

**Direction de l'Evaluation  
des Médicaments et des Produits Biologiques**

# **RAPPORT PUBLIC D'EVALUATION**

## **Discussion scientifique**

**IASOdopa,  
Solution injectable  
FDOPA-(18F)  
(6-fluoro-(<sup>18</sup>F)-L-3,4-dihydroxyphénylalanine)**

**FR/H/328/01/MR**

**Demandeur : Iason GmbH**

<b>Date du RAPPE : Mars 2008</b>
----------------------------------

### Information sur la procédure initiale :

Type de demande/Base légale	<i>Demande basée sur une utilisation bien établie 10.1 (a)</i>
Substance active	<i>6-fluoro-(<sup>18</sup>F)-L-dopa</i>
Forme pharmaceutique	<i>Solution injectable (IV)</i>
Dosage	<i>Un mL contient 0,3 GBq</i>
Demandeur	<i>IASON GmbH</i>
Numéro UE de la procédure	<i>FR/H/328/01/MR</i>
Fin de la procédure	<i>1 août 2007</i>

## 1 INTRODUCTION

Sur la base de l'étude de données de qualité, sécurité et efficacité, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a octroyé au laboratoire IASON GmbH une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour la solution injectable IASOdopa, le 16 novembre 2006. L'AMM a été approuvée par une procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) avec l'Italie, l'Allemagne et l'Autriche.

Le principe actif de la solution IASOdopa est la 6-fluoro-(<sup>18</sup>F)-L-dihydroxyphénylalanine ou 6-fluoro-(<sup>18</sup>F)-L-DOPA (FDOPA), analogue fluoré d'un acide aminé naturel marqué au fluor-18, marqueur qui permet de détecter les foyers d'accumulation grâce à la tomographie par émission de positons (TEP). La TEP est la plus récente des techniques d'imagerie médicale.

L'IASOdopa a été approuvée dans les indications suivantes :

*Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.*

*IASOdopa est destinée à la tomographie par émission de positons (TEP).*

#### **En Neurologie :**

*La TEP avec IASOdopa est indiquée pour détecter une perte fonctionnelle des terminaisons des neurones dopaminergiques au niveau du striatum. Cette technique peut être utilisée dans le diagnostic de la maladie de Parkinson pour différencier les tremblements essentiels et les syndromes parkinsoniens.*

#### **En Oncologie :**

*Parmi les examens d'imagerie médicale, la TEP avec IASOdopa permet une approche fonctionnelle des pathologies, des organes ou tissus lorsqu'une augmentation du transport intracellulaire et de la décarboxylation de l'acide aminé dihydroxyphénylalanine est recherchée. Les indications suivantes ont été plus particulièrement documentées :*

#### **Indications diagnostiques :**

- *Diagnostic et localisation d'un insulinome en cas d'hyperinsulinisme chez le nourrisson et l'enfant*
- *Diagnostic et localisation de tumeurs glomiques chez les patients porteurs d'une mutation du gène de la sous-unité D de la succinate-déshydrogénase*
- *Localisation des phéochromocytomes et paragangliomes négatifs en scintigraphie <sup>123</sup>I-MIBG.*

#### **Stadification :**

- *Phéochromocytomes et paragangliomes.*

### ***Détection en cas de suspicion raisonnable de récurrence ou de maladie résiduelle***

- *Tumeurs cérébrales primitives*
- *Phéochromocytomes et paragangliomes négatifs en scintigraphie <sup>123</sup>I-MIBG.*
- *Cancer médullaire de la thyroïde avec élévation de la calcitoninémie*
- *Tumeurs carcinoïdes bien différenciées du système digestif*
- *Autres tumeurs endocrines digestives lorsque la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est négative.*

Une description complète des indications thérapeutiques et des doses est donnée dans le RCP.

La FDOPA est utilisée depuis plus de 20 ans dans les études cognitives et physiopathologiques du cerveau et depuis 10 ans en oncologie. La demande actuelle, fondée sur un usage bien établi, a été présentée à partir de données bibliographiques dans un contexte d'utilisation bien établie. La bibliographie soumise comprenait 185 références. Ce dossier bibliographique est soutenu par des références détaillées à des publications relatives à la pharmacologie, l'efficacité et la sécurité du produit.

