

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

Comité Scientifique Permanent « Thérapie et risque vasculaire »

Séance du 8 décembre 2022

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Adoption du compte-rendu de la séance du 16 juin 2022	Information
1.2	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Information & Validation avant la séance
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	AJUSCAD (colchicine) – étude COLCOT Demande d'AMM dans l'indication suivante: Prévention des événements cardiovasculaires ischémiques chez les patients coronariens après un infarctus du myocarde récent, en association aux traitements standards Procédure Décentralisée - France Etat Membre de Référence – 1 ^{er} tour Laboratoire PHARMASCIENCE	Information
2.2	Ruptures de Stock / Tensions d'approvisionnement - thrombolytiques : point de situation - ISUPREL	Information
2.4	WEGOVY – CPD	Information
	VI- Conclusion membres du CSP	

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
Théodora BEJAN-ANGOULVANT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe DECOENE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milou DRICI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Albert TRINH-DUC	Membre présent ANSM St Denis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Joseph EMMERICH	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne Isabelle TROPEANO	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Youssef KOUIDRAT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphane TELLEZ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gilbert BOUNAUD-DEVILLERS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claude COTTET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Brahim AZZOUZ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
Isabelle YOLDJIAN		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Badis BENZAAD		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Fanny FILLEY		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise GOEBEL		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte HAY		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne LAURENT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laure TIQUET		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sara FRANCO		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ludivine MARTIN		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Introduction

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"/>

2-Dossiers

2.1 Nom du dossier : AJUSCAD (colchicine)

Numéro/type/nom du dossier	FR/H/0774/01/DC
Laboratoire(s)	PHARMASCIENCE
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

Présentation du dossier

Le laboratoire Pharmascience a déposé une demande d'AMM pour une spécialité à base de colchicine 0.5mg, dans l'indication « Prévention des événements cardiovasculaires ischémiques chez les patients coronariens après un infarctus du myocarde récent en association aux traitements standards ».

Le dossier présente le rapport de l'étude pivot COLCOT et les articles bibliographiques des études supportives LODOCO, COPS et LODOCO2.

Toutes ces études ont évalué la colchicine à faible dose chez des patients à différents stade de la maladie coronaire (après un syndrome coronaire aigu ou chez des coronariens stables).

Une procédure décentralisée avec la France, comme Etat Membre de Référence, est en cours. L'évaluation de ce dossier a été présentée aux membres du CSP Cardio. Le rapport d'évaluation préliminaire a été adressé à l'Allemagne, seul Etat Membre Destinataire, qui n'a pas fait l'objet de commentaires.

Lors du 2^{ème} tour, le laboratoire devra répondre aux Objections Majeures qui ont été soulevées, concernant le rapport bénéfice/risque, et plus particulièrement:

- concernant la pertinence des résultats d'efficacité du critère composite :
 - il n'est pas possible de démontrer une réduction statistiquement significative des décès CV et des IDM aigus,

- la définition/adjudication des hospitalisations pour revascularisation et des AVC doit être clarifiée,
 - le libellé d'indication doit refléter la population cible.
2. concernant la sécurité d'emploi :
- il a été observé des augmentations de mortalité toutes causes, DVT/PE, hospitalisations pour insuffisance cardiaque, sans amélioration significative de mortalité CV dans les études COLCOT / LODOCO2 / COPS,
 - la colchicine possède un faible index thérapeutique, ce qui expose a un risque important de surdosage,
 - un analyse des facteurs de risques non-CV (cancer, fonction rénale, maladie respiratoire, démence) et des différences de risque avec les indications actuelles doit être apportée,
 - les patients âgés, insuffisants rénaux, hépatiques devront faire l'objet de précautions d'emploi, ainsi que les nombreuses interactions médicamenteuses devront être prises en compte.

Des questions sont également posées concernant les différences de résultats en fonction des régions (Amérique du Nord, UE) qui peuvent être dues aux pratiques cliniques différentes, et en fonction du délai d'administration (0-3 jours, 4-7 jours ou 8-30 jours après l'événement), ainsi que sur la durée du traitement au-delà de 2 ans.

Conclusions du CSP

Question posée :

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 membres du CSP ont commenté les données d'efficacité et de sécurité d'emploi présentées concernant la colchicine à faible dose dans les études cliniques chez les patients coronariens. Les discussions ont porté également sur le statut réglementaire actuel des spécialités à base de colchicine existantes sur le marché dans d'autres indications, sur les recommandations cliniques actuelles dans la prévention de la maladie cardiovasculaire, ainsi que sur les mesures de réduction du risque possibles.

