

Numéro document * :	GT23201343
Date document * :	03/07/2013
N° Enregistrement Audio * :	GT23201344

<b>GT23 Sécurité non clinique</b>				<b>2013</b>	<b>4</b>
Séance du * :	<b>09/07/2013</b>	de * :	<b>14:00</b>	à * :	<b>17:30</b>
en salle * :	<b>A015</b>				

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 Danièle			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			
ABDON Dominique		X			
GRANGIER ELSA		X			
MALOTAUX Myriam		X			
NEGELLEN Sophie		X			
LUCOTTE Thomas		X			
MONIER Christine		X			
OUADI Farida		X			
PERRIN Marion		X			
SAUVAIRE Didier		X			

## Programme de séance

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action	Avis EU nécessaire avant publication	Liens DPI
1.	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		*Sélectionner valeur*		*Sélec. val*
1.2	Adoption du CR de GT23 Sécurité non clinique - 2013 4		*Sélectionner valeur*		*Sélec. val*
2.	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Présentation de la recommandation ICH S1	DM	Pour information	Non	Non
2.2	Point sur les recommandations du Groupe de Travail	DM	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	Obinutuzumab	FO	Pour discussion	Oui	Oui
5.	<b>Tour de table</b>				

## Déroulement de la séance

1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Oui
	Commentaires :	

1.2	Adoption du CR de l'instance	*Sélec. val*		
	Commentaires :			

	<b>Type de dossier :</b>	2. dossier thématique		
	Nom du dossier :	Recommandations ICH S1 sur les études de cancérogénécité chez l'animal		
	Numéro de dossier NL :			
	Firme concernée :			
	Nom de l'évaluateur :	Dominique Masset		
	Horaire de passage :	De:	14:00	à :
			15:00	

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

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

Références documentaires
Guideline ICH S1
Format du CAD (carcinogenesis assessment document)

Présentation de la problématique
<p>Dans le cadre de la réduction de l'utilisation des animaux dans les études de développement des médicaments, ICH a révisé la recommandation sur la conduite et l'interprétation de l'étude de cancérogénèse 2 ans chez le rat pour intégrer la notion de "weight of evidence" (WoE) dans l'analyse du potentiel cancérogène des médicaments en développement. C'est sur la base de ce WoE et de l'analyse de l'ensemble des données susceptibles d'apporter une information importante sur le potentiel cancérogène du produit qu'une étude complémentaire de cancérogénèse classique (2 ans rat) ou sur un modèle transgénique sera conduite afin de préciser le potentiel cancérogène du produit et son éventuel mode d'action. L'ensemble de cette analyse doit conduire à l'élaboration d'un document appelé "carcinogenesis assessment" (CAD).</p>

Questions		
Numéro : <input type="text" value="1"/>		
Suite à la présentation de ce que doit contenir un carcinogenesis assessment, la discussion doit porter sur la pertinence et les limites des critères à utiliser dans l'analyse du weight of evidence et leur prédictivité chez l'homme.		
<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	<p>Un rappel des lignes directrices existantes sur la cancérogenèse (S1A, S1B, S1C (R2)) a été effectué. Cette myriade de recommandations devrait aboutir à l'adoption d'une seule ligne directrice. En effet, la pertinence de l'étude 2 ans chez l'animal est remise en cause suite à l'exploitation des données issues de l'industrie pharmaceutique. D'une manière générale, il en ressort que 11% des tumeurs observées chez l'animal présentent une réelle pertinence chez l'homme. Une meilleure connaissance de la pharmacologie des tumeurs constitue un élément clé pour consolider une base critique conditionnant la conduite d'une étude complète de cancérogenèse. D'où l'importance de concevoir un « Carcinogenesis assessment document » (CAD).</p> <p>D'une façon générale, le groupe considère que l'approche du CAD est susceptible de comporter des biais d'interprétation car elle pourrait par exemple ne pas prendre en compte des systèmes de contre régulation pharmacologique. On note par ailleurs une faible corrélation être l'étude de 6 mois et celle réalisée à 2 ans.</p>	
Avis minoritaires		
Proposition d'action	Par	Echéance
<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"/>

