

Numéro unique de document : GT232017013
Date document 13-02-2018
Direction : Direction de l'Evaluation
Pôle : QPSVT (Qualité Pharmaceutique, Sécurité Virale et Toxicologie)
Personne en charge : Martine Garcini
Code : AUTEVALGTFOR02 V01

GT20 SNC – N° 2017-01

Séance du 21 FEVRIER 2017 de 14 :00 à 18 :00 en salle A012

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Dr Armelle BIOLA-VIDAMMENT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr Danielle DEBRUYNE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pr Michel GUERBET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
M. Joël GUILLEMAIN	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
M. Pierre LESCUYER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr Elisabeth MASSOU DIT BOURDET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr Guy MAZUÉ	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr Daniel PERDIZ	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr Thierry RABILLOUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Paul HOUETO	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fabien LAVERGNE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dominique MASSET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alan SANH	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Didier SAUVAIRE	Evaluateur CTROL	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Céline DELERME	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Camille SCHURTZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mouna ABANE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour				
1.2	Adoption du CR : GT2301601 du GTSNC du 24 mai 2016		Pour adoption		
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Dioxyde de titane		Pour discussion		
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1	BETRIXABAN (procédure centralisée)		Pour discussion		
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Nom du dossier :	Dioxyde de titane
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	Alan Sanh et Dominique Masset
<Hh:mm à hh:mm>	14 :00 – 16 :00

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques <Arguments : champ texte>		<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Présentation de la problématique

- Présentation de la saisine. Discussion de la publication de l'INRA dans la revue Scientific Reports.

Question posée	
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>Le Dioxyde de Titane (E171) est utilisé en pharmacie depuis de nombreuses années comme agent de coloration blanc et d'opacification des formes orales comme les gélules, les comprimés et les pilules ainsi que dans des formes cutanées comme les pommades et les crèmes. Il est présent dans environ 4200 spécialités pharmaceutiques commercialisées en France à des doses pouvant aller jusqu'à 30 mg/comprimés. Il est retrouvé également dans des cosmétiques et dans de nombreuses autres applications industrielles. Les formes nanométriques du dioxyde de titane ont fait l'objet de nombreux programmes d'études pour caractériser leur dangerosité et risques en fonction de leur utilisation. Les résultats de ces études ont conduit le Centre international de recherche sur le cancer (IARC) à classer le dioxyde de titane sous forme nano-particulaire en catégorie 2B possible cancérigène chez l'homme par voie inhalée.</p> <p>En septembre 2016, l'EFSA a réalisé une revue des données d'exposition du dioxyde de titane micro et nanométrique par voie orale. Les conclusions de cette revue ont montré qu'une majeure partie du dioxyde de titane traverse le corps, puis s'élimine de façon inchangée dans les selles.</p> <p>En revanche, une petite quantité (0,1% au maximum) peut être absorbée par l'intestin et distribuée, dans différents organes. Les experts de l'EFSA ont recommandé que des études soient effectuées pour préciser les effets possibles de cette substance au niveau du système reproducteur.</p> <p>Par ailleurs, deux études ont été réalisées chez des rats par l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), et publiées le 20 janvier dans la revue « <i>Scientific Reports</i> ». Elles ont été conduites avec des lots commerciaux de dioxyde de titane contenant jusqu'à 36% de particules inférieures à 100 nm. Ce nombre de particules est représentatif de la réactivité des nanomatériaux. Les résultats de la première étude montrent une saturation du système immunitaire par les particules entraînant une faible inflammation de l'intestin et une baisse des compétences du système immunitaire.</p> <p>Dans la deuxième étude de 100 jours chez le rat, les auteurs ont observé une augmentation de la formation de foyers de cryptes aberrantes (« ACF Abberant Crypt Foci ») qui représente un marqueur très précoce retrouvé chez les patients atteints d'un cancer du côlon. Fort de ce constat, trois ministères ont saisi l'ANSES pour rendre un avis sur les conséquences sanitaires des résultats de ces études. L'ANSM a proposé sa collaboration à l'ANSES.</p> <p>L'ANSM a également porté cette problématique au niveau européen, puisqu'elle a fait l'objet d'une discussion au « Safety Working Party » de l'EMA. L'EMA a proposé d'élargir cette problématique aux autres excipients sous forme nanométrique. La France et l'Allemagne sont</p>

responsables de la rédaction d'un « position paper » sur cette problématique.

Ce sujet a été porté à la connaissance du Groupe de Travail Sécurité Non-Clinique piloté par la Direction de l'évaluation le 21 février dernier. Il en ressort au regard des études de l'INRA, les conclusions et remarques suivantes :

- Le dioxyde de titane, administré aux animaux est mis en solution en présence d'Albumine Sérique Bovine (BSA) et ensuite soumis aux ultrasons pour réaliser une suspension stable. Or, ceci n'est pas représentatif des conditions alimentaires. La BSA est susceptible de former sous l'effet des ultrasons un complexe avec les particules de dioxyde de titane et d'augmenter le potentiel allergénique par effet adjuvant de la BSA.

- Les faibles variations des marqueurs de l'inflammation (cytokines) ne sont pas compatibles avec un processus d'inflammation chronique.

- Les faibles variations significatives sont observées avec le groupe traité au dioxyde de titane et non avec le groupe P25 (« Pure nano particules »). Cette observation aurait tendance à démontrer la plus grande sécurité des nano-particules de dioxyde de titane par rapport aux tailles microscopiques ce qui est en faveur d'un effet adjuvant.

- En ce qui concerne la formation de les tumeurs cancéreuses du colon dans l'étude 100 jours, L'ACF est mis en cause. Mais, tous les ACF n'évoluent pas vers une tumeur maligne. Ainsi, les experts de l'EFSA et l'ECHA ont proposé de refaire la même étude avec une préparation de dioxyde de titane représentative des conditions alimentaires et d'analyser en plus de la formation des ACF et des marqueurs d'engagement des cellules vers un processus cancérogénèse.

Par ailleurs, les experts ont souligné qu'il existe une étude conventionnelle de cancérogénèse du « *National Toxicology Program* » de 1976, réalisée sur une durée de 2 ans chez le rat et qui s'est révélée négative.

Ce sujet sera discuté dans un Comité experts spécialisé au niveau de l'ANSES avec l'EFSA. Ce comité rendra un avis sur la pertinence de la publication et des éventuelles études à conduire pour une mise en œuvre de mesures réglementaires.

Avis minoritaires

Proposition d'action :	Par	Échéance

Déroulement de la séance

Nom du dossier :	BETRIXABAN (procédure centralisée) – Laboratoire PORTOLA
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	Fabien Lavergne
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	14 :00-18 :00

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>

					Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
--	--	--	--	--	--	----------------------------------	----------------------------------

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier <Arguments : champ texte>		<input checked="" type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique <Arguments : champ texte>		<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Présentation de la problématique

- Le betrixaban (laboratoire Portola) est un nouvel anticoagulant oral direct agissant sur le facteur Xa de la coagulation. Le laboratoire Portola a déposé une demande d'AMM en procédure centralisée pour le betrixaban.

Question posée	Pensez-vous que les données non-cliniques disponibles sont suffisantes (au plan qualitatif et/ou quantitatif) pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité dans l'indication revendiquée ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
Avis relatif à la question posée	Compte tenu que du fait qu'il s'agit d'une procédure centralisée, le PV ne peut être publié avant l'avis européen.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance