

Direction Médicale Médicaments 1 (DMM1)  
Pôle 4 : Médicaments utilisés en cardiologie, vaisseaux thrombose, réanimation, antidotes, stomatologie, ophtalmologie  
Personne en charge : Badis BENSAD

### Comité Scientifique Permanent « Thérapie et risque vasculaire » Séance du 18 Mars 2021

#### Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	<b>Introduction</b>	
2.	<b>Nouveautés</b> Ouverture aux usagers Organisation DMM1 Site internet	Pour information
2.1	<b>CR CSP décembre 2020 - à valider</b> sotalol (plan d'action) et rosuvastatine	Pour rappel
2.2	<b>CPD - antiPCSK9</b> demande d'ouverture de la prescription aux médecins vasculaires	Pour discussion
2.3	<b>Appel à candidature - expertise clinique</b> Future demande d'AMM - Colchicine 0,5mg en cardio France RMS – procédure Décentralisée	Pour discussion
2.4	<b>Rupture de stock - METALYSE</b> Alternative thérapeutique recommandée ACTILYSE	Pour information
2.5	<b>AMM centralisées</b> JARDIANCE (empagliflozine - étude EMPEROR) – extension d'indication dans l'insuffisance cardiaque – 2 <sup>ème</sup> tour VERQUVO (vericiguat - étude VICTORIA) – nouvelle substance active dans l'insuffisance cardiaque – 2 <sup>ème</sup> tour	Pour information
2.6	<b>Erreur Médicamenteuse</b> Xylocard 50mg/ml	Pour Information
2.7	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 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
<b>Expert(s)</b>				
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Autres</b>				
COTTET	Claude	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>				
Mme YOLDJIAN	Isabelle	Directrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. BENSAAD	Badis-Lakhdar	Chef de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. EMMERICH	Joseph	Conseiller	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme HAY	Bénédicte	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme LAURENT	Anne	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme TIQUET	Laure	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme GOEBEL	Françoise	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme VILLANOVA	Solène	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme FILLEY	Fanny	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** : **Anti PCSK9 - évolocumab et - alirocumab**

Numéro/type/nom du dossier	REPATHA – évolocumab
Laboratoire(s)	AMGEN
Direction produit concernée	DMM1 – pôle 4
Expert(s)	CSP Cardio

Numéro/type/nom du dossier	PRALUENT – alirocumab
Laboratoire(s)	SANOFI AVENTIS
Direction produit concernée	DMM1 – pôle 4
Expert(s)	CSP Cardio

### Présentation du dossier

Le Conseil National Professionnel de Médecine Vasculaire (CNPMV) a adressé une demande à l'ANSM le 11 février 2021 pour demander l'ouverture de la prescription initiale des médicaments de la classe des anti PCSK9 (REPATHA et PRALUENT) aux médecins spécialistes en médecine vasculaire.

Les conditions de prescription et de délivrance (CPD) des anti PCSK9 mentionnent actuellement que la prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en cardiologie, diabétologie, endocrinologie, maladies métaboliques et médecine interne.

A compter du 15 décembre 2020, une DAP (demande d'accord préalable) du service médical de l'Assurance maladie est nécessaire pour chaque prescription d'anti PCSK9. Cette mesure concerne deux médicaments, Repatha et Praluent, ayant des indications remboursables restreintes, des conditions de prescription particulières, des coûts élevés ainsi que des risques prévisibles de mésusage. Cette DAP est nécessaire pour chaque prescription, aussi bien pour une instauration de traitement que pour tout renouvellement et pour toutes les indications de ces médicaments.