Une étude de toxicité à dose unique par voie intraveineuse d'IASOdopa a été réalisée chez le rat. Il n'a pas été soumis d'études cliniques, ce qui est acceptable pour une demande d'AMM selon l'usage médical bien établi. Cependant, le laboratoire a soumis une étude observationnelle de 101 patients consécutifs ayant reçu IASOdopa lors d'un examen TEP, afin d'évaluer la tolérance du produit. Cette étude a été menée en complément de la documentation bibliographique.

IASOdopa est le deuxième médicament de diagnostic pour la tomographie par émission de positons (TEP) à obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché au niveau mondial, après le fludésoxyglucose-(<sup>18</sup>F) ou FDG, médicament radiopharmaceutique le plus utilisé dans le monde pour la TEP.

## **2 ASPECTS QUALITATIFS**

### **2.1 Introduction**

IASOdopa est une solution injectable à utilisation strictement intraveineuse.

Un mL contient 0,3 GBq de 6-fluoro-(<sup>18</sup>F)-L-dihydroxyphénylalanine (ou 6-fluoro-(<sup>18</sup>F)-L-dopa) à la date et à l'heure de l'étalonnage. Le radionucléide fluor-18, émetteur de positons produit à l'aide d'un cyclotron, a une demi-vie biologique de 109,8 minutes. La synthèse de la 6-fluoro-(<sup>18</sup>F)-L-dopa est de type électrophile par la fluorodémétallation d'un dérivé précurseur stannylé de la lévodopa. IASOdopa est un analogue acide aminé <sup>18</sup>F fluoré de la L-DOPA, précurseur de la dopamine, un neurotransmetteur majeur. IASOdopa s'est avéré un traceur biochimique adapté au suivi du métabolisme de la dopamine.

IASOdopa est présenté dans une solution aqueuse à d'acide acétique (1,05mg/mL) afin de préserver sa stabilité chimique.

Les données pharmaceutiques, sur la base des études de reproductibilité des méthodes d'analyse et de stabilité, n'indiquent aucun risque particulier.

Depuis des années, ce composé fait l'objet de préparations extemporanées pour un emploi exclusif dans l'hôpital où se trouve le cyclotron de production. Aux concentrations chimiques et aux activités recommandées, IASOdopa ne semble pas exercer d'activité pharmacodynamique.

### **2.2 Substance active**

Le principe actif de IASOdopa est la 6-fluoro-(<sup>18</sup>F)-L-DOPA, obtenue par réaction du précurseur 4,5-di[(1,1-diméthyléthoxycarbonyloxy]-N-formyl-2-triméthylstannyl-L-phénylalanine avec le fluor-(<sup>18</sup>F) dans du fréon comme solvant, ce qui aboutit à un échange électrophile du groupe stannyl.

La production d'IASOdopa avec le principe actif 6-fluoro(<sup>18</sup>F)-L-dopa est élaborée en deux étapes : premièrement la production de <sup>18</sup>F dans le cyclotron et, immédiatement après, la procédure automatique d'étiquetage du traceur.

La formulation de la substance active fait partie intégrante de l'étape d'étiquetage et correspond à la synthèse et à la purification du produit fini (décrit dans la rubrique 3.2.P.3 "fabrication"). La substance active pure et non dissoute ne peut être séparée et caractérisée pendant le processus de fabrication. Par conséquent le chapitre 2.3 "Médicament" couvre la description pharmaceutique de la fabrication.

### **2.3 Produit fini**

La composition du produit est clairement définie. La formule est conforme aux spécifications internes reposant sur la monographie actuelle des produits radiopharmaceutiques de la Pharmacopée Européenne.

Le processus de fabrication est assuré par un module automatisé, qui a été validé.

Le contrôle de qualité des matières premières ainsi que du produit fini est documenté. Les résultats sont conformes à la Pharmacopée Européenne lorsque des monographies sont disponibles et les autres méthodes spécifiques sont validées.

Au cours de la procédure, l'Allemagne a fait état de préoccupations potentiellement graves de santé publique et a considéré que certaines parties nécessitaient des clarifications. En particulier, la qualité du précurseur chimique triméthylestannyldopa doit être décrite de façon plus détaillée, puisque le principe actif Fluorodopa(<sup>18</sup>F) ne peut être isolé lors de procédures de ce type. De ce fait, il a été demandé plus d'informations concernant la synthèse, le contrôle qualité et la stabilité de ce précurseur chimique non radioactif.

