

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 » Séance du 17 Septembre 2020

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.2	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Extension d'indication (fin de Procédure Centralisée) / demande d'ATUc : FORXIGA (dapagliflozine) : treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction - étude DAPA-HF	Discussion
2.2	RTU VYNDAQEL Conclusions du Rapport périodique n°1	Discussion
2.3.	Extensions pédiatriques d'un anti-thrombine et d'un AOD : conclusions du groupe d'experts européens (SAG) de septembre	Pour information

Participants

Nom des participants		Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres				
ANTOINE	Martine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DECOENE	Christophe	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DRICI	Milou-Daniel	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KOUIDRAT	Youssef	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
Expert(s)				
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres				
COTTET	Claude	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM				
Mme DRUET	Céline	Dir. Adj.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. BENSAAD	Badis-Lakhdar	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
M. EMMERICH	Joseph	Conseiller	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme HAY	Bénédicte	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme LAURENT	Anne	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme TIQUET	Laure	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. RACE	Jean-Michel	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme GOEBEL	Françoise	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme ARIBAUD	Alice	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme MAES	Marie-Camille	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme CLEMENTZ	Alice	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Introduction

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

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

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

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
					Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Dossiers

Nom du dossier : **FORXIGA – dapagliflozine**

Numéro/type/nom du dossier	FORXIGA – dapagliflozine
Laboratoire(s)	ASTRAZENECA
Direction produit concernée	DP-CARDIO pôle VASC
Expert(s)	CSP Cardio

Présentation du dossier

Les laboratoires AstraZeneca ont déposé une demande d'extension d'indication pour la spécialité FORXIGA, qui est actuellement autorisée dans le diabète de type I et de type II.

L'indication revendiquée est: *treatment of symptomatic heart failure with reduced ejection fraction*.

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

La Procédure Centralisée en est au stade de finalisation. Les Objections Majeures posées aux 1^{er} et 2^{ème} tours par le Comité Européen des Médicaments chez l'homme (CHMP), ainsi que les questions restantes identifiées au 3^{ème} tour en septembre 2020, ont été présentées aux experts.

Par ailleurs, une demande d'ATUc ayant été déposée par le laboratoire, les experts sont consultés sur l'intérêt pour la santé publique au plan national d'un tel dispositif.

Conclusions du CSP

Question posée : Etes-vous favorables à l'octroi d'une ATUc pour FORXIGA dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, maintenant que les Objections Majeures ont été levées dans le cadre de la demande d'extension d'indication en Procédure Centralisée ?

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 membres du CSP ont débattu sur les résultats de mortalité cardiovasculaire chez les patients NYHA de classe III ou IV, ainsi que l'absence d'éléments permettant de comprendre l'augmentation de la mortalité chez ces patients les plus sévères. Des questions relatives au mécanisme d'action de la dapagliflozine et à son effet diurétique ont été retenues au 3^{ème} tour de la Procédure Centralisée. Des analyses de sensibilité sur la mortalité en fonction de la dose de diurétiques co-administrés à l'inclusion chez ces patients sont notamment demandées.

Le FORXIGA étant sur le marché dans le diabète de type II en France depuis avril 2020 seulement, les experts se sont exprimés sur l'importance d'informer les prescripteurs sur les risques identifiés précédemment, ayant déjà fait l'objet de DHPC Européennes: risque d'amputation des membres inférieurs (considéré plutôt comme un effet de classe), risque d'acidocétose et risque de gangrène de Fournier, ainsi que sur le profil de risque lié à l'effet diurétique du produit : effet sur la volémie.

Enfin, le CSP Cardio n'est pas favorable à la mise en place d'une ATUc dans l'attente de la décision d'extension d'indication. Compte tenu des résultats de l'étude et de l'historique du produit dans le diabète, il n'y a pas de motif d'urgence à disposer de ce traitement en cardiologie, avant la fin de la procédure de demande de remboursement.

Références documentaires

Rapport d'évaluation mis à jour de la demande d'extension d'indication et RCP revendiqué
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)	CSP Cardio

Présentation du dossier

Dans le cadre de l'article L. 5121-12-1 du Code de la santé publique, une RTU a été élaborée pour la spécialité Vyndaqel® (tafamidis), 20 mg, capsule molle, initialement utilisée dans certaines neuropathies à transthyréthine, dans le « traitement de l'amylose cardiaque à transthyréthine de forme héréditaire ou sénile chez les patients adultes ayant une insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III. ».

