5.     | <b>Tour de table</b>   |                      |                       |                                      |              |

## 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  | *Sélec. val* |
|     | Commentaires :  |              |
|     | Sans objet (il s'agit de la première réunion du groupe de travail). |              |

|  |   |
|--|---|
| <b>Type de dossier :</b> 2. dossier thématique |   |
| Nom du dossier :                               | Installation et Présentation du groupe de travail Sécurité Non Clinique |
| Numéro de dossier NL :                         |   |
| Firme concernée :                              |   |
| Nom de l'évaluateur :                          | Dominique MASSET  |
| Horaire de passage :                           | De: 14:00 à : 14:30   |

| Liens d'intérêt |            |                |                           |         |                           |                             |                             |
|-----------------|------------|----------------|---------------------------|---------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Nom, Prénom     | DPI > 1 an | Niveau du lien | Type de lien              | Période | Traitement en séance      |                             |                             |
|                 |            |                |                           |         | DPI > 1an<br>*Sélec. val* | Si niveau 1<br>*Sélec. val* | Si niveau 2<br>*Sélec. val* |
|                 |            |                | *Sélectionner une valeur* |         |                           |                             |                             |

| 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 :   |  |
|   |  |
| Impact majeur de santé publique :   |  |
|   |  |

| Références documentaires |
|--------------------------|
|                          |

## Présentation de la problématique

Dominique Masset (DM) informe les membres du GT que leur déclaration publique d'intérêts doit être mise selon une périodicité annuelle, ou plus fréquemment en cas d'émergence d'un nouveau lien d'intérêt. Les experts sont nommés comme membres du GT SNC pour une durée de 3 ans, renouvelable une fois. Ils doivent remettre en séance la déclaration d'engagement de confidentialité. Ils sont par ailleurs informés que les séances du GT font l'objet d'un enregistrement audio.

Une présentation des nouvelles instances est ensuite réalisée (voir également [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Les-instances-consultatives-de-l-ANSM/Les-instances-consultatives/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Les-instances-consultatives-de-l-ANSM/Les-instances-consultatives/(offset)/0)). Il est rappelé que le GT SNC a un rôle double: répondre à des questions ou une problématique sur un dossier et élaborer des recommandations en termes d'avancées dans le domaine non-clinique (ex-missions du GTPC et du GTINC).

Les règles d'indemnisation de l'expertise, validées par le conseil d'administration de l'ANSM, sont présentées aux membres du GTSNC (vacation fixée à 75 euros bruts, indemnisation d'1/2 vacation pour le travail préparatoire au GT, présence au GT indemnisée en cas de perte de rémunération).

| Questions   |   |                 |
|---|---|-----------------|
| <b>Numéro :</b> <input type="text"/>                                    |   |                 |
| Les membres du GT SNC ont-ils des commentaires sur les points exposés ? |   |                 |
| <b>Votes</b>  |   |                 |
| 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"/>                              |   |                 |
| <b>Avis relatif à la question posée</b>                                 |   |                 |
| <b>Avis majoritaires</b>  | Dans l'ensemble, les experts s'étonnent de la faiblesse de la rémunération proposée, qui semble à contre-courant de la revalorisation annoncée de l'expertise publique française. |                 |
| <b>Avis minoritaires</b>  |   |                 |
| <b>Proposition d'action</b>   | <b>Par</b>  | <b>Échéance</b> |
|   |   |                 |
|   |   |                 |
|   |   |                 |

|                          |   |                              |       |
|--------------------------|---|------------------------------|-------|
| <b>Type de dossier :</b> |   | <b>2. dossier thématique</b> |       |
| Nom du dossier :         | Présentation et validation du Règlement intérieur |                              |       |
| Numéro de dossier NL :   |   |                              |       |
| Firme concernée :        |   |                              |       |
| Nom de l'évaluateur :    | Dominique MASSET                                  |                              |       |
| Horaire de passage :     | De: 14:30   | à :                          | 15:00 |

| 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 : |  |
|   |  |
| Caractère innovant du dossier :   |  |
|   |  |
| Impact majeur de santé publique :   |  |
|   |  |

| Références documentaires |
|--------------------------|
|                          |