L'ajout d'un test d'intégrité du filtre stérile aux spécifications de libération du produit a également été requis, car le test de stérilité n'est réalisé qu'a posteriori et que les caractéristiques chimiques du produit empêchent une stérilisation par la chaleur.

Le dernier sujet de préoccupation majeure était la modification de la forme pharmaceutique « solution injectable » en « solution à diluer injectable » pour souligner que le produit doit être dilué avec du bicarbonate de sodium pour ajustement du pH. Ceci a entraîné un changement dans les informations sur le produit.

*Toutes ces préoccupations ont été résolues au cours de la procédure, à l'exception de la qualité du précurseur chimique. Il reste que ce point constitue un engagement pris après l'approbation et à réaliser au cours des 6 mois suivant la fin de la procédure.*

## **3 ASPECTS NON CLINIQUES**

### **3.1 Discussion sur les aspects non cliniques**

IASOdopa solution injectable est un produit à usage bien établi.

En conformité avec les recommandations européennes, la partie préclinique contenait, en plus des références bibliographiques, un test de toxicité à dose intraveineuse unique d'IASOdopa (FDOPA-(<sup>18</sup>F) produit par les laboratoires IASON) chez le rat.

L'observation pendant 14 jours et la nécropsie n'ont démontré aucune modification clinique ou anatomique après injection intraveineuse unique de 5mL/kg du produit non-radioactif chez le rat.

Les études citées dans la bibliographie couvrent également la 6-fluoro-(<sup>18</sup>F)-L-dopa et les éventuelles impuretés (L-DOPA, chlorure de triméthyl étain, 6-hydroxydopa et 6-fluoro-L-DOPA), ainsi que le solvant (acide acétique).

### **3.2 Risque environnemental**

L'évaluation du risque potentiel sur l'environnement posé par cette spécialité pharmaceutique est fournie.

IASOdopa étant un produit uniquement disponible sur prescription médicale et qui ne peut être administré qu'une seule fois à un même patient, les risques pour les humains et pour l'environnement peuvent être considérés comme négligeables.

Il n'y a pas de risque pour les humains ou l'environnement lié aux formes chimiques de la substance active, que ce soit les sous-produits ou la formulation en solution d'acide acétique à 1,05 mg/mL. Il n'y a pas de risque pour l'environnement lié aux radiations et ce risque est négligeable à minime pour les patients alors que le bénéfice clinique est considéré comme plus important que les risques potentiels.

On peut affirmer que le risque global pour l'homme et pour l'environnement est minime.

## **4 ASPECTS CLINIQUES**

### **4.1 Introduction**

La 6-fluoro-(<sup>18</sup>F)-L-3,4-dihydroxyphénylalanine (qui est abrégée en FDOPA) est utilisée en imagerie humaine par TEP depuis près de 20 ans (*Adam 1986*), principalement dans deux domaines : recherche cognitive sur les aspects physiologiques et physiopathologiques de la biodistribution cérébrale de la DOPA (*Firnau 1986*) et neurologie et oncologie cliniques (*Leenders 1986*).

*Les indications cliniques dans lesquelles nous allons développer l'utilité clinique de la TEP à la FDOPA sur des arguments bibliographiques peuvent être divisées en deux grands domaines : la neurologie et la cancérologie, l'imagerie des tumeurs cérébrales étant considérée comme faisant partie de l'oncologie.*

### **4.2 Discussion sur les aspects cliniques**

Aucune étude clinique pivot n'a été conduite, ce qui est acceptable pour ce type de médicament qui bénéficie de plus de 10 années d'expérience

#### **4.2.1 Indications en neurologie :**

##### **Diagnostic de la maladie de Parkinson dans les cas difficiles**

La maladie de Parkinson touche 4 millions de personnes dans le monde. Les symptômes du syndrome extrapyramidal (akinésie, hypertonie, et tremblement) peuvent être attribués à tort aux effets du vieillissement. Il faut distinguer la maladie de Parkinson des autres causes de syndrome extrapyramidal qui n'ont pas la même évolution; en particulier la prise de neuroleptiques ou de certains autres médicaments, les accidents vasculaires cérébraux répétés, d'autres maladies neurologiques dégénératives plus rares que la maladie de Parkinson (atrophie multi-systématisée, maladie des corps de Lewy), l'hydrocéphalie, certaines intoxications, voire les traumatismes crâniens répétés ou certaines tumeurs cérébrales.

