

Numero unique de document : GT04201423

Date document : 09/04/2014

Direction : DP2 CARDIO

Pôle : Cardio-Vasculaire

Personne en charge : Lotfi BOUDALI

Groupe de Travail CARDIO-VASC (Médicaments du système cardiovasculaire et les médicaments indiqués dans la thrombose) N°2

Séance du 06/03/2014 de 14h 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"/>	
DECOENE Christophe	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DRICI Milou-Daniel	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LIEVRE Michel	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>	
ABANE Mouna	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BOUDALI Lotfi	Chef de Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DEMOLIS Jean-Louis	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
DRUET Céline	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
HAY Bénédicte	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
JADEAU Christelle	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
MOKRANE Yasmine	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
PALLOT Delphine	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Laure TIQUET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		Pour adoption		
1.2	Adoption du CR GT CARDIO VASC				

	N°1				
2.	Dossiers thématiques				
2.1					
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1					
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1	ZONTIVITY (vorapaxar)	GE	Pour discussion	Oui	Oui
4.2	HEMAXIV (cangrelor)	GE	Pour discussion	Oui	Non
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Nom du dossier	ZONTIVITY (vorapaxar) 2.08 mg comprimé pelliculé
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL 44154	
Nom de l'évaluateur : Gwennaëlle Even	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
EMMERICH Joseph		Investigateur essais clinique	1	01/01/2008 au 30/12/2011	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 checked="" 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"/>
LIEVRE Michel		Formation généraliste Rémunération institution	1	11/04/13	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 checked="" 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 type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input checked="" type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

Références documentaires

Dossier déposé par le laboratoire

Présentation de la problématique

Le laboratoire MSD dépose une demande d'AMM en procédure centralisée pour le vorapaxar.

Le vorapaxar est un nouvel agent antiagrégant plaquettaire et le premier représentant de la classe des antagonistes sélectifs du récepteur activé de la protéase 1 (PAR-1).

L'indication revendiquée est la suivante :

“Zontivity is indicated for the reduction of atherothrombotic events in patients with a history of myocardial infarction (MI). Zontivity has been shown to reduce the rate of a combined endpoint of cardiovascular death, MI, stroke, and urgent coronary revascularization (UCR)”.

Les données cliniques comprennent deux études de phase III « TRACER » et « TRA 2°P - TIMI 50 »

Question posée	Le rapport bénéfice/risque du vorapaxar est-il favorable dans l'indication revendiquée ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		6
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		6
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Le groupe de travail considère que l'arrêt prématuré de l'essai TRACER et l'exclusion d'une partie de la population de l'essai TRA 2°P - TIMI 50 par le comité de surveillance indépendant en raison d'une augmentation des hémorragies intracrâniennes dans le groupe vorapaxar comparativement au groupe placebo est un élément majeur à prendre en compte dans l'évaluation du risque de ce médicament.</p> <p>Le groupe de travail considère que compte tenu de l'arrêt prématuré de l'essai TRACER et des résultats négatifs de cette étude pour le vorapaxar comparativement au placebo sur un critère primaire composite (mortalité CV, infarctus du myocarde, AVC, hospitalisation pour ischémie et revascularisation en urgence), les patients avec NSTEMI (population de l'essai) doivent être exclus de l'indication revendiquée.</p> <p>Concernant les résultats de l'étude TRA 2°P - TIMI 50, même si les résultats sur la population globale de l'essai sont favorables au vorapaxar et en accord avec les résultats pour le sous-groupe retenu pour l'indication, à savoir les patients avec infarctus du myocarde sans antécédent d'AVC ou d'AIT, le groupe de travail considère que certains points doivent être discutés par le laboratoire.</p> <p>La France, en complément des questions des Rapporteurs a demandé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une analyse d'impact de l'arrêt prématuré de l'essai TRACER sur la validité des données cliniques de l'essai TRA 2°P - TIMI 50, - les données relatives à la prise en charge des patients avec syndrome coronaire aigu, - une analyse comparative du sous-groupe au regard du statut tensionnel, - des données complémentaires relatives aux traitements anti-thrombotiques concomitants, 	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par DP CARDIO	Échéance Avril 2014
	Envoi de l'avis FR négatif à ce stade sur la demande d'AMM du vorapaxar au niveau européen, discussion CHMP avril 2014	

Question posée	Intérêt et place du vorapaxar dans la pratique clinique : besoin thérapeutique non couvert, alternatives, bénéfice clinique et risques attendus dans la population
-----------------------	--

