

Compte-rendu

Direction Médicale Médicaments 1 (DMM1)
 Pôle 4 : Médicaments utilisés en cardiologie, vaisseaux, thrombose,
 réanimation, antidotes, stomatologie, ophtalmologie, ORL
 Personnes en charge : Bénédicte HAY

Comité Scientifique Permanent « Thérapie et risque vasculaire »

Séance du 12 décembre 2024

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1	Introduction	
1.1	Point sur les déclarations publiques d'intérêts et les situations de conflits d'intérêts	Information & validation avant le début de séance
2	Approbation du compte-rendu de la séance du 17 octobre 2024	Pour adoption
3	Pôle 4: 2024 - nouveaux arrivants et nouvelles répartitions de gammes	Pour information
4	Dossiers Produits – Substances	
4.1	AOH : Angio-œdème héréditaire EKTERLY (sebetralstat) présentation des conclusions du 1er tour au CHMP / ANDEMBRY (garadacimab) présentation de la décision finale du CHMP	Pour information
4.2	Nicorandil et risque d'ulcérations	Pour discussion
4.3	Point sur les défauts qualité, ruptures de stock et tensions d'approvisionnement : CYANOKIT, TRANDOLAPRIL, CALCIPARINE, CICLETANINE, ADENOSINE	Pour information et discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio	Absent/ excusé
Alexandra BAUGUE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Théodora BEJAN-ANGOULVANT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gilbert BOUNNAUD	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Claude COTTET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milou-Daniel DRICI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Stéphane TELLEZ	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Albert TRINH-DUC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne-Isabelle TROPEANO	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Isabelle YOLDJIAN	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle SAINTE-MARIE	Directrice adjointe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christophe DECOENE	Conseiller scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte HAY	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fanny FILLEY	Évaluatrice clinique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sara FRANCO	Évaluatrice en Pharmacovigilance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise GOEBEL	Évaluatrice en Pharmacovigilance	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne LAURENT	Évaluatrice clinique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ludivine MARTIN	Évaluatrice en Pharmacovigilance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lama SARGI	Évaluatrice clinique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Natasa SEKULIC	Évaluatrice clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laure TIQUET	Évaluatrice en Pharmacovigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe VERSINI	Évaluateur clinique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Norhane SOUAG	Référente rupture de stock	<input checked="" 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

Dossiers

1- Nom du dossier : AOH (Angio-œdème héréditaire)

Numéro/type/nom du dossier	EKTERLY (sebetralstat) / Centralisée France Rapp
Laboratoire(s)	KalVista Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

Numéro/type/nom du dossier	ANDEMBRY (garadacimab) / Centralisée France Destinataire
Laboratoire(s)	CSL Behring GmbH
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

Présentation du dossier

L'angio-œdème héréditaire (AOH) est une maladie génétique rare qui se manifeste par des épisodes d'œdèmes cutanés ou sous-muqueux, affectant le plus souvent la peau, l'abdomen et les voies respiratoires supérieures.

Deux nouvelles molécules sont actuellement en discussion au CHMP. La France est rapporteur pour le sebetralstat (premier tour CHMP de décembre 2024) et destinataire pour le garadacimab (opinion positive au cours du CHMP de décembre 2024). Le sebetralstat (EKTERLY) est présenté pour le traitement des attaques d'AOH chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus et est administré par voie orale. Le garadacimab (ANDEMBRY) est indiqué pour la prévention de routine des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus et est administré par voie SC.

Les discussions ont porté en premier lieu sur la définition des patients cibles.

En effet, il existe différents type d'AOH :

- AOH de type I [85% des cas]: les patients répondent à une mutation connue du gène SERPING1 et ont de faibles taux antigéniques mais fonctionnels de C1-INH
- AOH de type II [15% des cas]: les patients répondent à une mutation connue du gène SERPING1 et ont des taux antigéniques normaux (ou élevés) mais de faibles taux fonctionnels de C1-INH
- AOH normaux en C1-INH [AOH-nC1-INH, prévalence très faible]: il s'agit d'un troisième type d'AOH caractérisé par l'absence de mutations du gène SERPING1. La cause génétique reste inconnue, ce qui empêche d'élucider complètement la pathologie de ce sous-type d'AOH.