Les indications pour lesquelles REPATHA est remboursé sont :

- Repatha est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie héréditaire homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes (Avis CT du 16/12/2015)
- en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les :
  - patients inclus dans l'étude FOURIER à savoir les patients adultes à très haut risque cardiovasculaire, avec hypercholestérolémie primaire ou dyslipidémie mixte, présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent d'IDM, d'AVC non hémorragique et/ou d'AOMI symptomatique (prévention secondaire), et non contrôlés (LDL-c  $\geq$  0,7 g/L) malgré un traitement optimisé comprenant au moins une statine à dose maximale tolérée
  - patients inclus dans l'étude REPATHA APHERESIS à savoir les patients adultes présentant une HFHe, insuffisamment contrôlée par un traitement optimisé et nécessitant une prise en charge par LDL-aphérèse (Avis CT du 05/09/2018)

Les indications pour lesquelles PRALUENT est remboursé sont :

- en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, insuffisamment contrôlée et nécessitant un traitement par LDL-aphérèse (Avis CT 22/03/2017)
- en association à un traitement hypolipémiant optimisé chez les patients adultes ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie par un antécédent de SCA récent (prévention secondaire) et qui ne sont pas contrôlés (LDL-c  $\geq$  0,7 g/L) malgré un traitement hypolipémiant optimisé comprenant au moins une statine à la dose maximale tolérée (Avis CT 17/07/2019)

L'avis du CSP Cardio est sollicité sur l'ouverture de la prescription initiale aux médecins vasculaires afin de répondre favorablement ou défavorablement à la demande du CNPMV.

## Conclusions du CSP

**Question posée :** Etes-vous favorables ou défavorables à l'ouverture de la prescription initiale annuelle de REPATHA aux médecins spécialistes en médecine vasculaire ?

Votes	
Nombre de votants	6
Nombre d'avis favorables	6
Nombre d'avis défavorables	0

Nombre d'abstention	0
<b>Explication des votes</b>	
Avis majoritaires	Avis favorable dans les limites du remboursement.
Avis minoritaires	

### Conclusions

Les échanges avec les experts ont porté sur les indications remboursées de REPATHA concernées par la demande du CNPMV.

Les situations pour lesquelles des patients auraient besoin d'une prescription initiale pour REPATHA par leur médecin vasculaire sont rares. Il s'agit de patients ayant une artériopathie périphérique associée à une dyslipidémie mal contrôlée. Pour leur dyslipidémie, ces patients bénéficient d'une prise en charge globale dans le cadre du suivi effectué par le médecin vasculaire. Au vu des indications remboursées de REPATHA, le remboursement est possible lors de la prescription initiale par le médecin vasculaire.

Il a été souligné l'importance de communiquer sur les bonnes conditions d'utilisation et les indications remboursées éligibles à la prescription auprès de l'ensemble des médecins vasculaires.

Avis favorable à l'ouverture de la prescription initiale de REPATHA par les médecins spécialistes en médecine vasculaire.

### Références documentaires

Lettre du CNPMV datant du 11 février 2021

Présentation PPT faite par la DMM1 – pôle 4

Avis de la Commission de la transparence de REPATHA

**Question posée :** Etes-vous favorables ou défavorables à l'ouverture de la prescription initiale annuelle de PRALUENT aux médecins spécialistes en médecine vasculaire ?

### 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 favorable dans les limites du remboursement.
Avis minoritaires	

### Conclusions

Les échanges avec les experts ont porté sur les indications remboursées de PRALUENT, plus restreintes que celles de REPATHA. La prescription initiale de PRALUENT par un médecin vasculaire ne permet pas le remboursement du traitement.

Il a été souligné l'importance de communiquer sur les bonnes conditions d'utilisation et les indications remboursées éligibles à la prescription des anti PCSK9 auprès de l'ensemble des médecins vasculaires.  
Avis favorable à l'ouverture de la prescription initiale de PRALUENT par les médecins spécialistes en médecine vasculaire.

