

Numero unique de document : GT04201453

Date document :

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° 5

Séance du 11/09/2014 de 14H00 à 17H00 en salle A012

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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>	
AOUIFI Abdellah	Expert	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DOGUET Fabien	Expert	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HERLEM Emmanuelle	CRPV Reims	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
JAYLE Christophe	Expert	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
KRABANSKY François	Interne CRPV Reims	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
OBADIA Jean-François	Expert	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
OMNES Laurence	Expert	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VOLA Marco	Expert	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ABANE Mouna	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
BOUDALI Lotfi	Chef de Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DRUET Céline	Directrice Adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EMMERICH Joseph	Directeur	<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"/>	
LAURENT Anne	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MOKRANE Yasmine	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PASCO Muriel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
PEREL Clémence	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SCHURTZ Camille	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
LABBE Dominique	Directrice Adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
MANCEL Françoise	Référente ATU	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BEN-ARAB-BRINI Fatma	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

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
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption		
1.2	Adoption du CR de GT CARDIO N° 4				
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Les solutions de cardioplégie	CD	Pour discussion	non	
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	CUSTODIOL ATUc	CD	Pour discussion	non	non
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
	n/a				
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance	
Nom du dossier	Les solutés de cardioplégie
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	Celine Druet / Evalueur ANSM
Horaire de passage	14h00-15h00

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 type="checkbox"/>

Références documentaires
n/a

Présentation de la problématique
La cardioplégie est une technique qui vise à arrêter l'activité cardiaque tout en assurant une protection myocardique optimale lors des interventions de chirurgies cardiaques ou thoraciques.
Les solutés de cardioplégie utilisés en France sont autorisés selon différents statuts réglementaires (AMM, Produit

thérapeutique annexe, Préparations hospitalières, Selon la formule ...).

L'ANSM souhaite faire évoluer ces différents statuts vers l'AMM en tant que médicament indiqué dans la cardioplégie.

L'organisation de ce groupe de travail portant sur les solutés de cardioplégie a pour objectif d'établir un état des lieux des pratiques cliniques en France.

Questions posées	<ol style="list-style-type: none">1. Quels sont actuellement les solutés de cardioplégie utilisés en pratique clinique ?2. Quelles sont les raisons (bénéfice/risque) qui ont orienté ces choix ?3. Quels sont les avantages et les inconvénients des cardioplégies cristalloïdes versus les cardioplégies sanguines ?4. Existe-t-il des particularités à prendre en compte pour les chirurgies pédiatriques ?
Votes	
Nombre de votants sur nombre global	
Nombre d'avis favorables	Unanimité
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	
Avis relatif aux questions posées	
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Au cours de ce groupe de travail, les discussions sur le thème de la cardioplégie ont eu lieu à la fois avec les membres du groupe de travail Médicaments du système cardiovasculaire et les médicaments indiqués dans la thrombose et un panel multidisciplinaire d'experts externes spécialisés dans le domaine de la chirurgie cardiaque.</p> <p>1.2.3. Le choix de la solution de cardioplégie utilisée au cours d'une chirurgie cardiaque dépend de deux principaux facteurs : le type de chirurgie pratiquée (et plus particulièrement le temps de clampage) ainsi que les pratiques du centre et les protocoles locaux en place. Les pratiques sont variables d'un service de chirurgie cardiaque à l'autre. Entrent également en compte, le coût et la disponibilité des solutions dans les choix qui sont effectués.</p> <p>Concernant les cardioplégies sanguines, les solutions (mélange notamment de sodium, potassium, tampon ...) sont réalisées par les perfusionnistes au bloc opératoire et sont variables en fonction des hôpitaux. Il s'agit actuellement des cardioplégies les plus utilisées. Elles présentent comme avantages s'être physiologiques, d'apporter de l'oxygène, d'avoir un effet tampon et une température haute, mais posent des problèmes de contrôle et de répétition des perfusions.</p> <p>Pour les cardioplégies cristalloïdes, le choix de la solution dépend du temps de clampage. En effet, pour les chirurgies courtes, le PLEGISOL peut être utilisé alors que le CUSTODIOL sera privilégié pour les chirurgies longues (mini-invasives, chirurgie mitrale...) son action étant maintenue jusqu'à 3 heures. Les cardioplégies cristalloïdes sont simples d'utilisation, permettent une clarté du champ opératoire et ont une Rhéologie favorable pour atteindre des zones distales à des obstructions coronariennes serrées. Cependant, elles n'apportent pas d'oxygène et présentent un risque d'hémodilution.</p> <p>Au cours des dernières années, une augmentation de l'utilisation du CUSTODIOL dans les centres de chirurgie cardiaque français est observée car il apporte un « confort » opératoire ne nécessitant pas de reperfusion.</p>

