

Numero unique de document : GT04201523

Date document : 16/04/2015

Direction : DP2 CARDIO

Pôle : Cardio -Vasculaire

Personne en charge : Lotfi BOUDALI

## Médicaments du système cardiovasculaire et les médicaments indiqués dans la thrombose

### Groupe de travail n° 2

Séance du 16/04/2015 de 14H00 à 17H00 en salle A015

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
ANDREJAK Michel	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DECOENE Christophe	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DRICI Milou-Daniel	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
GIRAL Philippe	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
HATRON Pierre-Yves	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
LE GUENNEC Jean-Yves	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
LIEVRE Michel	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
LILLO-LE LOUET Agnès	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
TRINH-DUC Albert	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BOUDALI Lotfi	<b>Chef de Produits</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DRUET Céline	<b>Directrice Adjointe</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EMMERICH Joseph	<b>Directeur</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EVEN Gwennaëlle	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GOEBEL Françoise	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PALLOT Delphine	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SCHURTZ Camille	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VILLANOVA Solène	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BEN-ARAB-BRINI Fatma	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MULLENS Carine	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ABT-JIJON Francisco	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : mentionner pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication Mentionner Oui non	Liens DPI Mentionner Oui non
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour				
1.2	Adoption du CR n°2				
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	Générique Fluindione		Pour discussion	Non	
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
4.1	RAPIBLOC	GE	Pour discussion	Oui	
4.2	ENTRESTO	GE	Pour discussion	Oui	
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

Déroulement de la séance	
Nom du dossier	ENTRESTO 50 mg comprimé pelliculé ENTRESTO 100 mg comprimé pelliculé ENTRESTO 200 mg comprimé pelliculé (LCZ696 : sacubitril/valsartan)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	Gwennaëlle Even
Horaire de passage	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input type="checkbox"/>

Caractère innovant du dossier	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Nouvelle classe thérapeutique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque</i>	
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Potentiel</i>	

## Références documentaires

Dossier de demande d'AMM

## Présentation de la problématique

Le laboratoire NOVARTIS a déposé une demande d'AMM pour les spécialités ENTRESTO en procédure centralisée.

Le LCZ696 (sacubitril/valsartan) est un sel complexe comprenant deux entités moléculaires le sacubitril et le valsartan. Après administration orale, le LCZ696 se dissocie en valsartan, ARAlI et la pro-drogue sacubitril qui sera métabolisée en inhibiteur de la néprilysine, LBQ657. LCZ696 présente un nouveau mécanisme d'action en inhibant simultanément la néprilysine via le sacubitril et le LBQ657 et le récepteur de type 1 de l'angiotensine II (AT1) via le valsartan.

L'indication revendiquée par le laboratoire est la suivante : " Entresto is indicated for the treatment of heart failure (NYHA class II-IV) in patients with systolic dysfunction. Entresto has been shown to reduce the rate of cardiovascular death and heart failure hospitalisation compared to angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor therapy (see section 5.1)."

<b>Question posée</b>	<p>1. Considérez-vous que le rapport bénéfice/risque du LCZ696 soit favorable dans l'indication thérapeutique revendiquée ?</p> <p>2. Intérêt et place du LCZ696 dans la pratique clinique : besoin thérapeutique non couvert, alternatives, bénéfice clinique et risques attendus dans la population générale (vie réelle).</p>
-----------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Votes

Nombre de votants sur nombre global	3
Nombre d'avis favorables	3
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