L'imagerie médicale n'est pas systématiquement indiquée dans le diagnostic de la maladie de Parkinson, surtout si celle-ci est évidente sur le plan clinique. Cependant, on pratique souvent une TDM cérébral ou une IRM pour rechercher d'autres maladies associées ou responsables des symptômes. D'autres examens complémentaires sont parfois pratiqués, si tous les signes de l'examen clinique ou l'évolution ne sont pas absolument typiques de la maladie de Parkinson. C'est dans ces circonstances cliniques que se situe l'indication de la TEP avec IASOdopa.

L'utilisation de la TEP à la FDOPA pour le diagnostic différentiel de maladie de Parkinson a été documentée depuis plusieurs années. En cas de maladie de Parkinson, cette technique montre et permet de quantifier une diminution de la fixation de la FDOPA en relation avec la perte des neurones dopaminergiques. L'amplitude de cette diminution est différente selon les diverses parties du striatum.(plus profonde dans la partie postérieure du putamen, et moindre dans sa partie antérieure et beaucoup plus faible dans le noyau caudé). Ce profil de diminution de la fixation de la FDOPA, selon ce gradient, lors de l'examen TEP fournit une imagerie objective et une mesure quantitative pour justifier une prescription de L-DOPA dans les cas ayant une présentation clinique atypique..

Par exemple, le parkinsonisme psychogène est une maladie très rare ne nécessitant pas un traitement par la L-DOPA et le diagnostic d'exclusion ne peut être porté que par des cliniciens ayant une

expérience très significative de la maladie de Parkinson. Un résultat normal de la TEP-FDOPA peut s'avérer très utile dans les cas difficiles où le diagnostic de maladie de Parkinson est suspecté.

#### **4.2.2 Indications en oncologie**

##### **Diagnostic de tumeurs primitives cérébrales**

Les techniques d'imagerie diagnostique non-invasive standard réalisées en cas de suspicion ou pour la caractérisation des tumeurs cérébrales sont la TDM (tomodensitométrie ou scanner) et l'IRM. Elles aident à localiser et à mesurer la masse tumorale. Mais dans certains cas comme après traitement radio-chirurgical, il peut s'avérer difficile de différencier entre tissu résiduel et récidive, ou persistance de tissu tumoral avec ce type d'imagerie morphologique. Dans ces cas, une méthode d'imagerie fonctionnelle comme la TEP est très utile.

Parmi les indications centrales approuvées dans le RCP du FDG (fluorodésoxyglucose-(18F)), figure la détection de la récidive des gliomes de grade élevé. L'interprétation de la TEP-FDG dans ce contexte reste cependant relativement délicate du fait de la fixation physiologique élevée du FDG au niveau du cortex cérébral. De plus, la fixation du FDG par les gliomes de bas grade et même certains gliomes de grade III ne peut pas être différenciée de celle du tissu sain, et peut même être inférieure.

La fixation cérébrale physiologique de la FDOPA est moins intense que celle de la FDG, sauf au niveau du striatum, et de ce fait cette approche pourrait donc être une meilleure technique de diagnostic dans de tels cas. L'utilisation de FDOPA permet le diagnostic de localisation de tumeurs cérébrales, même de faible grade, la détection de récidives ou la persistance de tissu résiduel.

Le premier cas de détection d'une tumeur primitive cérébrale grâce la TEP par FDOPA, réalisée en raison d'une suspicion de syndrome parkinsonien, date de 1996. En 2003, on a montré des performances diagnostiques similaires de la TEP par la FDOPA et de la méthionine-(11C) chez 20 patients atteints de tumeur cérébrale primitive. Une autre étude menée en 2006 avec un effectif plus important a comparé les performances de la TEP par la FDOPA et avec le FDG chez 30 patients atteints de tumeurs cérébrales, 7 au moment du diagnostic et 23 pour suspicion de récidive. L'analyse visuelle a donné une sensibilité de 96% avec la FDOPA contre 61% avec la FDG, pour une spécificité commune de 43%. Cette dernière valeur obtenue sur un petit échantillon peut sembler décevante : mais en fait, une fixation très faible de la FDOPA dans des zones de radionécrose chez 4 patients, d'intensité bien plus faible que celle du tissu tumoral viable, a été considérée dans l'étude visuelle comme un résultat faux positif. Pour améliorer la spécificité, les auteurs ont proposé des rapports semi-quantitatifs de détermination aisée. Une fois le seuil de coupure établi à partir des rapports de cette première série, les auteurs ont validé cette approche sur une nouvelle série de 51 patients dont 47 en suspicion de récidive : la sensibilité a été encore bonne (97%) avec une amélioration de la spécificité portée à 86%.

