

Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie,  
Pneumologie, ORL, allergologie  
Pôle : cardiovasculaire, thrombose, métabolisme"  
Personne en charge : Céline DRUET

### Comité Scientifique Permanent « Thérapie et risque vasculaire »

« Ordre du jour de la séance du 21/11/2019 »

#### Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1		
2.2		
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances</b>	
3.1	ALDACTAZINE – spironolactone + altizide Rupture de stock temporaire	Discussion
3.2	ADENOSINE Baxter Clause de caducité	Discussion
3.3	BRILIQUE – ticagrelor Extension d'indication	Discussion
3.4	VYNDALIQ – tafamidis Extension d'indication	Discussion
3.5	PROOF – 2017-001355-31 - Essai clinique de phase II dans l'accident ischémique cérébral	Discussion
<b>4.</b>		

## Participants

Nom des participants		Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>				
ANTOINE	Martine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AZZOUZ	Brahim	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BEJAN-ANGOULVANT	Theodora	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CLERE	Nicolas	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DECOENE	Christophe	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DRICI	Milou-Daniel	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
KOUIDRAT	Youssef	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TELLEZ	Stéphane	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TRINH-DUC	Albert	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TROPEANO	Anne-Isabelle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOUNAUD	Gilbert	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Expert(s)</b>				
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Autres</b>				
COTTET	Claude	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>				
M. BENZAAD	Badis-Lakhdar	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme DRUET	Céline	Dir. Adj.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme GOEBEL	Françoise	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme HAY	Bénédicte	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme SETIN-PREVOTAT	Véronique	Évaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme LOBSTEIN	Eva	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. EMMERICH	Joseph	Conseillé	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. SEDKAOUI	Kamel	ECP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 1. Introduction

---

### 1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

- Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

## Dossiers

---

**Nom du dossier** : **ALDACTAZINE – spironolactone + altizide**

Numéro/type/nom du dossier	ALDACTAZINE – spironolactone + altizide
Laboratoire(s)	PFIZER – laboratoires génériques
Direction produit concernée	DP-CARDIO pôle VASC
Expert(s)	CSP CARDIO
Evaluateur(s) en charge du dossier	B HAY

## Présentation du dossier

---

Une rupture de stock est en cours et pourrait se prolonger encore plusieurs mois en 2020.

Cette rupture est due à l'arrêt de la fabrication d'altizide par un site de fabrication de substance active. Les laboratoires qui s'approvisionnaient chez ce fabricant doivent changer de fournisseur de matière première et valider leur procédé de fabrication avec la nouvelle substance active. Cela risque de prendre plusieurs mois.

Les laboratoires ARROW et MYLAN sont les 2 seuls laboratoires non concernés par la fermeture du fournisseur. Ils ont pu augmenter leur production, mais l'approvisionnement reste insuffisant.

Plusieurs signalements d'erreurs de prescription ou de délivrance ont été déclarés à l'ANSM en novembre 2019 en lien avec cette rupture de stock.

Les échanges avec les experts ont porté sur les informations à faire figurer dans la communication proposée.

## Conclusions du CSP

---

**Question posée :** Approuvez-vous la communication proposée et quels sont vos commentaires?

### Votes

Nombre de votants	Cette question n'a pas fait l'objet d'un vote
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

### Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

## Conclusions

L'alternative retenue est l'association de 2 diurétiques:

spironolactone 25mg (diurétique hyperkaliémiant) ET hydrochlorothiazide (HCTZ) 25mg (diurétique hypokaliémiant).

L'association spironolactone 25mg (diurétique hyperkaliémiant) ET indapamide 1,5 mg LP (diurétique hypokaliémiant) peut également être proposée.

Par ailleurs, la conduite à tenir suivante est retenue pour minimiser les risques :

- ne pas remplacer par la spironolactone seule en raison du risque majoré d'hyperkaliémie
- respecter les doses
- vérifier la kaliémie et la fonction rénale du patient au bout de 7 à 10 jours
- vérifier la pression artérielle du patient au bout de 3 à 4 semaines

### Références documentaires

Proposition d'un point d'information faite par la DP-CARDIO pôle VASC

## Dossiers

---

**Nom du dossier** : **ADENOSINE BAXTER**

Numéro/type/nom du dossier	ADENOSINE BAXTER
Laboratoire(s)	BAXTER
Direction produit concernée	DP-CARDIO pôle VASC
Expert(s)	CSP CARDIO
Evaluateur(s) en charge du dossier	V. SETIN-PREVOTAT