### Références documentaires

Lettre du CNPMV datant du 11 février 2021  
Présentation PPT faite par la DMM1 – pôle 4  
Avis de la Commission de la transparence de PRALUENT

### Nom du dossier : Colchicine 0,5mg

Numéro/type/nom du dossier	Colchicine 0.5mg, comprimés pelliculés
Laboratoire(s)	Pharmascience
Direction produit concernée	DMM1 - pôle 4
Expert(s)	CSP Cardio

### Présentation du dossier

Le laboratoire Pharmascience a prévu de déposer une demande d'AMM pour une spécialité à base de colchicine 0.5mg, dans une nouvelle indication en cardiologie, suite aux résultats de l'étude COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcome Trial) publiés dans le NEJM en décembre 2019, et d'autres études ayant évalué la colchicine à faible dose.

Une procédure décentralisée avec la France, comme Etat Membre de Référence, doit démarrer selon un calendrier en 70 jours pour la circulation du rapport d'évaluation préliminaire et 100 jours pour le recueil des commentaires des pays destinataires sur la base de ce rapport.

Les experts du CSP Cardio sont sollicités pour participer à l'évaluation des données cliniques au premier tour de la procédure.

### Conclusions du CSP

**Question posée :** Sur la base des éléments présentés lors de la séance du CSP Cardio, souhaitez vous participer à l'évaluation du dossier dans l'indication Cardio ?

#### Votes

Nombre de votants	6
Nombre d'avis favorables	3
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	3

#### Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

### Conclusions

Trois membres du CSP Cardio se sont portés volontaires pour évaluer le dossier de demande d'AMM lorsqu'il sera déposé.

### Références documentaires

Présentation PPT faite par la DMM1 pôle 4

Publications du NEJM : COLCOT - dec 2019 et LODOCO2 - novembre 2020

## Nom du dossier : Rupture de Stock Metalyse

Numéro/type/nom du dossier	METALYSE – tenecteplase
Laboratoire(s)	Boehringer Ingelheim
Direction produit concernée	DMM1 - pôle 4
Expert(s)	CSP Cardio

### Présentation du dossier

Une rupture de stock temporaire est en cours au niveau mondial pour la spécialité METALYSE du fait d'une augmentation des demandes et du procédé de fabrication complexe avec une limitation de la capacité de production.

Le CSP Cardio est revenu sur les échanges qui ont eu lieu au cours des derniers mois avec les experts et le laboratoire afin d'encadrer le remplacement de cette spécialité manquante et d'informer les professionnels de santé en amont de la rupture.

### 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	

### Conclusions

Des propositions de modification de la fiche de bonne utilisation ont été faites afin d'améliorer sa lisibilité dans le cadre de l'urgence, dans l'indication concernée. En effet, la rupture de stock concerne uniquement l'infarctus du myocarde.

## Références documentaires

Document de présentation fait par la DMM1 pôle 4  
Courrier d'information aux Professionnels de Santé  
Fiche de bonne utilisation sur le remplacement de METALYSE par ACTILYSE dans le cadre de cette rupture temporaire

## Nom du dossier : AMM centralisées

Numéro/type/nom du dossier	JARDIANCE (empagliflozine) – EMEA/H/C/002677/II/0055
Laboratoire(s)	Boehringer Ingelheim
Direction produit concernée	DMM1 pôle 4
Expert(s)	CSP Cardio

## Présentation du dossier

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication pour la spécialité JARDIANCE, qui est actuellement autorisée dans le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique,

- en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.

L'indication revendiquée est: *l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, avec ou sans diabète de type 2.*

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

Des Objections Majeures ont été posées par le Comité Européen des Médicaments chez l'homme (CHMP) au 1<sup>er</sup> tour en janvier 2021. Les résultats sur le critère primaire d'efficacité et sur la mortalité cardiovasculaire ont été présentés aux experts.

Le rapport d'évaluation des Rapporteurs pour le 2<sup>ème</sup> tour est attendu pour fin mars 2021 et n'a donc pas pu être présenté au CSP Cardio.

## Votes

Nombre de votants	Ce dossier 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 approuvé les questions concernant les résultats limités sur la mortalité cardiovasculaire et dans certains sous-groupes (patients avec/sans agonistes du GLP1, IMC>30...).