Il a donc été soulevé la nécessité d'alerter les praticiens sur la catégorie d'AOH testés en essais cliniques et donc sur les patients concernés par le traitement.

Pour ANDEMBRY, le CHMP du 9 décembre 2024 a conclu au rapport bénéfice risque favorable du garadacimab pour la prévention des crises d'AOH chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans. Le CHMP a considéré que les patients cibles étaient ceux présentant un déficit en inhibiteur de la C1-estérase. Les rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 précisent que les patients ne présentant pas de déficit en inhibiteur de la C1-estérase (patients de type AOH-nC1-INH c'est-à-dire AOH normaux en C1-INH) peuvent ne pas être répondeurs au traitement, selon leur type génétique qui peut être défini par une mutation du facteur XII (AOH-FXII) ou une mutation du plasminogène (AOH-PLG). En cas de mutation de type AOH-PLG et en cas de non réponse au traitement au bout de 3 mois, il est recommandé d'arrêter le traitement.

Pour EKTERLY, le dossier a également été discuté au 1^{er} tour 1 lors du CHMP de décembre 2024. Il a été demandé au demandeur de discuter l'extrapolation des données cliniques disponibles aux patients AOH-nC1-INH.

Au cours du CSP, les discussions ont porté également sur la population cible, les posologies et les délais entre les prises au cours de l'essai, le nombre de crises étudiées par patient et la place de ce nouveau traitement, en cas d'issue positive au CHMP, dans l'arsenal thérapeutique disponible.

Dans un second temps les discussions ont porté sur la possibilité de l'allongement du QT pouvant être associé au sebetralstat, risque révélé à travers les résultats de l'étude dédiée à l'évaluation des effets du médicament à différentes doses sur l'intervalle QT (en dépit de la conclusion du demandeur sur une absence d'effet). Une discussion plus détaillée sur ces résultats et une clarification sur les mesures de sécurité mises en place dans les essais cliniques sont attendues de la part du demandeur. De plus, une demande a été faite sur la nécessité de décrire les précautions et mesures à prendre pour assurer la sécurité des patients traités, notamment en cas de comorbidités pouvant induire un risque d'allongement du QT, d'exposition pharmacocinétique augmentée au sebetralstat ou de prise concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

Au cours du CSP les membres ont questionné le détail des mesures qui seront mises en place dans le RCP pour réduire le risque, notamment en termes de patients pour qui ces mesures seront appliquées et d'interactions avec les médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT

Conclusions du CSP

Question posée :

Votes	
Numéro/type/nom du dossier	Ce dossier n'a pas fait l'objet d'un vote.
Laboratoire(s)	
Direction médicale concernée	
Expert(s)	
Explication des votes	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	
Conclusions	
Dans le traitement de l'angio-œdème héréditaire (AOH) deux nouveaux traitements ont été discutés au cours du CHMP de décembre 2024. Les discussions du CHMP ont été présentées et reprises en groupe.	
Références documentaires	
Présentation PPT faite par la DMM1 – pôle 4	

2- Nom du dossier : Nicorandil et risque d'ulcérations

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

Présentation du dossier

Le nicorandil, indiqué dans le traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angor stable insuffisamment contrôlés ou présentant une contre-indication ou une intolérance aux traitements anti-angineux de première intention (tels que bêtabloquants et/ou antagonistes calciques), est susceptible d'avoir comme effets indésirables, des ulcères à différentes localisations du corps (gastro-intestinales, des muqueuses, oculaires, de la peau,...). En 2015, un courrier aux professionnels de santé avait été diffusé pour leur indiquer l'existence de cet effet indésirable ainsi que la conduite à tenir préconisée qui est l'arrêt du traitement.

Il apparaît que, malgré cette mesure et malgré une diminution des prescriptions, des cas marquants d'ulcères continuent d'être rapportés. Ce sont des cas avec des délais d'apparition différents, des localisations variées, et parfois il apparaît qu'il y a une mauvaise utilisation du nicorandil. En effet, pour certains cas, des traitements concomitants déconseillés ou contre-indiqués sont prescrits (comme des anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] ou des corticoïdes). L'arrêt du traitement est préconisé à l'apparition d'ulcère, or cela n'est pas toujours respecté non plus.