### Présentation du dossier

---

Demande de dérogation à la clause de caducité

Conformément aux dispositions des articles R.5121-36 -2 et R.5121-102 du Code de la santé publique, les autorisations de mise sur le marché (AMM) et les enregistrements délivrés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) deviennent caducs s'il apparaît :

- Qu'ils ne sont pas suivis d'une mise sur le marché du médicament sur le territoire national dans les trois années qui suivent la délivrance de l'autorisation ou de l'enregistrement ;

ou

- Que le médicament, précédemment mis sur le marché sur le territoire national, n'est plus sur le marché pendant trois années consécutives.

Les AMM : Adénosine Baxter 6mg/2ml (AMM en date du 20/11/2015) et Adénosine Baxter 30 mg/10 ml (AMM en date du 02/12/2015) sont dans ce cas.

Le laboratoire a obtenu une dérogation en 2018 pour 1 an avec engagement de commercialisation sous 12 mois.

Il demande une nouvelle dérogation avec engagement de commercialisation avant 2022.

Des alternatives existent et sont présentées :

- pour la présentation 6 mg/2ml solution injectable : Krenosin, Adenosine Medisol et Adenosine Accord
- pour la présentation 30 mg/10ml solution pour perfusion : Adenoscan et Adenosine Accord.

Les experts sont sollicités sur leur pratique.

### Conclusions du CSP

---

#### Conclusions

Les experts ont insisté sur le caractère essentiel d'assurer une couverture adéquate des besoins en Adénosine.

#### Références documentaires

Présentation PPT faite par la DP-CARDIO pôle VASC

## Nom du dossier : BRILIQUE – ticagrelor

Numéro/type/nom du dossier	BRILIQUE – ticagrelor
Laboratoire(s)	ASTRAZENECA
Direction produit concernée	DP-CARDIO pôle VASC
Expert(s)	CSP Cardio
Evaluateur(s) en charge du dossier	B HAY

### Présentation du dossier

Les laboratoires AstraZeneca ont déposé une demande d'extension d'indication en procédure centralisée pour la spécialité BRILIQUE.

L'indication revendiquée est: *Coronary Artery Disease and type 2 diabetes mellitus without history of myocardial infarction who have undergone PCI (percutaneous coronary intervention)*.

La demande est basée sur les résultats de l'étude THEMIS, publiée dans le NEJM en 2019.

Les Objections Majeures adoptées au Comité Européen des Médicaments chez l'homme (CHMP) de Novembre 2019 ont été présentées aux experts.

### Conclusions du CSP

**Question posée :** Etes-vous favorables à l'extension d'indication revendiquée et avez-vous des commentaires sur les conclusions du CHMP ?

#### Votes

Nombre de votants	Cette question n'a pas fait l'objet d'un vote
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

#### Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

#### Conclusions

Les experts ont souligné le risque de saignements augmenté dans cette étude et questionné la place de ce traitement dans la stratégie thérapeutique actuelle considérant également les résultats récents de l'étude TWILIGHT. De plus, l'utilisation de résultats en sous-groupe (à savoir le sous-groupe de patients ayant subi une PCI) plutôt que les résultats sur l'ensemble de la population de l'étude pose question.

Les Objections Majeures sont donc approuvées par les experts.

#### Références documentaires

Présentation PPT faite par la DP-CARDIO pôle VASC

## Nom du dossier : VYNDAQEL – tafamidis

Numéro/type/nom du dossier	VYNDAQEL – tafamidis
Laboratoire(s)	PFIZER
Direction produit concernée	DP-CARDIO pôle VASC
Expert(s)	Albert Trinh-Duc
Evaluateur(s) en charge du dossier	B HAY

### Présentation du dossier

Les laboratoires Pfizer ont déposé une demande d'extension d'AMM en procédure centralisée pour le Vyndaqel dans le traitement de : Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy [ATTR-CM].

La France est Rapporteur sur cette procédure. Le dossier a été présenté au groupe de travail thérapie et risque vasculaire en février et en septembre 2019. Après l'évaluation aux 1er et 2ème tours de la procédure avec la mise en place d'une liste de questions adressées au laboratoire, le 3ème tour d'évaluation est en cours.

Cette présentation a eu pour but de discuter des questions restantes pour ce dossier.

