

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

### Comité Scientifique Permanent « Thérapie et risque vasculaire » Séance du 23 Septembre 2021

#### Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	<b>Introduction</b>	
2.	<b>Nouveautés</b> Retour des CSP en présentiel	Pour information
2.1	<b>CR CSP juillet 2021 - à valider</b> Gestion des ruptures de stock et communication	A envoyer
2.2	<b>Dapagliflozine (FORXIGA / XIGDUO)</b> Demande d'ouverture de la prescription initiale aux médecins généralistes Laboratoire Astra Zeneca	Pour discussion
2.3	<b>Impuretés Sartans</b> Risque de ruptures de stock avec le losartan – modalités de switch dans l'hypertension artérielle et dans l'insuffisance cardiaque	Pour discussion
2.4	<b>Lidocaïne (XYLOCARD)</b> Récidive d'une erreur médicamenteuse / décisions prises par l'ANSM Laboratoire Aspen	Pour discussion
2.5	<b>Procédures en cours</b> Demande d'AMM pour une nouvelle HBPM, certoparine sodique, positionnée en bio similaire d'une spécialité commercialisée en Allemagne depuis 1989 sous deux dosages : solution for injection 3,000 IU/0.3 ml and 8000 IU/0.8 ml.  Demande de modification pour enregistrer la daltéparine en tant que	Pour information

	<p>traitement du thrombo-embolisme veineux chez l'enfant de plus de 1 an</p> <p>Demande de modification pour enregistrer la dalteparine dans la prévention de la formation de caillots en circulation extracorporelle en hémodialyse et hemofiltration</p> <p>Demande de modification pour enregistrer l'énoxaparine dans le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de sa récurrence chez les patients atteints d'un cancer actif</p>	
2.6	<p><b>Sotalol et antiarythmiques réévalués par la HAS</b></p> <p>Retour sur les discussions avec le groupe Rythmologie de la Société Française de Cardiologie</p>	Pour Information
2.7	<p><b>Essais cliniques</b></p> <p>Echanges sur les évaluations de juillet à septembre 2021</p>	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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme HAY	Bénédicte	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme LAURENT	Anne	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme TIQUET	Laure	Evaluateur	<input 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"/>
Mme TARDIEU	Marie	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme LE MONNIER	Aude	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme LE HELLEY	Christine	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 : Dapagliflozine - demande d'ouverture de la prescription initiale aux médecins généralistes

Numéro/type/nom du dossier	Dapagliflozine – FORXIGA / XIGDUO
Laboratoire(s)	ASTRA ZENECA
Direction produit concernée	DMM1 – pôle 4
Expert(s)	CSP Cardio

## Présentation du dossier

Le laboratoire ASTRA ZENECA demande la révision des conditions de prescriptions de la dapagliflozine (Forxiga® et Xigduo®) afin de pouvoir permettre au médecin généraliste l'initiation du traitement.

En effet, les conditions de Prescription Restreinte de la dapagliflozine (Forxiga® et Xigduo®) actuelles définies par l'ANSM sont les suivantes :

- Forxiga® : « Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie, en endocrinologie – diabétologie – nutrition, en néphrologie ou en médecine interne. Renouvellement non restreint. »
- Xigduo® : « Médicament soumis à prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie – diabétologie – nutrition, ou en médecine interne. Renouvellement non restreint. »

Au regard des éléments nouveaux suivants: l'avis de la HAS du 18/11/2020 dans l'indication diabète de type 2, l'extension d'indication du 03/11/2020 dans l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite et l'extension d'indication du 24/06/2021 dans la maladie rénale chronique, il est apparu nécessaire de consulter les membres du CSP Cardio sur l'ouverture de la prescription initiale aux médecins généralistes pour les 3 indications de la dapagliflozine, et les éventuelles mesures d'accompagnement à mettre en place.

En effet, la dapagliflozine a désormais un SMR Important dans le diabète de type 2 en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant (bithérapie ou trithérapie), ainsi que dans l'insuffisance cardiaque, en ajout d'un traitement standard optimisé chez les patients restant symptomatiques. D'après l'avis de la HAS de novembre 2020 la dapagliflozine présente un intérêt de santé publique dans le diabète de type 2, et sa prise en charge repose également sur les prescripteurs.

