

Numero unique de document : GT42016033

Date document : 23/06/2016

Direction : DP2 CARDIO

Pôle : Cardiovasculaire

Personne en charge : Gwennaëlle EVEN

THERAPIE ET RISQUES CARDIOVASCULAIRES

Groupe de Travail n°3 du 23/06/2016

Séance du de 14H00 à 17H00 en salle 3

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"/>	
CLERE Nicolas	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DECOENE Christophe	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DRICI Milou-Daniel	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DURANDY Yves	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
GIRAL Philippe	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
TRINH-DUC Albert	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Par téléphone
VOITURET Nicolas	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
RACE Jean Michel	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DRUET Céline	Directrice Adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EVEN Gwennaëlle	Chef de Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ABANE Mouna	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BEHANZIN Eliane	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DARMON Valérie	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
GOEBEL Françoise	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
HAY Bénédicte	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PALLOT Delphine	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
SCHURTZ Camille	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VILLANOVA Solène	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LUDWIG Lisa	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
NISHIKAWA Tiffany	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
CRPV		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Par téléphone

Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
2.	Dossiers thématiques	
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	Argatroban	Pour avis
3.2	Fraxiparine	Pour avis
3.3	Fludrocortisone (Extension d'indication)	Pour avis
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
5.	Tour de Table	Retour sur les dossiers européens

Déroulement de la séance

	Argatroban
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	MA

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
n/a					Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <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 checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires

Présentation de la problématique

L'argatroban est un inhibiteur direct, sélectif et réversible de la thrombine indiqué dans l'anticoagulation des adultes ayant une TIH de type II. La dose initiale est de 2µg/kg/min et doit être ajustée en fonction du TCA, de façon à obtenir un TCA cible de 1,5 à 3 fois la valeur initiale. Des cas de surdosage avec nécessité de diminuer fortement la dose ont été rapportés au Comité Technique de Pharmacovigilance. Une revue de données en lien avec ce risque de surdosage a été demandée au titulaire d'AMM.

Question posée		
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		5
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		5
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Avis défavorable à la réévaluation des recommandations posologiques de l'AMM : les données disponibles ne sont pas jugées suffisamment robustes.	
<i>Avis minoritaires</i>	aucun	
Proposition d'action :	Par ANSM	Échéance
	Pas de mesure nécessaire. Clôture du dossier	

Dossier	
	FRAXIPARINE
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	CS

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 type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires
1 méta-analyse

Présentation de la problématique
<p>Le laboratoire Aspen dépose une extension d'indication visant à ajouter l'indication suivante : prophylaxie des évènements thromboemboliques chez les patients immobilisés pour affections médicales aiguës.</p> <p>Cette demande d'extension d'indication repose sur une méta-analyse incluant 10 essais cliniques issus de la littérature scientifique : 6 essais contre substance active et 4 essais contrôlés par placebo. Cette méta-analyse a plusieurs limites :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La population incluse dans les essais retenus dans l'analyse ne correspond pas à la population visée par l'indication revendiquée.

- La posologie employée dans les études retenues est soit plus basse, soit plus élevée que la dose recommandée. Seule une étude contre placebo a utilisé la bonne posologie.
 - La durée de traitement dans les études ne correspond pas à la durée préconisée dans les recommandations internationales : 10 jours de traitement par HBPM.
- Malgré toutes ces limites, les résultats sont de portée assez limitée, puisque le bénéfice net est de 3% par rapport au placebo. Par conséquent, le rapport bénéfice risque est considéré défavorable dans l'indication revendiquée.

Question posée	Pensez-vous que le rapport bénéfice/ risque de la Fraxiparine soit positif dans cette indication ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		5
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		3
Nombre d'abstention		2
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Avis défavorable à l'octroi d'une AMM sur la base de cette méta-analyse. Les données cliniques sont insuffisantes.	
<i>Avis minoritaires</i>	Il peut avoir un essai classe des HBPM dans cette indication.	
Proposition d'action :	Par ANSM	Échéance
	Notification d'un avis défavorable pour cette extension d'indication	Juillet 2016

Dossier	
	FLUCORTAC
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	LL/GE

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
n/a					Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <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 checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input checked="" type="checkbox"/>

Références documentaires
 Dossier comprenant 12 études réalisées entre 1975 et 2007 dont 4 essais randomisés contrôlés en double aveugle, 2

études observationnelles et 6 essais en ouvert.

Présentation de la problématique

En 2014, ANSM a réévalué l'ensemble des spécialités utilisées dans le traitement de l'hypotension orthostatique (HTO). Dans ce contexte, une demande d'extension d'indication thérapeutique de la fludrocortisone a déposée sur la base légale d'un usage médical bien établi dans le traitement de l'hypotension orthostatique neurogène en cas d'échec et en complément des mesures non médicamenteuses.

Les études soumises mettent en évidence une augmentation de la pression artérielle notamment systolique ainsi qu'une diminution de la chute tensionnelle lors du passage en position debout. Cependant, le niveau de preuve est considéré comme étant faible car ces études sont anciennes et portent sur des effectifs restreints. Le profil de tolérance est similaire à celui décrit dans le RCP du produit.

Les sociétés savantes nationales et internationales recommandent l'instauration de la fludrocortisone en monothérapie après l'utilisation de moyens non pharmacologiques. La fludrocortisone est utilisée en pratique courante dans cette indication. Il s'agit d'un médicament qui augmente la volémie des patients. Le niveau de preuve n'est pas optimal mais supérieur à celui d'autres anti-hypotenseurs pour lesquels la balance B/R a été estimée négative. L'étude randomisée contrôlée la plus récente (Schoffer, 2007) portant sur 13 patients en cross-over est en faveur d'une tendance bénéfique de la fludrocortisone sur la pression artérielle et la qualité de vie des patients.

Une étude randomisée contrôlée robuste sur un effectif plus large serait souhaitable pour confirmer cette tendance en faveur d'un bénéfice de la fludrocortisone dans la prise en charge pharmacologique de l'hypotension orthostatique d'origine neurogène.

Question posée	L'avis du groupe est sollicité sur le rapport bénéfice/risque du Flucortac dans cette indication ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		5
Nombre d'avis favorables		5
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La balance bénéfice/risque semble favorable au vu des données cliniques disponibles. Cependant, le groupe de travail demande qu'une étude complémentaire soit conduite pour sous-tendre et valider cet effet, avec un protocole d'étude qui devra être validé par le groupe.	
<i>Avis minoritaires</i>	aucun	
Proposition d'action :	Par ANSM	Échéance
	Extension d'indication avec demande d'un essai clinique complémentaire	