	4. Les chirurgies pédiatriques sont des interventions complexes qui se rapprochent des chirurgies adultes longues pour les temps de clamage. Les cardioplégies se font au sang ou en répétant des injections de solutions de St Thomas mais le CUSTODIOL est de plus en plus utilisé pour ces patients et constitue une alternative indispensable.	
<i>Avis minoritaires</i>	n/a	
Proposition d'action :	Par	Échéance
	L'ANSM maintient sa volonté d'encadrer le statut réglementaire de toutes les solutions cristalloïdes utilisées en cardioplégie et de les faire évoluer vers l'AMM.	2015

Nom du dossier	CUSTODIOL solution
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	Celine Druet / Evalueur ANSM
Horaire de passage	15h00-16h00

	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 type="checkbox"/>

Références documentaires

Le laboratoire à l'appui de sa demande a fourni un dossier bibliographique sur la base du dossier d'AMM allemand avec une mise à jour de la partie clinique du dossier.

Présentation de la problématique

Le laboratoire EUSA Pharma a déposé, en concertation avec l'ANSM, une demande d'ATU de cohorte (ATUc) pour la spécialité CUSTODIOL solution dans l'indication :

« **Protection myocardique au cours des interventions de chirurgie cardiaque** ».

Actuellement, cette spécialité est autorisée en France en tant que Produit Thérapeutique Annexe (PTA) dans l'indication : « **Solution de rinçage et de conservation hypothermique pour la préservation d'organes (cœur, rein, foie, pancréas)** ».

En Europe, la solution CUSTODIOL a été enregistrée en tant que médicament, notamment :

- en Allemagne depuis novembre 2001 dans l'indication : *cardioplégie et également de solution de rinçage et de conservation hypothermique pour la préservation d'organes (cœur, rein, foie, pancréas)*.
- aux Pays-Bas depuis novembre 1989 dans l'indication : *cardioplégie en chirurgie à cœur ouvert*.
- en Belgique depuis janvier 1996 dans l'indication : *cardioplégie et également de solution de conservation d'organes*.

La demande d'ATUc sera suivie, au cours de l'année 2015, d'une demande d'AMM en procédure de reconnaissance mutuelle avec l'Allemagne comme Etat membre de référence.

Questions posées 1. Les données cliniques d'efficacité et de sécurité sont-elles suffisantes pour octroyer

	<p>une ATU de cohorte, dans l'attente de l'évaluation du dossier d'AMM ?</p> <p>2. L'indication proposée ainsi que le RCP sont-ils acceptables et reflètent-ils la pratique clinique actuelle chez l'adulte et chez l'enfant ?</p> <p>3. Le suivi proposé dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique est-il acceptable : encadrement, fiche de suivi ...</p> <p>4. Peut-on autoriser des stocks de CUSTODIOL avec une régularisation à postériori de la demande d'ATUc (situation d'urgence à définir) ?</p>
Votes	
Nombre de votants sur nombre global	
Nombre d'avis favorables	Unanimité
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	
Avis relatif aux questions posées	
<i>Avis majoritaires</i>	<p>1. Les données d'efficacité et de sécurité disponibles pour la solution CUSTODIOL dans l'indication cardioplégie démontrent un rapport bénéfique/risque favorable dans des conditions d'utilisation clairement définies (durée de clampage, temps de perfusion, posologie, conditions d'utilisation) qui devront apparaître dans le RCP et la notice. De plus, ces données sont supportées par l'utilisation actuelle dans la chirurgie cardiaque adulte et pédiatrique.</p> <p>CUSTODIOL est une option thérapeutique indispensable pour la cardioplégie, il répond à des besoins différents par rapport à PLEGISOL ou aux cardioplégies au sang.</p> <p>2. L'indication revendiquée reflète la pratique clinique, il est cependant proposé une modification du libellé pour ajouter le terme de cardioplégie, l'indication devient : « <i>Cardioplégie et protection myocardique au cours des interventions de chirurgie cardiaque dont le temps de clampage est supérieur à 90 minutes</i> ».</p> <p>Des précisions sont apportées à la rubrique 4.2 Posologie et méthodes d'administration ainsi qu'à la rubrique 4.8 Effets indésirables qui est complétée.</p> <p>3. Des modifications du protocole d'utilisation thérapeutique en particulier de la feuille de suivi pour le recueil plus précis des données post-opératoire.</p> <p>4. Il n'est pas jugé opportun d'autoriser une régularisation à postériori des demandes d'ATU. Pour répondre aux situations d'urgence, les pharmacies à usage intérieur seront autorisées à constituer des stocks de CUSTODIOL et il appartiendra au laboratoire de mettre en place un système permettant l'inclusion 24h/24 dans l'ATUc via le téléphone ou le mail.</p>
<i>Avis minoritaires</i>	n/a
Proposition d'action :	Par
	Passage en Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé
	Échéance
	Octobre 2014