

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

### Comité Scientifique Permanent « Thérapie et risque vasculaire » Séance du 17 Décembre 2020

#### Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
2.	Bilan et perspectives des comités CSP Thérapie et risque cardiovasculaire du point de vue des représentants des usagers	Pour discussion
2.1	Rosuvastatine 40 mg: Evaluation de la position française de s'opposer au dosage 40 mg	Pour discussion
2.2	Retour d'information sur la réévaluation par la HAS des antiarythmiques oraux de classe I et III <input type="checkbox"/> SMR insuffisants pour sotalol et disopyramide - Sotalol, toutes les indications concernées : prévention des récurrences des tachycardies supraventriculaires et des troubles du rythme ventriculaires - Disopyramide, indication concernée : traitement des troubles du rythme ventriculaires, SMR modéré dans les autres indications	Pour discussion
2.3	Retour d'information sur les nouvelles demandes d'AMM centralisées : Brilique (ticagrelor - étude THALES)	Pour discussion
2.4	Pradaxa et Xarelto extensions pédiatriques	Pour information
2.5	Discussion	Pour discussion
2.6	Conclusion	Pour discussion

## Participants

Nom des participants		Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>				
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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Expert(s)</b>				
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Autres</b>				
COTTET	Claude	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>				
M. BENSaad	Badis-Lakhdar	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme GOEBEL	Françoise	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme SETIN-PREVOTA		Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme VILLANOVA	Solène	Evaluateur	<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 : Rosuvastatine 40 mg - Evaluation de la position française de s'opposer au dosage 40 mg

Numéro/type/nom du dossier	Rosuvastatine au dosage de 40 mg
Laboratoire(s)	
Direction produit concernée	DP-CARDIO pôle VASC
Expert(s)	CSP Cardio

### Présentation du dossier

Lors de l'instruction de la demande initiale d'AMM de la spécialité de référence Rosuvastatine (2003), la France a depuis refusé tous les dossiers de Rosuvastatine au dosage 40 mg, principalement sur la base des données de sécurité. En effet, concernant son profil de sécurité, au niveau rénal notamment, des cas de protéinurie et/ou d'hématurie ont été rapportés dans les études précliniques et cliniques avec un effet dose-dépendant, notamment aux doses de 40 mg et 80 mg.

Ainsi, d'une part compte tenu des données cliniques soumises et d'autre part de la toxicité rénale et du risque d'effets musculaires, la sécurité d'emploi du dosage à 40 mg n'a pas été jugée suffisante pour permettre de conclure à un rapport bénéfice/risque favorable de ce dosage dans les indications

revendiquées. De nouvelles données cliniques notamment de sécurité devant être soumises pour modifier cet avis.

A noter qu'en parallèle, les données cliniques cumulées depuis la commercialisation de ces spécialités ont permis de faire figurer les mentions suivantes dans le RCP des autres dosages :

« *Compte-tenu de l'augmentation du nombre d'effets indésirables observés à la dose de 40 mg par rapport aux doses plus faibles (voir rubrique 4.8), une dose maximale de 40 mg (2 fois 20 mg)\* ne sera envisagée que chez des patients présentant une hypercholestérolémie sévère avec un risque cardiovasculaire élevé (en particulier ceux présentant une hypercholestérolémie familiale) n'ayant pas atteint l'objectif thérapeutique fixé à une dose de 20 mg/jour et qui feront l'objet d'un suivi régulier (voir rubrique 4.4). Il est recommandé que l'avis d'un spécialiste soit pris lors de l'initiation d'une dose à 40 mg* ».

\* mention franco-française

Pour finir, la rosuvastatine 40 mg est déjà commercialisée dans d'autres pays européens, le refus étant une spécificité française. En effet, la Rosuvastatine 40 mg en comprimés n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en France.

Dans le cadre de cette discussion, un état des lieux en lien avec les données cliniques d'efficacité et surtout de tolérance a été présenté sur la base des données de pharmacovigilance européenne couvrant notamment les données d'utilisation du dosage 40mg dans les autres pays. Indépendamment des mesures de surveillance en lien avec le risque de toxicité rénale, ces données ne mettent pas en évidence de signal majeur avec le dosage 40mg.

Le comité a tout d'abord soulevé la question de la réalisation des études de disproportionnalité entre les doses maximales des différentes statines afin d'identifier de potentiels sur risque entre les doses maximales de rosuvastatine et les autres statines. En effet, cette analyse permettrait d'identifier un possible sur risque rénale avec cette dose de rosuvastatine au regard des doses maximales des autres statines. En l'absence de différence en termes d'atteinte rénale entre les doses maximales des différentes statines, le maintien du refus ne serait plus justifié. Les membres ont été informés que ces analyses n'ont pas été réalisées.

Des échanges en lien avec les données de toxicité spécifique de la rosuvastatine comme les données d'excrétion rénale et d'élimination comparativement aux autres statines ont été abordés. Ces données pourraient expliquer un possible sur risque rénale avec la rosuvastatine lié principalement à la pharmacologie de la molécule.