Références documentaires

Présentation PPT faite par la DMM1 – pôle 4

2.2 Nom du dossier : Tensions d'approvisionnement en thrombolytiques

Numéro/type/nom du dossier	METALYSE – ACTILYSE – ACTOSOLV – THERASOLV
Laboratoire(s)	BOEHRINGER – THERADIAL

Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

Présentation du dossier

D'importantes difficultés d'approvisionnement concernant l'ensemble des spécialités thrombolytiques ont amené l'ANSM à communiquer des règles de contingentement qualitatif dans un Point d'Information publié sur le site de l'ANSM en août 2022.

Alors que Metalyse (tenecteplase), Actilyse 2 mg (altéplase) et Actosolv (urokinase) sont actuellement non disponibles, les deux thrombolytiques les plus utilisés à l'hôpital, Actilyse (altéplase) et Therasolv (urokinase), indispensables dans le traitement en urgence des situations d'ischémie aiguë, ainsi que des occlusions aiguës des cathéters, doivent faire l'objet d'un contingentement, compliquant cette situation critique.

Les fabricants expliquent ces tensions par une augmentation constante du nombre de patients éligibles aux thrombolytiques et une capacité de production limitée par la complexité du procédé de fabrication de ces médicaments biologiques.

Des points de situation avec les professionnels de santé des différents domaines (cardiovasculaire, neurovasculaire, urgence, dialyse...) sont régulièrement organisés pour prendre la mesure de cette situation sensible et pouvoir être réactif quant à l'évolution de la situation.

Les règles de contingentement quantitatif ont été établies avec les éléments communiqués par les laboratoires, en lien étroit avec la Direction de l'Inspection – Ruptures de Stock, et une extension de la durée de péremption a pu être autorisée par la Direction des Métiers Scientifiques, pour limiter des pertes évitables.

Les règles de contingentement qualitatif, validées par les Sociétés Savantes concernées, et disponibles sur le site internet de l'ANSM, permettent de prioriser l'utilisation des spécialités en fonction des indications.

- **Actilyse (altéplase) (un seul dosage disponible)**

Nous vous demandons de réserver l'utilisation d'altéplase en priorité aux indications suivantes :

- Accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë,
- Embolie pulmonaire massive à la phase aiguë,
- Infarctus du myocarde à la phase aiguë.

Toutefois, pour toute autre indication, il convient d'analyser les demandes en fonction du patient, de la gravité de sa situation et de la localisation du thrombus.

- **Therasolv (urokinase)**

Nous vous demandons de réserver l'utilisation d'urokinase aux indications suivantes :

- Occlusion aiguë des cathéters,
- Artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre,
- Thrombose des dérivations ventriculaires externes,
- Fibrinolyse intra-pleurale.

Un point de situation a été présenté aux membres du CSP, ainsi que les solutions envisagées pour l'année 2023, avec un réapprovisionnement partiel annoncé en Metalyse (à réserver à certaines situations prioritaires), en Actilyse 2mg, une augmentation des stocks de Therasolv et d'Actilyse, mais toujours en contingentement. D'autres solutions sont aussi étudiées au niveau européen, avec la recherche d'alternatives, tels que des produits biosimilaires, mais en s'assurant du respect du bon usage de ces produits pour la sécurité des patients.

Conclusions du CSP

Question posée :

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 membres ont souhaités être tenu informé de l'évolution de la situation

Références documentaires

Présentation PPT faite par la DMM1 – pôle 4

2.3 Nom du dossier : ISUPREL (isoprénaline)

Numéro/type/nom du dossier	ISUPREL – isoprénaline
Laboratoire(s)	PFIZER
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

Présentation du dossier

Pfizer n'est plus en mesure de fournir le marché avec la spécialité ISUPREL (isoprénaline) suite à l'interruption de fourniture par un tiers d'un ingrédient pharmaceutique actif.

L'arrêt de commercialisation de la spécialité ISUPREL est effectif depuis le 4 novembre 2022.

Il s'agit d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur.