Ces données ont encouragé l'utilisation de la FDOPA dans la localisation des tumeurs du cerveau (même celles de bas grade) et la détection de récidive et persistance de tumeurs.

##### **Phéochromocytome, paragangliome, chémodectome**

La TEP par la FDOPA a été utilisée pour évaluer l'extension du phéochromocytome dans une série de 14 patients en 2002. Tous les cas de phéochromocytomes ont été détectés avec la FDOPA, sans aucun faux positif. Une autre étude a donné des résultats similaires : chez 25 patients avec suspicion biologique et clinique de phéochromocytome, 20 lésions ont été décelées à la fois par la FDOPA et la MIBG (<sup>123</sup>I)-Iobenguane), 21 cas seulement par la FDOPA et 2 uniquement avec la MIBG seulement.

Dans les paragangliomes thoraciques, la sensibilité de la TEP par la FDOPA rapportée dans une autre étude a été de 100% chez 19 patients et de 95% sur un total de 43 lésions. La TEP par la FDOPA peut donc faire partie des examens de stadification préthérapeutique en cas de phéochromocytome ou de paragangliome.

Une mutation du gène codant la sous-unité D de la succinate déshydrogénase (SDH-D) prédispose aux chémodectomes (ou tumeurs du glomus) et aux autres paragangliomes. Dans une série de 10 patients,

dont 8 présentaient des symptômes et totalisant 15 lésions, toutes les lésions détectées en IRM l'ont été également en TEP par la FDOPA, qui a permis de découvrir 4 autres lésions. En plus des tumeurs glomiques, la TEP a révélé dans 3 cas un paragangliome ou un phéochromocytome sur l'image du corps entier.

### **Cancer médullaire de la thyroïde (CMT)**

Cette indication a été initialement proposée à la suite des résultats d'une étude (2001) portant sur 11 patients atteints de CMT, dont 10 en récurrence biologique avec des taux sériques élevés de calcitonine inexpliqués. Dans cette étude, la sensibilité de la TEP à la FDOPA était de 63%.

Dans une étude rapportée en 2005, une TEP/TDM par la FDOPA a été pratiquée chez 28 patients en récurrence biologique de CMT. Les acquisitions de la TEP, de la TDM et les images de fusion des deux examens ont été lus séparément. Chez 15 des 28 patients, la TEP par la FDOPA a révélé 8 cas de maladie résiduelle locale et 7 cas d'atteinte métastatique à distance. La TEP/TDM a détecté plus de lésions (44) que la TEP seule (31) ou la TDM seule (30), modalité pour laquelle la confiance de l'observateur dans le diagnostic de malignité des lésions était la plus faible. Le taux de modification de la prise en charge thérapeutique induite par la TEP par la FDOPA a été estimé à 33%.

### **Tumeurs endocrines digestives de l'adulte**

Plusieurs études ont comparé la TEP par la FDOPA et la technique de référence (scintigraphie des récepteurs de la somatostatine par le <sup>111</sup>In-pentétréotide) dans la détection des tumeurs carcinoïdes et autres tumeurs endocrines digestives chez l'adulte.

Les résultats suggèrent une sensibilité plus élevée de la TEP par la FDOPA par rapport à la scintigraphie au pentétréotide pour la détection des tumeurs carcinoïdes bien différenciées, aussi bien pour la localisation de la tumeur primitive que pour la localisation des métastases. Il existe cependant certaines différences selon les organes concernés. La performance diagnostique a été moindre en cas de métastases pulmonaires (20% pour la FDOPA versus 0% pour le pentétréotide) que dans le cas de métastases osseuses (100% pour la FDOPA versus 50% pour le pentétréotide).