A noter, la décision du laboratoire, pour des raisons commerciales, de retirer le dosage de 5mg en cours de validation au niveau européen (le seul dosage à avoir également une indication dans le diabète de type 1, non commercialisé en France).

Le laboratoire fournit également des données d'utilisation en France, après environ un an de recul de commercialisation. Ces données indiquent que le taux de prescriptions par des médecins hospitaliers est de 40 % et que la prescriptions est essentiellement faites par des diabétologues (89.6%).

De plus le 1<sup>er</sup> rapport d'enquête de pharmacovigilance réalisée par le CRPV de Montpellier pour la période 06/04/2020 - 31/05/2021 est disponible. Les conclusions de cette enquête indiquent par ailleurs que les effets rapportés correspondent au profil de sécurité connu du produit et qu'aucun nouveau signal n'a été détecté.

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

## Conclusions du CSP

**Question posée :** Etes-vous favorables ou défavorables à l'ouverture de la prescription initiale annuelle aux médecins généralistes pour les 3 indications de la dapagliflozine ?

Votes	
Nombre de votants	8
Nombre d'avis favorables	7
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	1

## Explication des votes

Avis majoritaires	Avis favorable
Avis minoritaires	

## Conclusions

Les échanges avec les experts ont porté sur les 3 indications actuelles et la nécessité de simplifier le parcours de soin du fait des diverses spécialités coexistantes (diabétologues, cardiologues, néphrologues). Par ailleurs, les données de pharmacovigilance internationales sur 10 ans sont rassurantes et les données nationales sont concordantes avec le profil de sécurité connu, bien que les chiffres de vente concernant la France sont encore très limités et le recul d'utilisation en France limité à 1 an pour le moment. Ces données sont conformes à ce qui était attendu (cas d'infections génitales ou urinaires, acidocétoses diabétiques, insuffisance rénale, très rarement gangrène de Fournier et amputation).

Les experts confirment l'intérêt thérapeutique potentiel de la dapagliflozine pour les patients diabétiques de type 2 et l'insuffisance cardiaque, ainsi que le niveau de preuve démontré en terme d'efficacité dans les essais cliniques. Ils considèrent également qu'il est important de ne pas attendre une consultation chez un spécialiste pour l'instauration du traitement dans l'insuffisance cardiaque, compte tenu du risque de décompensation cardiaque, et du fait que le traitement est facile à prescrire par un médecin généraliste, dans la mesure où la posologie ne nécessite pas d'adaptation de doses, ni de mesures biologiques particulières. De plus, ces patients sont déjà suivis par des médecins généralistes. De même, l'instauration du traitement dans le cadre d'une consultation chez un diabétologue limiterait trop l'accès au traitement sur le territoire français.

### **Avis favorable à l'ouverture de la prescription initiale de FORXIGA / XIGDUO par les médecins généralistes.**

Les experts soulignent l'importance du bon usage du médicament. Dans ce contexte, le RCP et la notice sont considérés comme les outils d'information des professionnels de santé et des patients les plus adaptés à ce stade, tandis que les brochures proposées par le laboratoire à destination des patients et/ou des professionnels de santé paraissent trop promotionnelles pour des spécialités qui ne sont pas destinées à la 1<sup>ère</sup> intention.

En effet, les règles d'hygiène sont importantes pour éviter la survenue des infections urinaires / génitales et peuvent facilement être rappelées par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens). Le risque d'acidocétose est également à prendre en compte dans certaines situations, comme lors d'interventions chirurgicales ou de situations aiguës.

## Références documentaires

Présentation PPT faite par la DMM1 – pôles 4 et 5  
 Avis de la Commission de la transparence de FORXIGA du 18/11/2020 et du 24/03/2021  
 Rapport d'enquête de pharmacovigilance – CRPV Montpellier du 27/07/2021  
 Etat des lieux inhibiteurs SGLT2 – DMM1 – pôles 4 et 5 – 16/09/2021

## Nom du dossier : Erreur médicamenteuse Lidocaïne (XYLOCARD):- retour d'information

Numéro/type/nom du dossier	Lidocaïne (XYLOCARD)
Laboratoire(s)	ASPEN

Direction produit concernée	DMM1 pôle 4 DMSURV CASAR
Expert(s)	CSP Cardio

## Présentation du dossier

Un retour d'information en lien avec la problématique d'erreurs d'administration liées à la confusion entre les concentrations et les quantités de principe actif de Xylocard 50mg/ml a été présenté aux membres. Pour rappel, des signalements d'erreurs médicamenteuses ont été rapportés, 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.