## Présentation de la problématique

Le règlement intérieur du GT SNC est présenté à ses membres. Il est fait lecture intégrale de la note d'information sur l'enregistrement audio des séances.

| Questions   |  |                      |
|---|--|----------------------|
| Numéro : <input type="text"/>                               |  |                      |
| Les membres du GT SNC valident-ils le règlement intérieur ? |  |                      |
| <b>Votes</b>  |  |                      |
| 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"/> |
| <b>Avis relatif à la question posée</b>                     |  |                      |
| Avis majoritaires   | Aucune objection sur le règlement intérieur. |                      |
| Avis minoritaires   |  |                      |
| <b>Proposition d'action</b>                                 | <b>Par</b>                                   | <b>Échéance</b>      |
| <input type="text"/>  | <input type="text"/>                         | <input type="text"/> |
| <input type="text"/>  | <input type="text"/>                         | <input type="text"/> |
| <input type="text"/>  | <input type="text"/>                         | <input type="text"/> |



|                          |   |                              |       |
|--------------------------|---|------------------------------|-------|
| <b>Type de dossier :</b> |   | <b>2. dossier thématique</b> |       |
| Nom du dossier :         | Discussion sur la proposition de programme de travail des recommandations |                              |       |
| Numéro de dossier NL :   |   |                              |       |
| Firme concernée :        |   |                              |       |
| Nom de l'évaluateur :    | Alan SANH   |                              |       |
| Horaire de passage :     | De: 15:00   | à :                          | 15:45 |

| 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'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 :   | Oui |
|   |     |
| Impact majeur de santé publique :   | Oui |
|   |     |

| Références documentaires                          |
|---|
| Pistes de travail formulées par le GTINC au GTSNC |

## Présentation de la problématique

Le Groupe de travail Innovation Non Clinique (GTINC) a été créé par décision du Directeur Général de l'AFSSaPS du 21 mars 2008. Il a remplacé le Groupe de réflexion sur les nouvelles orientations en matière d'évaluation non clinique de la sécurité des produits de santé (GRENORSENO) qui avait été créé en 2004.

Le groupe de travail était chargé :

- d'étudier et d'évaluer les aspects méthodologiques et techniques des nouvelles approches utilisées en toxicologie en vue de les valider et de définir leurs règles de bon usage pour leur éventuelle utilisation dans le cadre de l'évaluation des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché.
- de donner, à la demande du Directeur général, un avis dans l'évaluation de certains dossiers.

A la fin de son mandat le GTINC, dont la vocation était de produire des recommandations sur l'utilisation a proposé une liste de thématiques qui pourraient être considérées par le GTSNC lors de son nouveau mandat (cf documents de référence),

| Questions   |  |                 |
|---|--|-----------------|
| <p><b>Numéro :</b> <input type="text" value="1"/></p> <p>Parmi les thématiques de travail proposées par l'ex-GTINC, lesquelles vous paraissent comme constituant des pistes de travail prioritaires pour le GTSNC?</p>                                  |  |                 |
| <p><b>Votes</b></p> <p>Nombre de votants sur nombre global : <input type="text"/></p> <p>Nombre d'avis favorables : <input type="text"/></p> <p>Nombre d'avis défavorables : <input type="text"/></p> <p>Nombre d'abstention : <input type="text"/></p> |  |                 |
| <p><b>Avis relatif à la question posée</b></p>  |  |                 |
| <p><b>Avis majoritaires</b></p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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</li> <li>- L'immunogénicité des biosimilaires: précision sur les méthodes de mesure en clinique, proposition d'une démarche visant à appréhender les problèmes immuno-allergiques?</li> <li>- 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.</li> <li>- miRNA (micro RNA) comme marqueurs de toxicité d'organe</li> <li>- MLA-TK: le groupe se propose de se restreindre à élaborer des commentaires sur les papiers/ recommandations qui seront publiés au plan international</li> <li>- 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)</li> <li>- Positionnement sur le développement de tests prévisionnels utilisés avec des produits sur lesquels peu de données toxicologiques in vivo sont disponibles</li> </ul> |                 |
| <p><b>Avis minoritaires</b></p>   |  |                 |
|   |  |                 |
| <b>Proposition d'action</b>   | <b>Par</b>   | <b>Echéance</b> |
|   |  |                 |
|   |  |                 |
|   |  |                 |