Néanmoins, la TEP par la FDOPA s'est montrée moins sensible que la scintigraphie au pentétréotide pour la détection des autres types histologiques de tumeurs endocrines digestives, avec une sensibilité de seulement 25% contre 75% pour le pentétréotide.

L'impact de la TEP par la FDOPA en termes de modification de la prise en charge thérapeutique a été de 31 à 65% des patients en cas de tumeurs carcinoïdes et de 21% en cas de tumeurs endocrines digestives non carcinoïdes..

### **Tumeurs endocrines digestives de l'enfant : les insulinomes**

Les insulinomes sont particulièrement difficiles à diagnostiquer, bien que ces tumeurs soient généralement bénignes. Ils sont le plus souvent de petite taille, ne dépassant pas 2 cm de diamètre et sont uniques le plus souvent. Le dosage plasmatique de la proinsuline et du peptide C permet de poser le diagnostic avec quasi-certitude, mais la localisation précise de la tumeur par l'imagerie peut être difficile et la sensibilité diagnostique de la scintigraphie au pentétréotide est mauvaise dans cette indication.

Il a été récemment démontré par plusieurs études que la TEP par la FDOPA pouvait être utilisée pour le diagnostic de localisation de l'insulinome chez l'enfant. En cas d'hyperinsulinisme chez le nourrisson, il est important de différencier l'adénome, qui est opérable, de l'hyperplasie diffuse des cellules des îlots bêta qui se traite médicalement ou par pancréatectomie subtotalaire en cas de résistance au traitement médical.

Une étude des performances diagnostiques de la TEP par la FDOPA a inclus 15 enfants âgés de 1 à 14 mois. Dans 5 cas, une accumulation focale de FDOPA dans l'aire pancréatique a permis une résection limitée suivie d'une rémission clinique complète.

Une autre étude a rapporté une confirmation post-chirurgicale des résultats de la TEP par la FDOPA dans 19 cas sur 21. L'exactitude de l'examen était donc de 90%.

Ces résultats ont été confirmés dans plusieurs autres séries pédiatriques. Une concordance entre les données de la TEP par la FDOPA et l'histologie post-chirurgicale a été retrouvée dans presque tous les cas rapportés dans ces études.

Les résultats de la TEP par la FDOPA ont induit une modification de la prise en charge thérapeutique de ces enfants qui étaient jusque là traités par par octréotide ou diazoxide ou opérés de façon aveugle : la TEP par la FDOPA peut être proposée au lieu d'une intervention chirurgicale exploratoire à la recherche d'une forme focale opérable.

La TEP par la FDOPA n'a pas de produit équivalent dans cette indication. Elle est pratiquée chez des nouveau-nés ou de très jeunes enfants chez qui les autres méthodes d'imagerie non invasive, l'IRM en particulier, n'avaient pas permis de conclure entre insulinome et hypertrophie des cellules bêta.

L'Allemagne a identifié un danger potentiel en matière de santé publique au cours de la procédure, considérant que la synthèse clinique devrait être restructurée pour suivre l'ordre des indications revendiquées dans le RCP et que pour chaque indication une discussion sur l'utilité clinique (résumé) devrait être incluse. De plus, le CMS a demandé à ce que soit joint, à la synthèse clinique de chaque indication proposée, un tableau des études avec un schéma acceptable selon les normes médicales.

En conséquence, une partie additionnelle a été intégrée dans le module clinique de ce dossier. Le CMS a considéré que la documentation et les réponses fournies dans cette partie additionnelle étaient satisfaisantes.

### **4.3 Sécurité clinique**

Le profil de sécurité du produit peut être considéré comme bien établi et aucun problème de pharmacovigilance spécifique au produit qui n'ait déjà été couvert de façon adéquate dans le RCP actuel n'a été identifié.

Cependant, l'Allemagne a demandé à ce que soit faite une description du système de Pharmacovigilance, en accord avec la ligne directrice "Monitoring of compliance with pharmacovigilance obligations and pharmacovigilance inspections" (Surveillance de la conformité avec les exigences en matière de pharmacovigilance et inspections de pharmacovigilance) (rubrique 1.8.1. : « système de pharmacovigilance »). Cette documentation doit être fournie sous forme d'un engagement post-AMM, dans les 6 mois après la fin de la procédure.

