

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 20 juin 2024

#### Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Information & Validation avant la séance
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances</b>	
2.1	Retour sur les tensions d'approvisionnement en anti-arythmiques : <b>Flecaine – Corgard – Rythmodan – Digoxine</b>	<b>Pour discussion</b>
2.2	<b>Héparines SC</b> Etat des lieux des spécialités sur le marché et propositions de recommandations pour leur utilisation en ville (préparation – dilution)	<b>Pour discussion</b>
2.3	<b>FASENRA (benralizumab)</b> Demande d'extension d'indication (tour 1) Demande Accès Précoce (AP1) « <i>traitement chez l'adulte de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)</i> » Etude Mandara	<b>Pour information</b>
2.4	<b>Lidocaïne IV</b> Ajout sur la liste des Never Events suite à des cas de surdosage – propositions de recommandations de bon usage	<b>Pour discussion</b>
2.5	<b>Héparines IV</b> Propositions de rappels de bon usage et d'aide à la déclaration de cas de PV	<b>Pour discussion</b>
2.6	Point sur les dossiers d'AMM en cours : sebetralstat, garadacimab, aprocitentan	<b>Pour information</b>
2.7	<b>Conclusion membres du CSP</b>	

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
Alexandra BAUGUE	Membre présent ANSM St Denis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Théodora BEJAN-ANGOULVANT	Membre présent ANSM St Denis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milou DRICI	Membre présent ANSM St Denis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Albert TRINH-DUC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne Isabelle TROPEANO	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 présent ANSM St Denis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
Isabelle YOLDJIAN		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle SAINTE-MARIE		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christophe DECOENE		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fanny FILLEY		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Françoise GOEBEL		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte HAY		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne LAURENT		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Natasa SEKULIC		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lama SARGI		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laure TIQUET		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sara FRANCO		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ludivine MARTIN		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ryan ALI-ABARGHOUI		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alexandre MICHEL		<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 : Retour sur les tensions d'approvisionnement en anti-arythmiques : Flecaïne – Corgard – Rythmodan – Digoxine

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

### Présentation du dossier

Un point sur les tensions en anti-arythmiques qui ont fait l'objet de mesures de gestion au cours des derniers mois a été présenté, afin de revenir sur cette expérience, ainsi que sur les difficultés rencontrées.

Les mesures suivantes ont été mises en place après consultation des parties prenantes, et ont été accompagnées d'une communication spécifique et adaptée à destination des médecins, pharmaciens et patients.

- Flécaïnide LP :

Depuis le 31/08/2023, en première intention, recommandations de remplacement par le pharmacien en application du V. de l'article L. 5125-23 vers d'autres spécialités LP (autres dosages) ou LI ou, en deuxième intention, vers des préparations magistrales, et en dernier recours, recommandations de remplacement vers des spécialités à base de propafénone, sur ordonnance (après consultation d'un cardiologue pour initiation/suivi).

Depuis le 05/10/2023, protocole spécifique sur 3 indications de troubles du rythme ventriculaire TVPC/SQTL/DVDA (tachycardies ventriculaires polymorphes catécholaminergiques, certaines formes de syndrome de QT long congénital, cardiomyopathies arythmogènes dont la cardiomyopathie

ventriculaire droite arythmogène) : ordonnance d'un centre de référence, stock réservé et formulaire de commande directe par le pharmacien.

Depuis le 04/12/2023, retour partiel des formes LP : communication de sécurité pour préciser de ne pas associer les formes LP et LI.

L'allègement des mesures n'est toujours pas envisagé, en raison des tensions récurrentes.

- Nadolol (CORGARD 80mg) :

Depuis le 30/10/2023, contingentement qualitatif sur 2 indications de troubles du rythme ventriculaire SCTL/TVPC : ordonnance d'un centre de référence, formulaire de commande directe au laboratoire par le pharmacien.

Depuis le 18/01/2024, levée du protocole : possibilité de prescription/délivrance pour tous les TRV, maintien du traitement alternatif dans les autres indications, si les patients sont bien équilibrés, contingentement quantitatif à 90%.

Depuis le 08/04/2024, retour à la normale : information actualisée.

- Disopyramide (RYTHMODAN 250mg LP) :

Depuis le 23/02/2024, recommandations de remplacement par le pharmacien en application du V. de l'article L. 5125-23 vers RYTHMODAN 100 mg et importations d'une présentation destinée à l'Italie.

Depuis le 10/06/2024, retour à la normale : levée de la recommandation de substitution.

- Digoxine (DIGOXINE NATIVELLE 0.25mg) :

Depuis le 17/05/2024, recommandations de remplacement par le pharmacien en application du V. de l'article L. 5125-23 vers HEMIGOXINE 0.125mg.