générale (vie réelle).	
Votes	
Nombre de votants sur nombre global	6
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	6
Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Le groupe de travail considère que compte tenu de la longue demi-vie du vorapaxar (180h), le laboratoire doit proposer des recommandations sur les conduites à tenir lors d'interventions chirurgicales programmées ou urgentes à risque élevé de saignements. Les données soumises sont insuffisantes et aucune recommandation n'est proposée.</p> <p>Il est également demandé au laboratoire de soumettre une revue de sécurité de toutes les interventions urgentes survenues au cours des essais cliniques.</p> <p>Le groupe de travail soulève la problématique de la transposition des résultats de ces essais à la pratique clinique actuelle. Les patients étaient dans la grande majorité traités par de l'aspirine, le vorapaxar étant administré en add-on du traitement standard. Certains patients recevaient également du clopidogrel, un nombre limité du prasugrel et aucun du ticagrelor.</p> <p>En France, la majorité des patients sous bithérapie antiagrégante sont traités par aspirine + ticagrelor ou aspirine + prasugrel. Les données cliniques du vorapaxar ne permettent pas d'établir le profil d'efficacité et de sécurité de ce médicament dans ce contexte. Il s'agit d'une insuffisance majeure de cette demande d'AMM.</p> <p>Une recommandation dans le RCP de non-utilisation avec le ticagrelor et le prasugrel, pourrait ne pas être suffisante pour encadrer les risques d'une co-prescription avec ces agents antiplaquettaires.</p>
<i>Avis minoritaires</i>	
Proposition d'action :	Par DP CARDIO Échéance Avril 2014
	Envoi de l'avis FR négatif sur la demande d'AMM du vorapaxar au niveau européen, discussion CHMP avril 2014

Nom du dossier	HEMAXIV (cangrelor) 50 mg concentré de poudre pour solution à des fins d'injection ou de perfusion
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL 44160	
Nom de l'évaluateur : Gwennaëlle Even	

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
			1		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

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

Références documentaires

Dossier déposé par le laboratoire

Présentation de la problématique

Le laboratoire The Medicines Company dépose une demande d'AMM en procédure centralisée pour un nouveau traitement antiagrégant plaquettaire, le cangrelor.

Le cangrelor est un inhibiteur des récepteurs P2Y12 plaquettaire, actif par voie intraveineuse.

Les indications revendiquées sont les suivantes :

"Percutaneous coronary intervention (PCI)

Hemaxiv is a P2Y12 platelet inhibitor indicated for the reduction of thrombotic cardiovascular events (including stent thrombosis) in adult patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention (PCI).

During the pre-operative period when oral P2Y12 therapy is interrupted due to surgery ('Bridging')

Hemaxiv is also indicated to maintain P2Y12 inhibition in adult patients with acute coronary syndromes or in patients with stents who are at increased risk for thrombotic events (such as stent thrombosis) when oral P2Y12 therapy is interrupted due to surgery ('Bridging').

Le programme clinique CHAMPION regroupe 3 études : CHAMPION-PCI, CHAMPION-PLATFORM et PHOENIX. Une 4eme étude a également été conduite pour la seconde indication (étude BRIDGE)

Question posée	Le rapport bénéfice/risque du cangrelor est-il favorable dans les 2 indications revendiquées ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		Unanimité
Nombre d'abstention		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	<p><u>Indication intervention coronaire percutanée :</u> Les études cliniques CHAMPION-PCI et CHAMPION-PLATFORM ayant été arrêtées prématurément pour futilité, elles sont considérées comme supportives de cette demande d'AMM. En dépit des résultats statistiquement significatifs de l'étude CHAMPION-PHOENIX sur le critère primaire composite (mortalité toutes causes, infarctus du myocarde (IDM), revascularisation en urgence et thrombose de stent) en faveur du cangrelor, le groupe de travail que le B/R ne peut être regardé à ce stade comme favorable pour les raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pertinence et validité du critère primaire composite, - biais en faveur de cangrelor lié à la définition de l'IDM retenue dans 	

	<p>l'essai CHAMPION PHOENIX,</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de bénéfice en termes de mortalité à J2 et J30, - biais en défaveur du comparateur lié au délai d'administration, <p><u>Indication relais d'un traitement antiagrégant par voie orale :</u> Le groupe de travail considère de façon unanime que l'étude de phase II « Bridge » n'est pas suffisante pour démontrer un B/R favorable dans l'indication revendiquée.</p>
<i>Avis minoritaires</i>	
Proposition d'action :	Par DP CARDIO Échéance Avril 2014
	Envoi de l'avis FR négatif sur la demande d'AMM du cangrelor au niveau européen, discussion CHMP avril 2014

Question posée	Intérêt et place du cangrelor dans la pratique clinique : besoin thérapeutique non couvert, alternatives, bénéfice clinique et risques attendus dans la population générale (vie réelle).	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	6
	Nombre d'avis favorables	0
	Nombre d'avis défavorables	6
	Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	<p>Le développement d'un antiagrégant plaquettaire par voie injectable est un concept intéressant qui pourrait trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique notamment grâce à sa rapidité d'action et à sa courte demi-vie.</p> <p>Une cible pour ce type de médicament pourrait être notamment les patients ne pouvant avaler (inconscients, intubés, etc.) ou avec une sonde gastrique. Cependant, le cangrelor n'a été étudié que comparativement au clopidogrel. Or les traitements les plus utilisés actuellement, notamment en France, chez les patients bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée (dans un contexte d'un SCA) sont le ticagrelor et le prasugrel. Aucune comparaison indirecte ne pouvant être effectué, le manque de données d'efficacité et sécurité du cangrelor comparativement au ticagrelor et au prasugrel est un point bloquant majeur du dossier.</p>	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par DP CARDIO Échéance Avril 2014	
	Envoi de l'avis FR négatif sur la demande d'AMM du cangrelor au niveau européen, discussion CHMP avril 2014	