Le CSP a discuté de la place dans la stratégie thérapeutique du nicorandil en prenant en considération les recommandations ESC actualisées en 2024 sur les syndromes coronariens chroniques, ainsi que des mesures pouvant être prises pour réduire le risque d'ulcères. Il a été proposé de solliciter la HAS pour une mise à jour de l'avis de la Commission de la Transparence de novembre 2015 relatif à IKOREL dont le Service Médical Rendu (SMR) est considéré comme important selon le dernier avis¹.

Il est également proposé de re-sensibiliser les professionnels de santé sur ce risque d'ulcérations, sur les interactions médicamenteuses et la conduite à tenir en cas d'apparition d'ulcérations.

Conclusions du CSP

Question posée :

Votes	
Numéro/type/nom du dossier	Ce dossier n'a pas fait l'objet d'un vote.
Laboratoire(s)	
Direction médicale concernée	
Expert(s)	
Explication des votes	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

¹ HAS, Commission de la Transparence : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2572472/fr/ikorel-nicorandil (2015)

Conclusions

Ce dossier a été présenté pour discussion. Le CSP a souligné que la place du nicorandil dans la stratégie thérapeutique est certes limitée, mais qu'il existe une niche de patients qui peuvent bénéficier de ce traitement (notamment les patients coronariens avec un réseau très fragile non revascularisable ou les patients au maximum des possibilités de revascularisation pour eux et chez qui les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques ne sont pas suffisants).

Une re-sensibilisation des professionnels de santé concernant le risque d'ulcération semble nécessaire.

Références documentaires

Présentation PPT faite par la DMM1 – pôle 4

3- Nom du dossier : Point sur les défauts qualité, ruptures de stock et tensions d'approvisionnement

Numéro/type/nom du dossier	Défaut qualité des spécialités Trandolapril Biogaran et Trandolapril Viatris 2 mg et 4 mg gélule. Défaut qualité de Cyanokit poudre pour solution pour perfusion. Rupture attendue des spécialités à base de ciclétanine.
Laboratoire(s)	Biogaran, Serb, Teva, Viatris.
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

Présentation du dossier

Le CSP a été informé des conclusions de l'évaluation des défauts qualité des spécialités Trandolapril Biogaran et Viatris 2 mg et 4 mg gélule, et de Cyanokit poudre pour solution pour perfusion.

Les conduites à tenir pour les patients et les professionnels de santé face aux tensions d'approvisionnement entraînées par ces défauts qualité ont été rappelées. Elles sont publiées sur le site de l'ANSM.

Concernant Cyanokit, la conduite à tenir a été relayée sur les sites de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) et la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU).

Le CSP a été informé d'une menace de rupture des spécialités à base de ciclétanine en 2026. Il a été rappelé que le rapport bénéfice/risque de la spécialité Tenstaten® (ciclétanine) 50mg, gélule avait été revu en 2015. La conclusion de cette révision a été présentée : au vu des données d'efficacité limitées et ne correspondant pas aux standards actuels, l'efficacité avait été considérée probable mais non quantifiable. Une nouvelle étude clinique d'efficacité selon les standards actuels avait été jugée nécessaire. Aucun signal de sécurité n'avait été identifié mais il avait été souligné la nécessité de surveiller les effets cardiaques, en particulier les troubles du rythme. De plus, le RCP avait été renforcé concernant les affections cutanées et hépatiques.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques dans l'indication de l'AMM parmi les diurétiques et les autres classes d'antihypertenseurs.

Au vu de ce qui précède, cette menace de rupture ne semble pas problématique sous réserve, toutefois, de s'assurer que la ciclétanine n'est pas utilisée dans des indications particulières, afin d'anticiper la couverture du besoin dans ces indications le cas échéant.