Retour à la normale prévu en juin 2024 (à confirmer).

Le retour d'expérience avec les parties prenantes du 11 avril 2024 a conclu à une bonne mobilisation des professionnels de santé (médecin, pharmaciens) sur ces différentes ruptures. La collaboration pour la mise en place de la communication, la participation des centres de référence, la substitution par les pharmaciens, la réalisation de préparations magistrales a été utile et efficace. Le relai de l'information a été satisfaisant.

Des difficultés ont été identifiées : estimation du nombre de patients pour mieux anticiper les problématiques, lourdeur logistique des protocoles, multiplicité des situations, disparités territoriales. Ainsi que des points d'amélioration à différents niveaux : intégration des alertes de pénurie sur les logiciels d'aide à la prescription ou d'aide à la dispensation (LAP/LAD) (exemple du Vidal), intégration des grossistes-répartiteurs dans les circuits de communication, remboursement des préparations magistrales dans ces situations particulières (sujet à aborder avec la CNAM), vigilance vis-à-vis des territoire ultra marins, la levée des mesures qui peut poser des difficultés (rebonds), organisation du réseau des centres de référence.

## Conclusions du CSP

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

Présentation PPT faite par la DMM1 – pôle 4

## Conclusions

Les discussions ont permis de mettre en lumière les succès et les axes d'amélioration pour la gestion des ruptures de stock des anti-arythmiques. Les échanges ont également souligné l'importance de la collaboration entre les différents acteurs (ANSM, experts du CSP, représentants des professionnels de santé et des patients) pour optimiser la gestion de ces crises.

Les experts du CSP ont apporté d'autres pistes de réflexion. Ils ont notamment insisté et se sont questionnés sur la responsabilité des laboratoires, les outils existants pour les patients (plateforme « Mon Espace Santé »), l'organisation de la gestion de ces ruptures à l'ANSM et au niveau de l'Europe, la priorité sur les médicaments sans alternative, les ruptures pouvant entraîner des décès, les pathologies rares, l'anticipation des stocks, la sollicitation des grossistes et la constitution de listes de médicaments essentiels.

### 2.1 Nom du dossier : HEPARINES SC

Numéro/type/nom du dossier	CALCIPARINE – HEPARINE CALCIQUE PANPHARMA
Laboratoire(s)	CHEPLAPHARM - PANPHARMA
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

## Présentation du dossier

D'importantes difficultés d'approvisionnement sont à prévoir concernant les spécialités CALCIPARINE du laboratoire CHEPLAPHARM, du fait de l'arrêt de commercialisation des présentations CALCIPARINE SC 5 000 UI/0,2ML seringues préremplies, et CALCIPARINE SC 7 500 UI/0,3ML seringues préremplies, en ville et à l'hôpital.

Les HEPARINE CALCIQUE PANPHARMA ne sont disponibles qu'à l'hôpital, et leur production reste limitée en raison de contraintes industrielles.

Suite à ces arrêts de commercialisation des présentations CHEPLAPHARM, deux besoins ne pouvant être couverts par les HEPARINE CALCIQUE PANPHARMA ont été identifiés.

En premier lieu les alternatives identifiées restent les HBPM, qui peuvent être utilisées dans toutes les situations, sauf en cas d'insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min). L'utilisation est possible avec un ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [15 à 30] ml/min). Aussi, le contrôle la fonction rénale n'est pas un motif suffisant pour recourir à l'HNF calcique. Pour un patient insuffisant rénal sévère, il est conseillé de se rapprocher d'un néphrologue et d'envisager une autre anticoagulation type AVK.

Il s'agit ensuite de la dispensation en ville même s'il s'agit de faibles volumes de produits. Suite aux échanges et discussions la présentation CALCIPARINE SC 12 500 UI/0,5 ml, pourrait être une bonne alternative accompagnée d'un guide de bon usage à destination des praticiens de ville (médecins généralistes, infirmières, pharmaciens).

## Conclusions du CSP

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 sont d'accord avec les propositions présentées.

La principale difficulté identifiée est l'arrêt des présentations 5000 UI et 7500 UI en seringues préremplies pour l'utilisation en ville, qui seront remplacées par la présentation en flacon de 12 500 UI. Un guide de bon usage à destination des praticiens de ville (médecins généralistes, infirmières, pharmaciens) devrait être proposé.

Par ailleurs, les recommandations favorisant l'utilisation des HBPM par rapport à l'héparine calcique SC dans les situations où cela est possible devraient être rappelées et relayées.

### Références documentaires

Présentation PPT faite par la DMM1 – pôle 4

## Nom du dossier : FASENRA (benralizumab)

Numéro/type/nom du dossier	Extension d'indication
Laboratoire(s)	ASTRAZENECA AB
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

### Présentation du dossier

Il s'agit d'une demande d'ajout d'une indication thérapeutique du laboratoire AstraZeneca AB, pour Fasenra 30 mg, solution injectable en seringue préremplie à base de benralizumab, dans le traitement additionnel chez les patients adultes, des formes récidivantes ou réfractaires de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé disposant d'une AMM depuis 2018 dans le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré corticothérapie inhalée à forte dose et  $\beta$ -agonistes de longue durée d'action.

La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines.

La demande est basée sur les résultats de l'étude pivot MANDARA, étude de non-infériorité, contrôlée, versus mepolizumab, randomisée, en double aveugle, multicentrique, en groupes parallèles, qui a évalué l'efficacité et la sécurité du benralizumab (30 mg par injection SC 1 fois par mois) par rapport au

mépolizumab (3 injections de 100 mg par injection SC 1 fois par mois) dans le traitement de patients atteints de GEPA sous corticothérapie avec ou sans traitement immunosuppresseur stable (140 patients randomisés).

Le dossier a été discuté au CHMP en mars 2024 et repassera au CHMP en juin 2024 (2ème tour), pour notamment l'évaluation des réponses aux Objections Majeures cliniques, l'une sur la justification d'une posologie supérieure à celle retenue dans l'indication asthme initiale et la seconde afin que la nouvelle indication thérapeutique reflète mieux les patients entrés dans l'étude Mandara.

Une demande d'accès précoce (AP1) est également prévue pour cette spécialité.

## Conclusions du CSP

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

**Nom du dossier** : **Lidocaine IV**

Numéro/type/nom du dossier	Ajout sur la liste des Never Events suite à des cas de surdosage – propositions de recommandations de bon usage
Laboratoire(s)	ASPEN PHARMA
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

## Présentation du dossier

Les produits à base de lidocaine présentent de nombreuses formulations (concentrations, volumes) et de multiples présentations (IM, IV, sous-cutanée). Elles sont parfois associées avec l'adrénaline. Elles sont indiquées dans l'anesthésie locale, l'arythmie ventriculaire et en tant qu'analgésique en intraveineux. Leur utilisation est en augmentation, en particulier en analgésie en substitution de la morphine. Des erreurs médicamenteuses sont fréquentes concernant en particulier des erreurs de concentrations ou des erreurs de voie d'administration. La toxicité en cas de surdosage est

neurologique et cardiaque, engageant le pronostic vital. C'est pour ces raisons que « la lidocaine en surdosage » a été ajoutée à la liste des Never Events.

Afin d'éviter ces risques de surdosage, plusieurs mesures ou messages pourraient être délivrés aux sein des établissements et auprès des équipes soignantes comme le fait d'uniformiser les concentrations des spécialités à base de lidocaine au sein d'un même établissement, de réserver la formulation la plus élevée (50mg/ml) uniquement pour l'utilisation en seringue auto-pulsée, de réserver les ampoules de faible volume au bolus IV, de surveiller le patient sous scope, de disposer d'un protocole en cas d'erreur et de surdosage, d'avoir des prescriptions en mg....

## Conclusions du CSP

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.

## Références documentaires

## Nom du dossier : Héparines IV

Numéro/type/nom du dossier	Propositions de rappels de bon usage et d'aide à la déclaration de cas de PV
Laboratoire(s)	CHEPLAPHARM et PANPHARMA
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

## Présentation du dossier

Des clusters de cas ont été rapportés concernant l'observation de caillots en cas de CEC au niveau du péricarde dans le cadre de chirurgie cardiaque et ce malgré l'administration d'héparine sodique selon les protocoles établis (mesures ACT, doses injectées, suivis au cours du temps).

De nombreuses analyses sur la qualité des héparines ont été effectuées sans qu'il ne soit possible de mettre en évidence un défaut qualité responsable. L'apparition des caillots ne semble pas non plus fournisseur dépendant.

Des travaux sont en cours sur une fiche d'aide à la déclaration de ces cas en collaboration avec les CRPV associée à des propositions de rappels / standardisation de bon usage de façon à faciliter l'analyse de ces cas « complexes » de suspicion d'inefficacité des héparines sodiques.

Il a également été proposé de travailler avec les principaux fournisseurs de DM employés en cas de CEC et de rechercher des signaux européens identiques en cas de chirurgie cardiaque.

## Conclusions du CSP

---

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	
<b>Explication des votes</b>	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

### Conclusions

Ce dossier a été présenté pour information uniquement.

### Références documentaires