

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 9 décembre 2021

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
2.	Empagliflozine (JARDIANCE) - étude EMPEROR-preserved Demande d'extension d'indication dans l'insuffisance cardiaque à FE préservée – 1er tour Laboratoire Boehringer Ingelheim	Pour discussion
2.1	XARELTO pédiatrique Autre besoin thérapeutique Laboratoire Bayer	Pour discussion
2.2	Ruptures de stock - Losartan (seul ou en association) - URAPIDIL STRAGEN LP, gélules à libération prolongée - ACTOSOLV (urokinase), poudre pour solution pour injection	Pour discussion
2.3	Mavacamten (CAMZYOS) – étude EXPLORER-HCM Nouvelle substance active: modulateur de la myosine Traitement des cardiomyopathies hypertrophiques obstructives symptomatiques – 1 ^{er} tour Laboratoire Bristol-Myers Squibb	Pour discussion
2.4	Erreurs médicamenteuses avec décès de patient - PEDIAVEN G25 - KCI	Pour information

2.5	Héparine Panpharma Point d'étape	Pour information
2.6	Procédures en cours BRILIQUE (ticagrelor - étude THALES) – AVC ischémique mineur / AIT à risque élevé – 4 ^{ème} tour	Pour information
2.7	Essais cliniques Point sur les évaluations de septembre à décembre 2021	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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>
Expert(s)				
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres				
COTTET	Claude	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ANSM				
Mme YOLDJIAN	Isabelle	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. BENZAAD	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 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

Dossiers

Nom du dossier : AMM centralisée

Numéro/type/nom du dossier	JARDIANCE (empagliflozine) – EMEA/H/C/002677/II/0060
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, ou en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète depuis 2014,
- l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite depuis juin 2021.

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 preserved, publiée dans le NEJM en octobre 2021.

Une présentation des différents points de discussions et autres questions encore en suspens ont été discutées. Les résultats sur le critère primaire d'efficacité, sur la mortalité et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans la population générale et différents sous-groupes ont également été présentés aux experts.

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	

Références documentaires

Document de présentation fait par la DMM1 pôle 4

Nom du dossier : Extension indication AMM centralisée

Numéro/type/nom du dossier	XARELTO pédiatrique (rivaroxaban)
Laboratoire(s)	Laboratoire Bayer
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP VASC

Présentation du dossier

Une actualisation de l'extension pédiatrique de XARELTO (rivaroxaban) a été présentée aux membres du CSP :

- AMM centralisée obtenue en janvier 2021
- ATU de cohorte octroyée pour la période du 22-12-2020 au 07-10-2021 transformée en Autorisation d'Accès Précoce (AAP) selon la nouvelle réglementation et ce dans l'attente du prix pour commercialisation
- Durant cette période d'AAP « aucune autorisation d'accès compassionnel ne sera octroyée ».

Les discussions ont porté sur une demande d'accès compassionnel reçue à l'ANSM, pour un enfant de 5 ans suivi pour anévrismes coronaires post Kawasaki, traité à titre préventif par coumadine depuis 3 ans avec surveillance régulière de l'INR, mais suite à la difficulté de la surveillance de l'INR à cet âge ainsi qu'à un respect difficile des prises, l'équipe médicale a fait une demande d'accès compassionnel pour du Xarelto pédiatrique. Il n'a pas été possible d'accéder à cette demande dans le cadre du nouveau processus d'AAP puisque tel indiqué ci-dessus, le compassionnel ne peut être pris en compte durant cette période d'AAP. Cette demande rentrait dans le cadre du compassionnel parce que la spécialité ne peut être prescrite que dans le cadre de la prévention des récurrences des événements thromboemboliques veineux et non en prévention primaire. Suite à échanges la seule possibilité de faire bénéficier cet enfant du nouveau traitement serait de l'inclure dans un essai clinique en cours.

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 : Ruptures de stock

Numéro/type/nom du dossier	Ruptures / Tensions d'approvisionnement
Laboratoire(s)	
Direction produit concernée	DMM1 pôle 4
Expert(s)	CSP Cardio

Présentation du dossier

Un état des lieux des dernières ruptures de stock a été présenté aux membres du CSP, ainsi que la communication à destination des professionnels de santé proposée pour chaque situation.

