

Numero unique de document : GT042015011
Date document 29/01/2015
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° 1

Séance du 05/03/2015 de 14H00 à 17H30 en salle A005-A006

| Programme de séance | | |
|---------------------|---|---|
| | Sujets abordés | Action (pour audition, information, adoption ou discussion) |
| 1. | Introduction | |
| 1.1 | Adoption de l'ordre du jour | |
| 2. | Dossiers thématiques | |
| 3. | Dossiers Produits – Substances (National) | |
| 3.1 | LCZ696 (sacubitril/valsartan) - NOVARTIS | Pour discussion (1h30) |
| 3.2 | TENSTATEN et génériques (ciclétanine) - IPSEN PHARMA, BIOGARAN, TEVA, MYLAN | Pour discussion (30 min) |
| 4. | Dossiers Produits – Substances (Europe) | |
| 4.1 | Alirocumab - SANOFI | Pour discussion (1h) |
| 5. | Tour de Table | |
| 5.1 | Retour sur les dossiers discutés aux CHMP de janvier et février | |

Dossier 3.1

| | | |
|--|---|-------------------------------------|
| | Nom du dossier | LCZ696 (sacubitril/valsartan) |
| | Dossier thématique | <input type="checkbox"/> |
| | Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/> |
| | Dossiers Produits – Substances (Europe) | <input type="checkbox"/> |

Présentation de la problématique

Le laboratoire Novartis a déposé une demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) pour les spécialités LCZ696 50 mg, 100 mg et 200 mg comprimés pelliculés.

L'indication revendiquée pour l'ATUc est :

« Traitement des patients adultes souffrant d'insuffisance cardiaque systolique (classe NYHA II-IV) et ayant présenté au moins 2 hospitalisations dans l'année malgré un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de

conversion ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, un diurétique et un bêtabloquant bien conduit ».

Une demande d'AMM en procédure centralisée a également été déposée.

LCZ696 (sacubitril/valsartan) est un sel complexe comprenant deux entités moléculaires le sacubitril et le valsartan. Après administration orale, le LCZ 696 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.

Questions posées

1. Le groupe de travail considère-t-il que le rapport bénéfice/risque est positif pour le LZC696 dans l'indication demandée pour l'ATU de cohorte.

2. En cas d'avis positif, le groupe de travail juge-t-il nécessaire d'apporter des modifications :

- aux RCP, notice, étiquetage proposés ?

- au Protocole d'Utilisation Thérapeutique : fiche de demande d'accès au traitement, fiche de suivi ...

Dossier 3.2

| | Nom du dossier | TENSTATEN et génériques (ciclétanine) |
|--|---|---------------------------------------|
| | Dossier thématique | <input type="checkbox"/> |
| | Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/> |
| | Dossiers Produits – Substances (Europe) | <input type="checkbox"/> |

Présentation de la problématique

TENSTATEN est un diurétique apparenté sur le plan pharmacologique aux diurétiques thiazidiques.

Il est indiqué dans le **traitement de l'hypertension artérielle**.

Cette substance active fait l'objet d'une révision de son rapport bénéfice/risque dans le cadre du programme systématique de réévaluation des anciennes AMM. L'ANSM a engagé, avec un objectif de protection de la santé publique, un programme de révision/réévaluation de la balance bénéfices/risques des médicaments dont les AMM ont été octroyées selon une procédure nationale jusqu'en 2005, en tenant compte à la fois de l'évolution des connaissances concernant leurs bénéfices et leurs risques, mais aussi des progrès de la thérapeutique.

L'objectif de ce programme est d'évaluer la nécessité de modifier les conditions réglementaires d'utilisation de ces produits afin de les adapter aux derniers développements des connaissances médicales et scientifiques voire de retirer ou suspendre les AMM des médicaments dont le rapport bénéfice/risque est désormais défavorable compte tenu des connaissances acquises au moment de la révision.

Question posée

Compte tenu des données d'efficacité et de sécurité de la révision B/R considérez-vous que le rapport bénéfice/risque de Tenstaten est favorable dans l'indication autorisée ?

Dossier 4.1

| | |
|---|-------------------------------------|
| Nom du dossier | Alirocumab - SANOFI |
| Dossier thématique | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (Europe) | <input checked="" type="checkbox"/> |

Présentation de la problématique

PRALUENT (alirocumab) est la 2^{nde} immunoglobuline (Ig) G2 monoclonale entièrement humaine appartenant à la nouvelle classe pharmacologique des anti-PCSK9 déposée dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché, après l'évolocumab, en fin d'année dernière.

Pour rappel, la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) joue un rôle important dans le recyclage et la régulation du récepteur des LDL (LDLR), en entraînant une augmentation des taux circulant de LDL-cholestérol. L'inhibition de la PCSK9 par l'évolocumab entraîne donc l'augmentation de l'expression des LDLR et donc la diminution des concentrations de LDL-cholestérol.

Ainsi, cibler la PCSK9 peut représenter une nouvelle approche thérapeutique pour le traitement de l'hypercholestérolémie.

Les indications thérapeutiques revendiquées sont :

“Praluent is indicated, as adjunct therapy to diet, for long-term use in adult patients with primary hypercholesterolaemia (non-familial and heterozygous familial) or mixed dyslipidaemia to reduce low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C).

Praluent also decreases other atherogenic lipid parameters, such as total cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), triglycerides (TG), and lipoprotein (a) [Lp(a)]. Praluent also increases high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C).

Praluent is indicated in combination with a statin (HMG-CoA reductase inhibitor), with or without other lipid-modifying therapy (LMT), in patients not appropriately controlled with a statin.

Praluent is indicated as monotherapy, or as add-on to other non-statin LMT, in patients who cannot tolerate statins.

The effect of Praluent on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined.”

| | |
|----------------|---|
| Question posée | Compte tenu des données d'efficacité et de sécurité, considérez-vous que le rapport bénéfice/risque de l'alirocumab est favorable dans les indications revendiquées ? |
|----------------|---|

Dossier 5.1

| | |
|---|-------------------------------------|
| Dossier thématique | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (Europe) | <input checked="" type="checkbox"/> |

Présentation de la problématique

Retour sur les dossiers discutés aux CHMP de janvier et février 2015 :

- Kengrexal (cangrelor) – The Medicines Company
- Lixiana (edoxaban) – Daiichi-Sankyo
- Evolocumab – Amgen
- Mysimba (naltrexone/bupropion) - Orexigen Therapeutics
- Saxenda (liraglutide) – Novo Nordisk