Type de dossier :	2. dossier thématique	
Nom du dossier :	Point sur les recommandations du Groupe de Travail	
Numéro de dossier NL :	<input type="text"/>	
Firme concernée :	<input type="text"/>	
Nom de l'évaluateur :	Dominique Masset	
Horaire de passage :	De: <input type="text" value="15:00"/>	à : <input type="text" value="15:15"/>

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
<input type="text"/>							

Critère de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques :	<input type="text"/>

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"/>

## Références documentaires

## Présentation de la problématique

Lors de la dernière séance, il a été décidé d'axer les travaux du groupe de travail sur la révision du papier sur les nanoparticules, l'immunogénicité des biosimilaires, et sur les biomarqueurs spécifiques. Des rapporteurs et co-rapporteurs ont été désignés pour chacune de ces thématiques. Il s'agit de faire le point sur l'avancée des travaux.

## Questions

Numéro :

Point sur l'avancée des travaux.

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	Avis minoritaires
<p><b>Papier nanoparticules:</b> Préalablement à la révision du document, il conviendrait d'auditionner des experts sur les aspects suivants: - encapsulation - génotoxicité</p> <p>Par ailleurs, l'audition de chercheurs de l'ANSES (site de Lyon) conduisant une étude de toxicité du dioxyde de titane chez le rongeur serait souhaitable.</p>	

Proposition d'action	Par	Echéance

<b>Type de dossier :</b>	<b>4. dossier produits-substances (Europe)</b>
Nom du dossier :	Obinutuzumab
Numéro de dossier NL :	
Firme concernée :	ROCHE
Nom de l'évaluateur :	Faride OUADI
Horaire de passage :	De: <input type="text" value="15:15"/> à : <input type="text" value="17:00"/>

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
Pierre LESCUYER		2	Essai clinique-CO (2.2.2.EC-CO)	2012			Sortie

Critère de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques :	<input type="text" value="Oui"/>

Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire :	<input type="text" value="Oui"/>
Caractère innovant du dossier :	<input type="text" value="Oui"/>
Impact majeur de santé publique :	<input type="text"/>

**Références documentaires**  
Modules 1, 2 et 4 du dossier d'AMM

**Présentation de la problématique**

Le laboratoire ROCHE dépose une demande d'autorisation de mise sur le marché pour GAZYVA (Obinutuzumab), un anticorps monoclonal anti-CD20, indiqué en association avec le chlorambucil chez les patients souffrant de leucémie lymphoïde chronique non préalable

**Questions**  
Numéro :

Remarque supplémentaire d'un expert relative à l'évaluation du risque environnemental (élimination d'un anti-CD20 dans l'environnement, alors que le CD20 est très conservé)

**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	Aucune évaluation du risque environnemental n'a été effectuée, en accord avec les recommandations européennes.
Avis minoritaires	

Proposition d'action	Par	Echéance

**Numéro :**

Globalement, l'activité pharmacologique de ce produit a-t-elle été correctement explorée ?

**Votes**

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>		
Avis majoritaires	<p>Le laboratoire présente l'obinutuzumab comme un anticorps de type II, soit possédant une activité CDC (complement-dependent cytotoxicity) inférieure à celle du rituximab, qui est un anticorps de type I. Cependant, les études <i>in vitro</i> sous-tendant cette différence d'activité ont été effectuées avec des concentrations faibles, inférieures au Cmax mesuré <i>in vivo</i> en clinique. Ainsi, il se pose la question de la pertinence clinique de la sélectivité de l'activité de type II par rapport à celle de type I. Le laboratoire devrait expliquer l'absence de différence d'efficacité <i>in vitro</i> entre obinutuzumab et rituximab sur différentes lignées de lymphomes Non-Hodgkiniens (SU-DHL...).</p> <p>Il conviendrait que le mécanisme d'action de l'obinutuzumab soit clarifié en fonction de la sensibilité des cellules à l'apoptose.</p> <p>La cinétique de déplétion des lymphocytes B circulants doit être précisée.</p> <p>Les études d'interactions pharmacologiques montrent un antagonisme entre l'obinutuzumab et la prednisone. L'utilisation de corticoïdes (prednisone) serait donc un mauvais facteur pronostic pour l'utilisation de l'obinutuzumab. Les conséquences cliniques sont à préciser.</p>	
Avis minoritaires		
Proposition d'action	Par	Echéance
<b>Numéro : 2</b>		
Les méthodes d'analyses sont-elles correctes ?		
<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>		

Avis majoritaires	Globalement, les méthodes utilisées semblent acceptables. On note cependant que l'utilisation d'une méthode ELISA pour doser le produit et les anticorps anti-produit (ADA) n'est pas optimale.		
Avis minoritaires			
<b>Proposition d'action</b>		<b>Par</b>	<b>Echéance</b>
<b>Numéro : 3</b>			
Bien que la méthode d'analyse dans le lait ne soit pas validée, les résultats de l'analyse sont-ils exploitables ?			
<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>			
Avis majoritaires	Cette démarche semble acceptable.		