- Losartan (seul ou en association), formes orales : Impureté de type azide, maintien des règles de substitution
- URAPIDIL STRAGEN LP, gélules à libération prolongée : non-conformité de la quantité de substance active libérée, maintien des restrictions sur les indications / initiations
- ACTOSOLV (urokinase), poudre pour solution pour injection : présence de particules, rappel de lot / substitution par d'autres spécialités à base d'urokinase
- METALYSE (tenecteplase), injectable : nouveau défaut qualité, rappel de lot dans toute l'UE / tensions approvisionnement

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	

Références documentaires

Document de présentation fait par la DMM1 pôle 4

Nom du dossier : AMM centralisée

Numéro/type/nom du dossier	CAMZYOS (mavacamten) – EMEA/H/C/005457
Laboratoire(s)	Bristol-Myers Squibb
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 mavacamten, dans le traitement des cardiomyopathies obstructives hypertrophiques symptomatiques (NYHA II-III).

Le mavacamten est présenté comme un modulateur de la myosine cardiaque, qui agit en bloquant la liaison myosine-actine au niveau du ventricule gauche, permettant ainsi de réduire l'hypercontractilité du ventricule chez les patients.

La demande est basée sur les résultats de l'étude de phase III EXPLORER-HCM, publiée dans le Lancet en août 2020.

Les résultats sur le critère primaire d'efficacité, critère composite sur les résultats fonctionnels (amélioration du pVO2) et les symptômes après 30 semaines de traitement ont été présentés aux experts, ainsi que le profil risque du produit.

L'évaluation par le Comité Européen des Médicaments chez l'homme (CHMP) aura lieu en janvier 2022, et le rapport des rapporteurs au 1^{er} tour est attendu pour le 20 décembre 2021.

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	
Références documentaires	
Document de présentation fait par la DMM1 pôle 4	

Nom du dossier : Erreurs médicamenteuses

Numéro/type/nom du dossier	Erreurs d'administration
Laboratoire(s)	
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

Présentation du dossier

Deux erreurs médicamenteuses ont été présentées aux membres ainsi que les premières actions envisagées.

Solution de Nutrition parentérale PEDIAVEN G25

Absence de mélange des 2 compartiments avant perfusion d'une poche de PEDIAVEN G25 conduisant à l'administration du compartiment glucosé uniquement. Conséquences : hyperglycémie majeure avec coma, arrêt respiratoire, œdème cérébral et décès du patient pédiatrique.

Les investigations en cours concernent :

- l'étiquetage des poches car une mention d'alerte en noir sur fond rouge existe mais sur le suremballage des poches ; la question étant à quel moment ce suremballage est enlevé ?
- l'utilisation des poches en vie réelle au sein des services de soin,
- la recherche de cas avec autres poches bi compartimentées ou à 3 compartiments et les solutions apportées si cas de même type.

Au cours des discussions est bien ressorti le besoin d'effectuer des investigations sur les conditions in situ de distribution des poches, sur les conditions de travail dans le service concerné et les formations reçues et vis-à-vis du laboratoire de lui demander d'investiguer pour ne permettre la perfusion qu'après craquage des poches (innovation technique demandée). L'ajout de nouvelles mentions d'étiquetage ne semble pas la bonne voie d'investigation car plus il y aura d'éléments d'alerte moins ils risquent d'être

perçus. Il a bien été souligné que ces poches bi ou tri compartimentées sont d'un grand apport de facilitation de traitement pour le personnel hospitalier.

Chlorure de potassium

Après administration de KCL décès patient, à ce stade il faut attendre investigations en cours ARS avant d'envisager une modification éventuelle de l'étiquetage.

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 : Résistance à l'héparine

Numéro/type/nom du dossier	Héparine sodique
Laboratoire(s)	Panpharma
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

Présentation du dossier

Un point d'étape suite au passage de ce sujet au CSP du 5 novembre 2020 a été partagé aux membres mettant en évidence une diminution des cas de résistance à l'héparine. Mais cette baisse est-elle liée aux crises COVID limitant les actes en chirurgie cardiaque? ou à une prise de conscience suite aux mesures envisagées en novembre 2020 de la prise de conscience de résistance à héparine?

La discussion a mis en évidence l'intérêt de la mise en place d'une enquête en 2022 sur la recherche d'une résistance à l'héparine (mesure ACT, mesure d'héparinémie) afin de pouvoir clore ce sujet.

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 : 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.

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	