Un point sur la RTU mise en place en France avec le VYNDAQEL 20mg pour les patients atteints d'ATTR-CM a également été présenté.

### Conclusions du CSP

**Question posée :** Etes-vous favorables au schéma posologique proposé à 61mg et avez-vous des commentaires sur le schéma posologique plus faible également étudié ?

#### Votes

Nombre de votants	Cette question n'a pas fait l'objet d'un vote
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

#### Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

### Conclusions

Le schéma posologique proposé est de 61mg par jour dans le traitement de l'ATTR-CM, selon la demande du laboratoire Pfizer. En effet, les résultats de l'étude ATTR-ACT ont montré une différence significative de tafamidis méglumine 80mg (équivalent à tafamidis 61mg) par rapport au placebo sur le critère primaire d'efficacité combinant la mortalité toutes causes et les hospitalisations cardiovasculaires.

Les échanges avec les experts ont porté sur l'intérêt de disposer également du dosage plus faible de 20mg par jour, dans la mesure où l'étude n'a pas permis de démontrer de différence significative entre les groupes tafamidis méglumine 20mg et tafamidis méglumine 80mg sur le critère primaire d'efficacité. En effet, l'indication en cardiologie n'est pas revendiquée pour VYNDAQEL 20mg, alors qu'une AMM existe déjà, mais est réservée aux patients atteints d'amylose TTR et présentant une polyneuropathie de stade 1.

**Question posée :** Etes-vous favorables avec les modalités de prescription proposées ?

#### Votes

Nombre de votants	Cette question n'a pas fait l'objet d'un vote
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

#### Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

#### Conclusions

Les échanges avec les experts ont porté sur les informations importantes devant figurer dans le RCP :

- le traitement doit être instauré par un spécialiste, et le suivi du traitement peut être assuré par un médecin généraliste,
- les examens de diagnostic de l'ATTR-CM et d'exclusion de l'amylose AL (pour laquelle le tafamidis n'a pas d'action pharmacologique) doivent comporter la scintigraphie osseuse, l'analyse biologique, l'évaluation histologique par biopsie en cas d'incertitude, ainsi que le génotypage de la TTR pour caractériser le type sauvage ou héréditaire.
- le traitement doit être instauré le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie, au moment où les bénéfices cliniques sur la progression de la maladie pourraient être les plus évidents. Inversement, lorsque les lésions cardiaques liées à l'amylose sont plus avancées, comme dans la classe III de la NYHA, la décision de débiter ou de poursuivre le traitement doit être prise à la discrétion d'un spécialiste.
- les données cliniques disponibles chez les patients de classe IV de la NYHA sont limitées.

**Question posée :** Etes-vous favorables au suivi post-marketing proposé ?

#### Votes

Nombre de votants	Cette question n'a pas fait l'objet d'un vote
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

#### Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

#### Conclusions

Pour le suivi post-marketing, l'étude observationnelle THAOS, déjà mise en place pour la polyneuropathie, sera étendue à l'ATTR-CM et permettre de vérifier la bonne utilisation de VYNDALIQ dans le respect des indications et des règles de diagnostic et de prescription. Un guide prescripteur est également prévu pour une meilleure information des professionnels de santé sur le diagnostic de la maladie du fait de la spécificité de l'indication et de la méconnaissance actuelle des médecins au sujet de cette maladie.



## Références documentaires

Présentation PPT faite par la DP-CARDIO pôle VASC

## Nom du dossier : Essai PROOF - 2017-001355-31

Numéro/type/nom du dossier	Essai PROOF - 2017-001355-31
Laboratoire(s)	
Direction produit concernée	DP-CARDIO pôle VASC
Expert(s)	Christophe Decoene
Evaluateur(s) en charge du dossier	B HAY

## Présentation du dossier

Il s'agit d'une étude preuve-de-concept de phase II portant sur la protection de la pénombre ischémique par oxygénothérapie normobare chez les patients présentant un accident ischémique cérébral.

Question posée : Demande d'avis clinique portant sur la sécurité des patients participant à cet essai

**Question posée :** Etes-vous favorables au protocole d'étude proposé dans le respect de la sécurité des patients ?

### Votes

Nombre de votants	Cette question n'a pas fait l'objet d'un vote
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

### Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

## Conclusions

Les experts sont favorables à cet essai sous réserve de modifications du protocole concernant le dispositif d'administration de l'oxygène et la réalisation d'un suivi plus strict des patients dans cette étude.

## Références documentaires

Protocole de l'essai