Avis minoritaires		
<b>Proposition d'action</b>		
	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
<b>Numéro : 4</b>		
Les causes évoquées de la mortalité des animaux observée dans les différentes études de toxicologie sont-elles pertinentes ?		
<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	Il s'agit de mortalité liée à l'exacerbation de l'effet pharmacologique (forte déplétion des lymphocytes B, voire NK) qui favorise la survenue d'infections opportunistes. Les réactions d'hypersensibilité peuvent être liées à l'injection d'un anticorps humanisé au singe.	
Avis minoritaires		
<b>Proposition d'action</b>		
	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Numéro :</b> 5		
Les glomérulonéphrites observées chez le singe ont-elles une pertinence clinique ?		
<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>		
<b>Avis majoritaires</b>	La pertinence clinique des immuns complexes ne peut être exclue. Le laboratoire devrait justifier l'absence d'exploration d'immuns-complexes au sein d'autres organes hormis le rein (oeil, péritoine, vaisseaux, etc.).	
<b>Avis minoritaires</b>		
<b>Proposition d'action</b>		
	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
<b>Numéro :</b> 6		

La longue période de recovery (37 semaines) dans les études 13 et 26 semaines est-elle suffisamment justifiée ?

**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

La période de réversibilité, initialement de 4 semaines, a été prolongée dans ces études par amendements successifs jusqu'à 37 semaines. Il s'agissait très probablement d'attendre la réversibilité de la déplétion des lymphocytes B.

Avis minoritaires

Proposition d'action	Par	Echéance

Numéro : **7**

Doit-on demander au laboratoire de prouver le caractère neutralisant ou non des anticorps détectés dans les études de toxicologie ?

**Votes**

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>		
Avis majoritaires		Le laboratoire indique que la clairance de l'obinutuzumab augmente avec l'apparition des anticorps anti-produit (ADA). Le rôle de immuns complexes dans l'élimination apparante de l'obinutuzumab devrait être clarifié.
Avis minoritaires		
<b>Proposition d'action</b>		<b>Par</b>
		<b>Echéance</b>
<b>Numéro :</b> 8		
Une contamination par Obinutuzumab des matrices biologiques témoins à des taux non négligeables a été observée dans plusieurs études. Les tests ELISA correspondants tous réalisés chez Roche Suisse. Le laboratoire doit discuter l'impact éventuel sur les résultats.		
<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>		

Avis majoritaires	La question est soutenue									
Avis minoritaires										
<b>Proposition d'action</b>										
	<b>Par</b>									
	<b>Echéance</b>									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 65%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>										
<b>Numéro :</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px 10px;">9</span>										
Le risque cancérigène lié à l'immunosuppression a-t-il été suffisamment discuté ?										
<b>Votes</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 70%;">Nombre de votants sur nombre global :</td> <td style="width: 30%;"></td> </tr> <tr> <td>Nombre d'avis favorables :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nombre d'avis défavorables :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nombre d'abstention :</td> <td></td> </tr> </table>		Nombre de votants sur nombre global :		Nombre d'avis favorables :		Nombre d'avis défavorables :		Nombre d'abstention :		
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>										
Avis majoritaires	Il s'agit d'une problématique devant être discutée en clinique.									



<b>Numéro :</b> 11		
L'ajustement des AUC (0-168h) en AUC (4 semaines) pour calculer les ratios d'exposition est-il correct ?		
<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>		
<b>Avis majoritaires</b>	Cet aspect devrait être clarifié en prenant en compte un facteur d'accumulation	
<b>Avis minoritaires</b>		
	<b>Proposition d'action</b>	<b>Par</b>
		<b>Échéance</b>

5.			
N°	Question	Demandeur	Réponse