### **4.4 Pharmacocinétique**

La tomographie par émission de positons (TEP) par la FDOPA traduit la fixation de la fluorodopa par les cellules cibles et sa conversion en fluorodopamine.

Après injection IV, la FDOPA traverse la barrière hémato-méningée grâce au transporteur des acides aminés neutres de grande taille ; elle est ensuite captée dans les neurones par un système de transport actif, et elle est convertie en fluorodopamine par la décarboxylase des acides aminés aromatiques.

Analogue de l'acide aminé aromatique, la 6-fluoro-(18F)-L-dopa, s'accumule rapidement dans les tissus, et en particulier dans le striatum du cerveau humain puis est transformée en dopamine, neurotransmetteur de type catécholaminergique.

Les études après l'administration de 6-fluoro-(18F)-L-dopa chez le sujet sain ont montré une distribution ubiquitaire de l'activité dans tous les tissus de l'organisme. La 6-fluoro-(18F)-L-dopa est éliminée selon une cinétique bi-exponentielle avec des demi-vies biologiques de 12 heures (67-94 %) et de 1,7 à 3,9 heures (6-33 %). Ces deux demi-vies semblent dépendre de l'âge. L'activité du 18F est éliminée par voie rénale, 50% avec une demi-vie de 0,7 heure et 50% avec une demi-vie de 12 heures.

Sur la base de ces données, un modèle pharmacocinétique a été développé pour la 6-fluoro-(18F)-L-dopa. Selon ce modèle, 100% de l'activité du 18F se répartissent de façon homogène dans le corps et

sont éliminés par le rein avec des demi-vies biologiques d'1 heure (50 %) et de 12 heures (50 %). Ce modèle semble ne pas dépendre de l'âge.

Les études chez homme ont démontré que l'administration de carbidopa, inhibiteur de la décarboxylase des acides aminés, entraîne un quasi-doublement de la fixation de la 6-fluoro-(18F)-L-dopa au niveau du striatum et du cervelet.

Il a été conclu qu'aucune nouvelle information pertinente ne pourrait être obtenue à partir d'études complémentaires.

## **5 DISCUSSION GLOBALE, EVALUATION DU RAPPORT BENEFICE/RISQUE ET RECOMMANDATIONS**

L'Autorisation de Mise sur le Marché d'IASOdopa a été octroyée dans un contexte de procédure d'usage bien établi (les premières publications cliniques datent de 20 ans pour une utilisation en neurologie et de 10 ans pour une utilisation en oncologie sans interruption des publications jusqu'à ce jour).

Ce radiopharmaceutique apporte une aide pour le diagnostic de la maladie de Parkinson à un stade précoce ou dans les cas difficiles ce qui peut avoir un impact dans cette maladie relativement fréquente ; il est aussi utile pour le diagnostic précoce de récurrence des tumeurs cérébrales. Les autres indications correspondent à des tumeurs endocrines rares, qui sont toutes en pratique des maladies orphelines. Ces médicaments diagnostiques qui sont, trop rarement, développés pour la TEP, la plus récente des technologies d'imagerie médicale, remplissent un rôle de santé publique .

L'analyse du rapport bénéfice/risque du produit a été jugé favorable puisque IASOdopa est une préparation de FDOPA. Le bénéfice de la TEP par la FDOPA dans les indications de l'AMM est démontré, par l'évaluation des données bibliographiques et son usage continu depuis plus d'une décennie. Le profil de sécurité de cette technique est acceptable. Le seul risque est celui que représente l'irradiation ; elle est bien connue et comparable à celle de doses de radiation reçues lors d'une TDM corps entier ou de scintigraphies avec des produits comparateurs de médecine nucléaire (<sup>123</sup>I-MIBG-, <sup>111</sup>In-pentétréotide ou thallium-201).

Les commentaires des Etats Membres Concernés (EMC), demandant à ce que l'information contenue dans le RCP soit en accord avec les RCP approuvés au cours d'autres procédures de reconnaissance mutuelle, ont été intégrés. Tous les Etats membres concernés ont finalement reconnu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'IASOdopa, solution pour perfusion, octroyée initialement par l'AFSSAPS.

Le RCP, la notice et l'étiquetage ont été présentés selon le format des modèles approuvés.