Par ailleurs, en termes de besoin thérapeutique, ce dosage pourrait répondre à certaines situations cliniques sévères nécessitant la mise en place d'autres alternatives thérapeutiques comme les anti PCSK-9 caractérisées par un profil de sécurité plus important.

De plus, la question de l'observance au traitement a été discutée. Il a été rappelé que ces médicaments sont généralement associés à d'autres classes de médicaments et qu'à ce titre la question de l'adhérence au traitement était essentielle. La mise à disposition de ce dosage permettrait d'éviter les risques d'oubli en cas de prises répétées de ce médicament.

En termes de profil PK, la prise simultanée de deux comprimés dosés à 20mg serait bioéquivalente à la prise unique d'un comprimé dosé à 40mg. Ainsi, il ne semble pas y avoir de différence en termes de sécurité d'emploi entre les deux régimes de doses.

En cas d'acceptation, le comité a rappelé la nécessité de réserver la prescription de ce dosage à certains spécialistes et de surveiller le risque de pancréatites.

## Conclusions du CSP

**Question posée :** Sur la base des éléments mis en avant peut-on envisager d'accepter la présentation rosuvastatine dosée à 40mg ?

### Votes

Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	5
Nombre d'avis défavorables	0

Nombre d'abstention	3
<b>Explication des votes</b>	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

### Conclusions

Sur la base du recule disponible et des données de sécurité cumulées depuis la mise sur le marché de ce dosage dans les autres pays européens, des mesures de précaution et de suivi relevées dans le libellé du RCP de ces spécialités, de la spécificité des prescriptions de ce niveau de dose, réalisé principalement par des services spécialisés ainsi que la position unilatérale de la France au regard de ce dosage, les membres sont favorables à l'évolution de la position française pour accepter les demandes d'AMM de cette présentation. Toutefois, il a été rappelé la nécessité de mettre à jour les informations en lien avec les données d'utilisation de cette présentation, en particulier les données de sécurité afin de les prendre en compte dans l'évaluation des demandes. Une veille particulière sur les conditions de prescription et de délivrance devra être mise en place afin de limiter les prescriptions à certains spécialistes bien au fait des risques liés à l'utilisation de cette spécialité.

### Nom du dossier : antiarythmiques oraux de classe I et III – sotalol

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

### Présentation du dossier

La HAS a procédé à la réévaluation des antiarythmiques oraux de classe I et III et a alerté l'ANSM en octobre 2020 de l'avis rendu sur le sotalol.

En effet, suite à une surmortalité identifiée dans une méta-analyse Cochrane de 2019, la Commission de la Transparence a donné un avis défavorable au maintien du remboursement des spécialités à base de sotalol, et a conclu à un SMR insuffisant dans toutes ses indications: prévention des récidives des tachycardies supraventriculaires et des troubles du rythme ventriculaires.

Précédemment, le SMR du sotalol était jugé important, en 2<sup>ème</sup> intention, avec un taux de remboursement de 65%.

Un état des lieux des données d'utilisation par rapport aux autres médicaments antiarythmiques met en évidence que le sotalol est prescrit chez 23% des patients, ce qui en fait le 3<sup>ème</sup> médicament antiarythmique le plus prescrit en France derrière l'amiodarone (41%) et la flécaïnide (32%). Il est également utilisé dans de nombreux pays Européen.

L'analyse des données publiées ayant motivé l'avis défavorable au remboursement du sotalol a mis évidence que seul le sotalol a été associé à une augmentation significative du risque de mortalité toutes causes en comparaison au groupe contrôle.

Cependant, certaines réserves ont été émises par les experts consultés dans le cadre de la préparation du CSP Cardio du 17 décembre 2020. Aussi, les réserves suivantes ont été présentées au CSP pour discussion :

- Les méta-analyses utilisent des études anciennes, dont certaines sont peu représentatives des pratiques actuelles ou de faible niveau de méthodologie. Le niveau de preuve est très variable entre les médicaments. Par ailleurs, certaines publications récentes de 2019-2020 semblent avoir été omises.
- Les rythmologues soulignent l'importance de pouvoir disposer de plusieurs traitements en 1<sup>ère</sup> ligne et en 2<sup>ème</sup> ligne, étant donné l'impossibilité de prescrire l'amiodarone dans certains cas du fait de ses effets indésirables et l'impossibilité de généraliser la procédure d'ablation. De plus, se pose la question des patients bien stabilisés sous traitement.
- Le Guideline de l'ESC 2020 pour le diagnostic et le traitement de la fibrillation auriculaire recommande l'utilisation du sotalol avec un niveau IIbA dans certaines situations dans le cadre des récurrences de la FA.
- La distinction entre les 2 indications n'est pas claire. En effet, la surmortalité mise en évidence par la HAS concerne l'indication « prévention des récurrences pour les tachycardies supraventriculaires ». Les données sont moins négatives pour les troubles du rythme ventriculaires. De plus, la question d'une utilisation hors AMM chez les patients porteurs de défibrillateurs implantables dans se pose.