La RTU a été octroyée par l'ANSM le 28 novembre 2018 et a débuté le 04 septembre 2019 suite à la publication de l'arrêté de prise en charge.

Un rapport périodique a été rédigé par le laboratoire Pfizer et couvre la période du 28 novembre 2018 au 27 novembre 2019.

L'analyse du CRPV de Nice sollicité pour le suivi de cette RTU a mis en évidence des utilisations en dehors des critères de la RTU.

Les données issues de ce 1^{er} rapport périodique ont été présentées aux membres du CSP Cardio pour discussion, afin d'identifier des questions à poser au laboratoire sur ces résultats.

Conclusions du CSP

Question posée :

Le 1^{er} rapport périodique montre que les résultats des tests génétiques ne sont pas connus (tests non faits ou résultats non renseignés) chez de nombreux patients, et que l'aggravation de la maladie est davantage observée chez les patients les moins symptomatiques (classe NYHA I). De plus, un nombre important de cas « possibles » semblent déclarés en dehors du cadre de la RTU. Etes-vous favorables à demander des explications au laboratoire sur ces points ?

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

Avis favorable à demander au laboratoire des explications sur les résultats du 1^{er} rapport périodique. Les points à soulever qui ont été identifiés sont les suivants :

- Les membres du CSP insistent sur la responsabilité du laboratoire à faire respecter le PUT, notamment les critères de diagnostic de la maladie.
- Des clarifications doivent être demandées concernant : la définition des cas « possibles » et des cas « confirmés », les moyens de s'assurer que les tests génétiques soient faits, des discordances à supprimer en terme de chiffres entre les tableaux et les paragraphes s'y rapportant.
- Une analyse des décès en fonction du score NYHA au moment de l'inclusion et au moment du décès, et du délai de survenue après traitement est également demandée.
- Les effets indésirables cutanés qui ne figurent pas dans le RCP actuellement sont à suivre.

Dans ces conditions, une mise à jour de la RTU vers le dosage 80mg doit être examinée avec précaution.

Références documentaires

Rapport périodique 1 - RTU VYNDAQEL - Pfizer
Présentation PPT faite par la DP-CARDIO pôle VASC

Nom du dossier : Extensions pédiatriques PRADAXA (dabigatran) inhibiteur direct de la thrombine et XARELTO (rivaroxaban) inhibiteur direct du Facteur Xa

Numéro/type/nom du dossier	PRADAXA (dabigatran)
Laboratoire(s)	Boehringer Ingelheim International GmbH
Direction produit concernée	DP-CARDIO pôle VASC
Expert(s)	CSP Cardio

Numéro/type/nom du dossier	XARELTO (rivaroxaban)
Laboratoire(s)	Bayer AG
Direction produit concernée	DP-CARDIO pôle VASC
Expert(s)	CSP Cardio

Présentation du dossier pour information

Les procédures d'extensions pédiatriques de ces deux spécialités, Pradaxa et Xarelto, sont actuellement en cours d'instruction de demandes d'AMM centralisée au CHMP et au PRAC. Les présentations pharmaceutiques proposées ont pour but de couvrir les enfants de tranches d'âges de 0 à 18 ans.

Concernant les enfants de tranches d'âges de 0 à 2 ans ainsi que certaines des pathologies étudiées spécifiques aux enfants telles les thrombophlébites cérébrales et les thromboses de cathéters centraux, les membres du CHMP ont émis le souhait d'interroger un groupe d'experts européens spécifiques de ce type de pathologies (SAG du 7 septembre 2020).

Les conclusions des experts de ce SAG ont pris en compte la difficulté de conduire des essais cliniques chez le petit enfant. Ils ont salué les résultats présentés tenant compte de la rareté des données disponibles chez les enfants de 0 à 2 ans dans le domaine thrombotique.

Le groupe ne s'oppose pas à l'utilisation des formes pédiatriques proposées pour les deux spécialités et ce pour toutes les tranches d'âges comprises entre 0 et 18 ans mais il a fortement encouragé à la mise en place d'études permettant de colliger des données post-AMM afin de mieux caractériser le profil de sécurité du dabigatran et du rivaroxaban chez le petit enfant.