ISUPREL, 0,20mg/1ml solution injectable en ampoule a pour indications thérapeutiques :

Médicament d'urgence :

- ✓ du syndrome de Stokes-Adams par bloc auriculo-ventriculaire dans l'attente de l'appareillage temporaire ou définitif ;
- ✓ des bradycardies extrêmes par bloc sino-auriculaire syncopal dans l'attente d'un appareillage temporaire ou définitif ;
- ✓ de l'arrêt cardiaque lorsque l'activité cardiaque réapparaît ;
- ✓ du bas débit cardiaque, après chirurgie cardiaque ;

- ✓ des torsades de pointes, en cas d'impossibilité de stimulation à cadence ventriculaire rapide, associé au traitement étiologique de la torsade et de la restauration de la kaliémie.

Deux alternatives thérapeutiques sont commercialisées depuis la parution au Journal Officiel le 3 novembre 2022 :

- Isoprenaline chlorhydrate tillomed 0,2mg/1 ml, solution injectable/pour perfusion, boîte de 5 flacons de 1ml
- Isoprenaline chlorhydrate tillomed 1mg/5ml, solution injectable/pour perfusion, boîte de 1 flacon de 5 ml

Ces spécialités sont exploitées par CSP (Centre Spécialités Pharmaceutiques).

En raison des tensions d'approvisionnement sur l'isoprénaline faisant suite à l'arrêt de commercialisation d'ISUPREL, un contingentement quantitatif à 50% est mis en place jusqu'à un retour à l'équilibre.

Conclusions du CSP

Question posée : Pas de question

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 membres n'ont pas émis de commentaires particuliers sur le sujet

Références documentaires

Présentation PPT faite par la DMM1 – pôle 4

2.4 Nom du dossier : WEGOVY (sémaglutide)

Numéro/type/nom du dossier	WEGOVY – sémaglutide
Laboratoire(s)	NOVO NORDISK
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

Présentation du dossier

Le laboratoire Novo Nordisk a déposé une demande de blue box dans le cadre de l'AMM pour la spécialité WEGOVY (sémaglutide). Il demande que les conditions de prescription et de délivrance (CPD) soient : Liste I.

Le laboratoire ne sollicite pas de restriction à la prescription et à la délivrance de la spécialité Wegovy, dans le cadre de son AMM, en dehors de celle mentionnée dans la rubrique B de l'annexe II « médicament soumis à prescription médicale.

WEGOVY a une autorisation de mise sur le marché dans les indications suivantes :

Wegovy est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un indice de masse corporelle (IMC) initial de :

- ≥ 30 kg/m² (obésité), ou

• ≥ 27 kg/m² et < 30 kg/m² (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil ou une maladie cardiovasculaire.

Le produit est disponible actuellement en accès précoce.

L'avis du CSP Cardio est sollicité sur les conditions de prescription et de délivrance de la spécialité WEGOVY (sémaglutide).

Les échanges avec les experts ont porté sur les arguments en faveur ou en défaveur de la restriction des conditions de prescription et de délivrance de WEGOVY aux médecins spécialistes de l'obésité (endocrinologues et/ou nutritionnistes).

La discussion a pris en compte les recommandations de la Haute Autorité de Santé de juin 2022 sur la prise en charge de l'obésité, les CPD octroyées pour les autres analogues du GLP1:

- Il a été souligné les difficultés d'approvisionnement du sémaglutide (OZEMPIC, indiqué dans le diabète de type 2) et le risque de majoration des tensions sur cette molécule si Wegovy était commercialisé rapidement.
- Les CPD des analogues GLP1 sont ouvertes aux MG dans l'indication diabète.
- La frontière entre les patients obèses avec co-morbidités et le DID type II est parfois tenue, une différence de CPD pourrait poser des difficultés de prise en charge entre l'indication obésité avec co-morbidité et DID type II avec co-morbidité
- Facilité d'accès aux soins pour les patients d'ouvrir la prescription aux MG qui sont les PS de première ligne dans la prise en charge de l'obésité et du diabète de type II
- Nécessité de demander l'avis des autres sociétés savantes : MG, endocrinologues, diabétologues sur l'élargissement des CPD
- Suivi du risque de mésusage aux patients non en obésité

Conclusions du CSP

Conclusions

A ce stade, les membres du groupe ne sont pas en faveur de la possibilité de prescrire Wegovy par les MG compte tenu des tensions d'approvisionnement. Des avis aux Sociétés Savantes impliquées dans la prise en charge des patients sont demandés, ainsi qu'une surveillance du mésusage. L'ANSM prendra en compte les différents avis en vue de l'élaboration de la blue box.

Références documentaires

Présentation PPT faite par la DMM1 – pôle 4

Recommandations de la HAS juin 2022 - Obésité de l'adulte : prise en charge de 2^e et 3^e niveaux