Lors de la séance du CSP Cardio du 17 décembre 2020, il est apparu que :

- le sotalol reste un médicament de l'arsenal thérapeutique qui peut être utile dans certaines indications et pour les patients bien équilibrés depuis longtemps,
- les données cliniques ne sont pas toutes négatives,
- les posologies dépendent de la clairance de la créatinine, la kaliémie, du risque d'allongement de l'intervalle QT, et de la tolérance des patients et qu'elles doivent donc être adaptées par des spécialistes (cardiologues),
- il est surtout nécessaire d'engager une revue des indications du Sotalol avec un groupe d'experts, car celles-ci ne correspondent plus exactement à la pratique clinique actuelle.

## Conclusions du CSP

---

**Question posée :** Sur la base des éléments mis en avant par la HAS, pensez-vous qu'une révision bénéfice-risque doit être envisagée pour le sotalol, dans le but d'une mise à jour du RCP (indications, précautions d'emploi) et de ses Conditions de Prescription et de Délivrance ?

Votes	
Nombre de votants	6
Nombre d'avis favorables	6
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0
Explication des votes	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

## Conclusions

Les membres du CSP considèrent que le sotalol continue de présenter un intérêt, mais dans des indications plus restreintes qui restent à définir, dans le respect des précautions d'emploi et des recommandations cliniques actuelles, et avec des conditions de prescription mieux encadrées : CPD limitées aux cardiologues, restriction ou redéfinition des indications (exemple : fibrillation ventriculaire, traitement de 2<sup>ème</sup> intention).

De plus, il semble important de conserver ce produit dans l'arsenal thérapeutique, dans un contexte de tensions d'approvisionnement récurrentes, et de situations particulières (patients déjà stabilisés), etc...

Aussi, une consultation des sociétés savantes concernées (rythmologie par exemple), ainsi qu'une amélioration de l'information des professionnels de santé et des patients seraient souhaitables.

Le plan de travail suivant est proposé :

- adoption du Compte-Rendu par le CSP Cardio,
- réponse à la HAS,
- sollicitation d'experts rythmologues (membres de la SFC) pour élaborer des modifications de RCP (indications, posologies, mises en gardes et précautions d'emploi notamment), et réflexion possible sur d'autres spécialités antiarythmiques,
- présentation d'un projet de rectificatif aux laboratoires concernés,

## Références documentaires

Rapport d'évaluation antiarythmiques – avis HAS – sept 2020

Ordre du jour – SOTALOL – CSP Cardio 17/12/2020

Présentation PPT faite par la DP-CARDIO pôle VASC

## Nom du dossier : Pradaxa et Xarelto extensions pédiatriques

Numéro/type/nom du dossier	
Laboratoire(s)	
Direction produit concernée	DP2
Expert(s)	

## Présentation du dossier

Des demandes d'extension de gamme ont été déposées en 2019 auprès de l'EMA en vue de permettre des extensions pédiatriques, de deux anticoagulants par voie orale PRADAXA (dabigatran) et XARELTO (rivaroxaban). Ces demandes ont obtenu un avis positif du CHMP (comité des médicaments à usage humain de l'EMA) en date du 12 novembre 2020 dans l'indication suivante : Traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEV) et prévention des récurrences d'ETEV chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans, après au moins 5 jours d'anticoagulation initiale par voie parentérale. L'octroi des AMMs est attendu en janvier 2021.

## Votes

Nombre de votants	Ce dossier n'a pas fait l'objet d'un vote (présenté pour information)
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

## Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

## Nom du dossier : Brilique (ticagrelor - étude THALES)

Numéro/type/nom du dossier	BRILIQUE – ticagrelor – EMEA/H/C/001241/II/0049
Laboratoire(s)	ASTRAZENECA
Direction produit concernée	DP-CARDIO pôle VASC
Expert(s)	

## Présentation du dossier

Le laboratoire AstraZeneca a déposé une demande d'extension d'indication pour la spécialité BRILIQUE, qui est actuellement autorisée dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (SCA) ou des antécédents d'infarctus du myocarde (IdM) et à haut risque de développer un événement athérothrombotique.

L'indication revendiquée est: *in co-administration with acetylsalicylic acid (ASA), the prevention of stroke in adult patients with acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (TIA).*

La demande est basée sur les résultats de l'étude THALES, publiée dans le NEJM en 2020.

Il s'agit du 2<sup>ème</sup> tour de la procédure. Les Objections Majeures posées par le Comité Européen des Médicaments chez l'homme (CHMP) au 1<sup>er</sup> tour en septembre 2020, sur la population cible à mieux définir (AIT à haut risque et AVC ischémique mineur) et la surmortalité liée aux hémorragies intracrâniennes, ont été présentées aux experts. Dans l'attente du rapport d'évaluation des Rapporteurs, les réponses du laboratoire ont été présentées, pour information. Des questions ont été identifiées sur la pertinence clinique des résultats d'efficacité en termes de handicap associé aux AVC, et sur l'hétérogénéité de la population de l'étude, avec seulement 9% des patients ayant eu un AIT à haut risque.

## Votes

Nombre de votants	Ce dossier n'a pas fait l'objet d'un vote (présenté pour information)
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

## Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

## Références documentaires

Présentation PPT faite par la DP-CARDIO pôle VASC