## Avis relatif à la question posée

<i>Avis majoritaires</i>	<p>Pour rappel le groupe de travail s'est prononcé en faveur de l'autorisation d'une ATU de cohorte pour le LCZ696 en mars 2015 dans l'indication "Traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche <math>\leq</math> 40 %) symptomatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de classe fonctionnelle NYHA II ayant présenté au moins 2 hospitalisations pour décompensation cardiaque dans l'année documentée par une NT-proBNP <math>\geq</math>300 pg/ml (ou BNP <math>\geq</math>100 pg/ml) ou utilisation de diurétiques IV,</li> <li>- ou de classe fonctionnelle NYHA III-IV, insuffisamment contrôlée par les thérapeutiques non médicamenteuses (chirurgie, resynchronisation cardiaque, ...) ou médicamenteuses bien conduites : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, diurétiques et bêtabloquants.</li> </ul> <p>La posologie de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion ou de l'antagoniste du récepteur de l'angiotensine II devra être à la dose maximale recommandée (patient en classe NYHA II) ou au moins à 50% de la dose recommandée pour les patients en classe NYHA III-IV ou les patients en classe II avec des manifestations limitant l'utilisation de la dose maximale, comme l'hypotension</p>
--------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p><i>orthostatique</i>”.</p> <p>Les experts reconnaissent la qualité de l'étude PARADIGM et considèrent en accord avec l'avis du Rapporteur qu'une AMM pourrait être octroyée aux spécialité ENTRESTO dans le traitement de l'insuffisance cardiaque après que le laboratoire est apportée certaines données complémentaires sur le B/R du produit.</p> <p>Il s'agit en particulier de clairement définir la population cible, en considérant que les patients de l'étude PARADIGM avaient une prise en charge optimisée de leur insuffisance cardiaque et qu'aucun patient naïf aux IEC ou ARA II n'a été inclus dans l'essai. Ce traitement ne doit pas être considéré comme une première ligne dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche à la fois sur le plan de l'efficacité et de la sécurité d'emploi.</p> <p>Une analyse spécifique du bénéfice en terme de morbi-mortalité, ainsi que sur la symptomatologie et la qualité de vie comparant les patients des classes NYHA II vs NYHA III/IV devra être soumise.</p> <p>La question de la sécurité long-terme avec un effet potentiel sur les fonctions cognitives est toujours en discussion et les résultats de l'étude PARAMOUNT devront être analysés avec précision sur cet aspect de sécurité.</p>	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
	Envoi des commentaires européens	Discussion CHMP Mai 2015

<b>Nom du dossier</b>	<b>RAPIBLOC 300 mg, poudre pour solution pour perfusion RAPIBLOC 600 mg, poudre pour solution pour perfusion RAPIBLOC 20 mg/2 ml, solution à diluer injectable (landiolol)</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	Gwennaëlle Even
Horaire de passage	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

<b>Critères de passage</b>	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Nouvelle classe thérapeutique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque</i>	

	Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>
	<i>Potentiel</i>	

## Références documentaires

Dossier de demande d'AMM

## Présentation de la problématique

Le laboratoire AOP Orphan a déposé une demande d'AMM pour les spécialités Rapibloc en procédure décentralisée avec les Pays-Bas comme état membre de référence.

Le landiolol est un bêtabloquant, utilisé par voie parentérale, autorisé au Japon depuis plus de 15 ans.

L'indication revendiquée par le laboratoire est la suivante : "*Rapibloc is indicated for the treatment or prevention of sinus tachycardia or supraventricular tachyarrhythmias peri-operatively (during the induction phase, intra-operatively, and during the weaning phase), or when in the physician's judgment control of the heart rate is required.*"

<b>Question posée</b>	<p>1. Considérez-vous que le rapport bénéfice/risque du landiolol soit favorable dans les indications thérapeutiques revendiquées ?</p> <p>2. Intérêt et place du landiolol dans la pratique clinique : besoin thérapeutique non couvert, alternatives, bénéfice clinique et risques attendus dans la population générale (vie réelle).</p>	
<b>Votes</b>		
	Nombre de votants sur nombre global	3
	Nombre d'avis favorables	0
	Nombre d'avis défavorables	3
	Nombre d'abstention	0
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Le landiolol a bien un effet bêtabloquant à courte durée d'action. Cependant, les experts considèrent que le bénéfice/risque du landiolol dans les indications revendiquées n'est pas complètement démontré à ce jour. Ils soutiennent l'avis négatif émis par l'état membre de référence (NL) et considèrent qu'il y a des objections majeures concernant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les présentations et le risque d'erreur médicamenteuse avec des schémas d'administration différents en fonction des formes pharmaceutiques</li> <li>- la comparabilité des présentations</li> <li>- les données de pharmacocinétique, d'efficacité et la sécurité d'emploi du produit issues essentiellement de résultats dans la population japonaise ne sont pas suffisantes et l'extrapolabilité à la population européenne n'est à ce jour pas démontrée.</li> </ul>	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
	Envoi des commentaires européens	Avril 2015