En ce qui concerne le RCP, les experts ont souligné l'importance des mises en garde et des précautions d'emploi concernant l'effet diurétique de l'empagliflozine et les risques associés d'hypovolémie, d'hypotension et d'amputation. Le risque d'acidocétose doit également faire l'objet de mesures de réduction du risque, comme l'arrêt du traitement transitoire lors d'interventions chirurgicales, de situations aiguës. Enfin, il est important que ce traitement soit prescrit en plus du traitement recommandé dans l'insuffisance cardiaque.

## Références documentaires

Présentation PPT faite par la DP-CARDIO pôle VASC

## Nom du dossier : AMM centralisées

Numéro/type/nom du dossier	VERQUVO (vericiguat) – EMEA/H/C/005319
Laboratoire(s)	Bayer
Direction produit concernée	DMM1 pôle 4
Expert(s)	CSP Cardio

## Présentation du dossier

Il s'agit d'une demande d'AMM pour une nouvelle substance active, le vericiguat, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, chez les patients avec antécédent de décompensation cardiaque.

Il s'agirait d'un nouveau mécanisme d'action en cardiologie, stimulateur de la guanylate cyclase soluble, et induisant un effet vasodilatateur.

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

Des Objections Majeures ont été posées par le Comité Européen des Médicaments chez l'homme (CHMP) au 1<sup>er</sup> tour en octobre 2020, concernant le bénéfice modeste sur le critère primaire d'efficacité, les résultats hétérogènes en fonction des caractéristiques des patients (fraction d'éjection  $\geq 40\%$ , âge  $> 75$ ans, fonction rénale  $< 30$ ml/min, NT-proBNP très élevés) et le libellé de l'indication.

Les résultats sur le critère primaire d'efficacité, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mortalité cardiovasculaire ont été présentés aux experts, ainsi que le profil risque du produit.

Le rapport d'évaluation des Rapporteurs au 2<sup>ème</sup> tour qui doit être commenté fin mars 2021 a également été présenté au CSP Cardio. Les Objections Majeures sont désormais considérées comme résolues, excepté le libellé exact de l'indication qui fera l'objet d'un 3<sup>ème</sup> tour d'évaluation.

## Votes

Nombre de votants	Ce dossier 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

Ce dossier n'a pas fait l'objet de remarques particulières des membres du CSP Cardio.

### Références documentaires

Présentation PPT faite par la DP-CARDIO pôle VASC

## Nom du dossier : Erreur Médicamenteuse : Xylocard 50mg/ml

Numéro/type/nom du dossier	Xylocard 50mg/ml
Laboratoire(s)	ASPEN
Direction produit concernée	DMM1 pôle 4 DMSURV CASAR
Expert(s)	CSP Cardio

### Présentation du dossier

Des erreurs d'administration liées à la confusion entre les concentrations et les quantités de principe actif de Xylocard 50mg/ml ont été signalées, conduisant à des surdosages massifs d'évolution parfois fatale. Ces erreurs médicamenteuses sont liées à une lecture erronée de l'étiquetage avec confusion entre la concentration de principe actif indiquée en mg/ml et la quantité totale de principe actif présente par flacon/ampoule.

Une lettre d'information aux professionnels de santé leur a donc été adressée afin de rappeler la quantité totale de lidocaïne présente dans chacune des deux présentations de Xylocard (ampoule de 5ml et flacon de 20ml). Les cibles sont les cardiologues hospitaliers, les anesthésistes-réanimateurs, le personnel des unités de soins intensifs de cardiologie et d'anesthésie-réanimation, de réanimation et de médecine intensive, les pharmaciens hospitaliers.

Une nouvelle étiquette a été élaborée et sera apposée sur les prochaines productions des spécialités Xylocard.

### Votes

Nombre de votants	Ce dossier 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	