

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

Comité Scientifique Permanent « Thérapie et risque vasculaire »

Séance du 14 mars 2024

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	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	FASENRA (benralizumab) Demande d'extension d'indication (tour 1) Demande Accès Précoce (AP1) « traitement chez l'adulte de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) » Etude Mandara	Pour avis
2.2	Point sur les dossiers en cours : essais cliniques, AMM (garadacimab, andexanet, aprocitentan), ruptures de stock (flecainide, nadolol, disopyramide)	Information
2.3	Conclusion membres du CSP	

Participants

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

Numéro/type/nom du dossier	Demande Accès Précoce / Demande d'extension d'indication (tour 1)
Laboratoire(s)	ASTRAZENECA
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

Présentation du dossier

Une demande de mise en place d'un Accès Précoce AP1 est prévue d'être déposée en France pour la spécialité FASENRA 30mg, solution injectable, en parallèle de la demande d'extension d'indication actuellement en cours d'instruction à l'EMA (tour 1), dans le « *traitement chez l'adulte de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)* ». Cette demande a fait l'objet d'une réunion de pré-soumission avec le laboratoire ASTRAZENECA, et le dossier est attendu pour mai 2024.

Cette spécialité est autorisée depuis 2018 dans le « *traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action* ».

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) est une maladie rare, grave et invalidante, appartenant au groupe des vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) qui affectent les vaisseaux sanguins de petits et moyens calibres. Les manifestations systémiques de la GEPA peuvent toucher tous les organes et tous les tissus avec des atteintes respiratoires (asthme dans 90% des cas), neurologiques (très fréquentes), cutanées (40 à 70% des cas), gastro-intestinales (facteurs pronostiques péjoratifs de la GEPA), cardiaques (manifestations les plus sévères et premières causes de mortalité), musculosquelettiques et rénales (atteintes rares). Le nombre de patients estimés, potentiellement concernés par l'AP1 en France serait de 600 patients.

Le dossier de demande d'extension d'indication présente principalement le rapport de l'étude MANDARA (étude de phase 3, multicentrique, randomisée, contrôlée, en double-aveugle, de non-infériorité, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi du benralizumab vs mepolizumab dans le traitement des patients avec GEPA sous corticothérapie avec ou sans traitement immunosuppresseur stable).

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 résultats d'efficacité et de sécurité d'emploi concernant le benracizumab dans l'étude MANDARA. Les discussions ont porté notamment sur :

- la population cible de l'AP1, le besoin thérapeutique réel,
- la comparaison du benracizumab par rapport au mepolizumab, qui dispose d'une AMM depuis 2019 dans le traitement additionnel des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) chez les patients âgés de 6 ans et plus,
- les résultats de non-infériorité sur le critère primaire d'efficacité, et la pertinence clinique de ce co-critère évaluant la durée totale cumulée de rémission, définie par un BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) = 0 et une dose de prednisolone/prednisone ≤ 4 mg/jour ; et la proportion de patients en rémission aux semaines 36 et 48 de la période de traitement de l'étude,
- la supériorité non démontrée, sur des critères d'efficacité secondaires,
- les objections majeures du CHMP au 1^{er} tour concernant la posologie demandée de une injection toutes les 4 semaines vs une injection toutes les 8 semaines dans la première indication (asthme), et l'indication à mieux préciser, notamment concernant le traitement additionnel aux corticostéroïdes.

Concernant l'AP1, la demande est annoncée pour « *le traitement des patients adultes atteints de granulomatose éosinophilique avec polyangéite et non répondeurs à mepolizumab* », ce qui ne correspond pas exactement aux patients étudiés dans l'étude MANDARA, qui ne concerne pas les patients non répondeurs. Cependant, les experts considèrent que cette demande pourrait être justifiée, compte tenu du contexte clinique de cette maladie rare, disposant de peu de solutions thérapeutiques, et pourra faire l'objet d'un AP1 lorsque la demande sera déposée, sous certaines conditions à définir dans le PUT-SP, et dans l'attente d'un avis favorable du CHMP à l'extension d'indication.

Références documentaires

Présentation PPT faite par la DMM1 – pôle 4

2.1 Nom du dossier : GOFYXII (garadacimab)

Numéro/type/nom du dossier	Demande d'AMM
Laboratoire(s)	CSL Behring GmbH
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

Présentation du dossier

Il s'agit d'une demande d'AMM du laboratoire CSL Behring GmbH pour la prévention des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire chez les patients âgés de 12 ans et plus.

Le garadacimab est un anticorps monoclonal. La posologie initiale recommandée est de 2x200 mg par voie SC. La posologie d'entretien est d'une dose de 200 mg /mois par voie SC.

La prévalence de la maladie est de 1/50 000 sujets.

La demande est basée sur les résultats de l'étude pivot 3001 (étude de phase 3, multicentrique, randomisée, contrôlée, en double-aveugle, vs placebo, chez 64 patients).

Le dossier a été discuté au CHMP en mars 2024 (1er tour). Une Objection Majeure a été émise concernant l'indication à revoir, notamment à réserver aux crises récurrentes.

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 résultats d'efficacité et de sécurité d'emploi concernant le garadacimab dans l'étude pivot pour la prévention des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire chez les patients âgés de 12 ans et plus.

Plusieurs molécules étant également en développement dans l'angioedème héréditaire, un récapitulatif des futures procédures attendues en 2024-2025 a été présenté.

Références documentaires

Présentation PPT faite par la DMM1 – pôle 4

Nom du dossier : JERAYGO (aprocitentan)

Numéro/type/nom du dossier	Demande d'AMM
Laboratoire(s)	IDORSIA
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

Présentation du dossier

Il s'agit d'une demande d'AMM du laboratoire IDORSIA pour une nouvelle substance active, l'aprocitentan, dans le traitement de l'hypertension résistante en association à d'autres médicaments antihypertenseurs.

L'aprocitentan est un antagoniste des récepteurs de l'endothéline. La posologie initiale recommandée est de 12,5 mg à 25 mg par voie orale une fois par jour.

La demande est basée sur les résultats de l'étude pivot PRECISION (étude de phase 3, multicentrique, randomisée, contrôlée, en double-aveugle, vs placebo, chez 730 patients).

Le dossier a été discuté au CHMP en juin 2023 et décembre 2023 et repassera au CHMP en mars 2024 (3ème tour) avec l'audition du laboratoire. En effet, il reste des Objections Majeures concernant :

- la restriction de l'indication, l'aprocitentan devant être associé à au moins 3 antihypertenseurs,
- la limitation de la dose maximale à 12,5mg, compte tenu de l'augmentation des oedèmes et du bénéfice non démontré avec la dose de 25mg,
- l'obligation à réaliser une étude PASS pour obtenir des données sur la sécurité d'emploi à long terme.

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

Ce dossier a été présenté pour information uniquement, et n'a pas fait l'objet de commentaires de la France au CHMP.

Références documentaires

Présentation PPT faite par la DMM1 – pôle 4