Des mesures d'urgence ont été mises en place pour minimiser les risques de confusion avec notamment la diffusion d'une lettre d'information aux professionnels de santé afin de focaliser l'attention des professionnels de santé sur la quantité totale de lidocaïne présente dans chacune des deux présentations de Xylocard (ampoule de 5ml et flacon de 20ml) et surtout la mise à disposition de nouveaux étiquetages rappelant les quantités totales de lidocaïne présentes dans les spécialités Xylocard, selon leur présentation (ampoule de 5ml ou flacon de 20ml).

Enfin, les premiers éléments en lien avec les conclusions de l'inspection diligente dans le cadre de cette problématique, ont été présentés, pour information, aux membres du CSP.

### 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

Document de présentation fait par la DMM1 pôle 4

## Nom du dossier : Réévaluation Sotalol et antiarythmiques – Retour d'information

Numéro/type/nom du dossier	Sotalol
Laboratoire(s)	
Direction produit concernée	DMM1 pôle 4
Expert(s)	CSP Cardio

## Présentation du dossier

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

Comme décidé au cours des discussions précédentes, l'ANSM s'est rapprochée des professionnels de santé, en particulier des rythmologues via la société Française de Cardiologie (SFC) afin d'étudier dans quelles mesures le RCP de Sotalol peut être modifié : restriction d'indication (2ème ligne), posologie,

contre-indications et renforcement des rubriques de précautions d'emploi, restriction des prescriptions aux cardiologues. Ce travail a pour objectif d'actualiser les informations médicales du produit (RCP) au regard de l'utilisation réelle de la spécialité et des dernières données cliniques publiées sur ce sujet. Ce travail d'actualisation devrait permettre d'apporter des éléments pratiques à même de conclure sur l'intérêt réel de ces spécialités.

Ainsi, les derniers éléments en lien avec cette problématique ont été présentés aux membres avec en particulier les échanges ANSM / HAS / DGS / DSS sur l'évolution des actions à mettre en place. A ce sujet, il a été rappelé les difficultés réglementaires susceptibles de rallonger les délais d'analyse et d'actualisation du RCP de ces spécialités.

#### 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

Document de présentation fait par la DMM1 pôle 4

#### Conclusions

Des points d'étapes seront régulièrement présentés aux membres afin de leur permettre de suivre l'évolution de la réflexion avec les différents interlocuteurs impliqués sur le sujet (HAS, DGS, DSS, l'Europe (CMDh), SFC ainsi que les laboratoires titulaires de ces spécialités)

### Nom du dossier : Procédures en cours – dossiers d'AMM

Numéro/type/nom du dossier	AMMs et demandes de modifications en cours d'évaluation
Laboratoire(s)	
Direction produit concernée	DMM1 pôle 4
Expert(s)	CSP Cardio

#### Présentation du dossier

Un retour d'information a été présenté aux membres concernant les dossiers d'AMM ou de demandes de modification en cours d'évaluation avec notamment :

Une demande d'AMM pour une nouvelle HBPM positionnée en bio similaire d'une spécialité commercialisée en Allemagne depuis 1989 sous deux dosages : solution pour injection 3,000 IU/0.3 ml et 8000 IU/0.8 ml ;

Une demande de modification pour enregistrer la daltéparine en tant que traitement du thrombo-embolisme veineux chez l'enfant de plus de 1 an ;

Une demande de modification pour enregistrer la dalteparine dans la prévention de la formation de caillots en circulation extracorporelle en hémodialyse et hémofiltration ;

Une demande de modification pour enregistrer l'énoxaparine dans le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de sa récurrence chez les patients atteints d'un cancer actif.

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	

### Nom du dossier : Procédures en cours – Essais cliniques

Numéro/type/nom du dossier	Essais cliniques en cours d'évaluation
Laboratoire(s)	
Direction produit concernée	DMM1 pôle 4
Expert(s)	CSP Cardio

### Présentation du dossier

---

Un retour d'information a été présenté aux membres concernant les demandes d'autorisation d'essais cliniques avec en particulier des échanges sur les modalités d'interaction avec les experts en cas de sollicitation. L'objectif est d'optimiser les demandes d'expertise en particulier au regard de la mise en place du nouveau règlement européen sur les essais cliniques.

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	