Conclusions du CSP

Question posée :

Votes	
Numéro/type/nom du dossier	Ce dossier n'a pas fait l'objet d'un vote.
Laboratoire(s)	
Direction médicale concernée	
Expert(s)	
Explication des votes	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	
Conclusions	

Ce dossier a été présenté essentiellement pour information. Le CSP a souligné l'importance d'être informé à l'avance, dans la mesure du possible, des ruptures de stock, afin d'anticiper les mesures correctives potentielles à mettre en place.

Références documentaires

Présentation PPT faite par la DMM1 – pôle 4

4- Nom du dossier : ADENOSINE

Numéro/type/nom du dossier	Adénosine
Laboratoire(s)	Accord
Direction produit concernée	DMM1
Expert(s)	CSP Cardio

Présentation du dossier

LE CSP a été informé des demandes d'abrogations de la spécialité ADENOSINE ACCORD à deux dosages différents : ADENOSINE ACCORD 30mg/10ml solution pour perfusion et ADENOSINE ACCORD 6mg/2ml solution injectable.

Il a été rapporté au CSP que l'ADENOSINE ACCORD 6mg/2ml et l'ADENOSINE ACCORD 30mg/10ml étaient en arrêt de commercialisation depuis le 30/04/2022 et le 31/12/2022 sans aucune remontée d'un quelconque problème par la pharmacovigilance.

ADENOSINE ACCORD 6mg/2ml, solution injectable est indiquée pour la conversion rapide à un rythme sinusal normal des tachycardies paroxystiques par réentrée auriculo-ventriculaires et des tachycardies jonctionnelles auriculo-ventriculaires paroxystiques. L'utilisation d'ADENOSINE ACCORD doit être réservée aux patients présentant une tachycardie par réentrée auriculo-ventriculaire et une tachycardie nodale auriculo-ventriculaire dans laquelle les manœuvres vagales ne produisent pas le résultat escompté.

ADENOSINE ACCORD 30mg/10ml, solution pour perfusion intraveineuse est un vasodilatateur à utiliser conjointement à la scintigraphie myocardique de perfusion à l'aide d'un nucléide radioactif chez les patients qui ne peuvent pas faire assez d'exercice physique ou pour lesquels l'exercice physique n'est pas approprié.

Il a été rapporté au CSP qu'une utilisation hors AMM de l'ADENOSINE était faite notamment dans la mesure de la Fraction du Flux de Réserve (FFR). D'autres spécialités ayant l'AMM dans cette indication peuvent être utilisées.

Il reste encore des spécialités pour l'ADENOSINE, notamment :

- ◆ **ADENOSCAN 30mg/10ml, solution par perfusion – (MITM)**
- ◆ **ADENOSINE HIKMA 6mg/2ml, solution injectable – (MITM)**
- ◆ **ADENOSINE MEDISOL 6mg/2ml, solution injectable – (MITM)**
- ◆ **KRENOSIN 6mg/2ml, solution injectable – (MITM)**

En cas de rupture d'ADENOSCAN 30mg/10ml, il a été demandé au CSP si l'utilisation de 5 flacons d'ADENOSINE 6mg/2ml était possible.

Conclusions du CSP

Question posée :

Votes	
Numéro/type/nom du dossier	Ce dossier n'a pas fait l'objet d'un vote.
Laboratoire(s)	
Direction médicale concernée	
Expert(s)	
Explication des votes	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	
Conclusions	
<p>Ce dossier a été présenté essentiellement pour information.</p> <p>Les membres du CSP ont répondu qu'en cas de rupture d'ADENOSCAN 30mg/10ml, l'utilisation de 5 flacons d'ADENOSINE 6mg/2ml était possible.</p> <p>Aussi, compte tenu de l'existence d'alternatives thérapeutiques, l'abrogation de ADENOSINE ACCORD 30mg/10ml, solution pour perfusion et ADENOSINE ACCORD 6mg/2ml, solution injectable semble acceptable.</p> <p>De plus, une lettre d'information sera envoyée au laboratoire SANOFI pour ADENOSCAN 30mg/10ml, afin de pouvoir augmenter la production du produit pour limiter un potentiel risque de rupture de stock.</p>	
Références documentaires	
Présentation PPT faite par la DMM1 – pôle 4	