

Numero unique de document : GT42016023

Date document : 30/03/2016

Direction : DP2 CARDIO

Pôle : Cardiovasculaire

Personne en charge : Jean-Michel Race

## ThERAPIE ET RISQUES CARDIOVASCULAIRES

### Groupe de Travail n°2 du 31/03/2016

Séance du de 14H00 à 17H00 en salle 1

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"/>	Par téléphone
CLERE Nicolas	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Par téléphone
DECOENE Christophe	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Par téléphone
DRICI Milou-Daniel	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DURANDY Yves	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GIRAL Philippe	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
TRINH-DUC Albert	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VOITURET Nicolas	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
RACE Jean Michel	<b>Directeur</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DRUET Céline	<b>Directrice Adjointe</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EVEN Gwennaëlle	<b>Chef de Produits</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ABANE Mouna	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DARMON Valérie	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
GOEBEL Françoise	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
LUDWIG Lisa	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

### Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	30 min
1.2	Adoption règlement intérieur	

<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	Plan d'action Antithrombotiques	Pour information (45 min)
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>	
4.1	Enoxaparine (Arbitrage)	Pour discussion (1h30)
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>	

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	<b>Enoxaparine</b>
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	MA/ 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
N/A					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 checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input checked="" type="checkbox"/>

### Références documentaires

Dossier d'arbitrage de l'énoxaparine

### Présentation de la problématique

Une harmonisation de l'information produit des énoxaparines (RCP/Étiquetage/Notice) a été décidée par les États membres européens suite au dépôt de demandes d'autorisation de mise sur le marché de biosimilaires de l'énoxaparine. Ainsi, un arbitrage selon l'article 30 directive 2001-83 permettant cette harmonisation a été déclenché.

Dans ce cadre, plusieurs points de discordance avec les autres États membres sont à évaluer :

- La dénomination du produit. En effet, une partie des États membres expriment l'énoxaparine en UI, les autres l'expriment en mg. A l'issue de cet arbitrage, la dénomination du produit doit être harmonisée au sein de tous les pays.
- Le libellé des indications à retenir
- L'utilisation chez les patients avec insuffisance rénale
- Les modalités de suivi des plaquettes
- L'utilisation en cas d'antécédent de TIH

<b>Question posée 1</b>	Est-il acceptable d'exprimer l'énoxaparine en mg ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		7
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	L'avis du groupe de travail est que bien qu'en pratique clinique, l'énoxaparine est généralement exprimée en mg, il est préférable de maintenir la dénomination en UI pour limiter les erreurs médicamenteuses et maintenir de la cohérence avec les autres HBPM. Le groupe n'est pas en faveur d'un double étiquetage UI (mg) mais plutôt pour une table de correspondance de ces deux unités dans la section 4.2.	
<i>Avis minoritaires</i>	aucun	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par ANSM</b>	<b>Échéance</b>
	En tant que rapporteur, la France défend la dénomination en unités internationales.	CHMP avril 2016

<b>Question posée 2</b>	Faut-il maintenir l'indication de l'énoxaparine dans le traitement de la thrombose veineuse profonde avec ou sans embolie pulmonaire comme c'est le cas dans plusieurs EM ou la restreindre à la TVP ? Quelle est la posologie à retenir pour cette indication ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		7
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	L'avis du groupe de travail est que thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire est un continuum, partageant les mêmes facteurs de risque. Il est donc logique de laisser l'indication telle qu'elle est. Se pose également la question de la posologie utilisée. En effet, en France seule la posologie avec deux prises (100 UI/kg bid) par jour est validée, alors qu'une seule prise par jour (150 UI/kg qd) est autorisée dans certains EM. Les études fournies ne permettent pas de montrer l'efficacité d'une seule prise de 150 UI/kg par jour. De plus, dans le développement des anticoagulants directs ayant cette indication (edoxaban et rivaroxaban), la posologie à 100 UI/kg bid a été retenue en initiation de traitement.	
<i>Avis minoritaires</i>	aucun	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par ANSM</b>	<b>Échéance</b>
	En tant que rapporteur, la France défend l'indication TVP avec ou sans EP, ainsi que la posologie en 2 prises par jour.	CHMP avril 2016

<b>Question posée 3</b>	Est-il acceptable de lever la contre-indication chez les patients avec insuffisance rénale sévère?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		7

Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>		L'avis du groupe de travail est que les données disponibles ne permettent pas de lever la contre-indication dans cette population. En effet, dans l'étude Extrat CT, dans le sous-groupe avec insuffisance rénale sévère pour lequel la posologie est divisée par 2, le bénéfice n'est pas amélioré alors que les saignements sont doublés. Tous les guidelines recommandant une diminution de posologie se basent sur cette seule étude. Par conséquent, avant de lever cette contre-indication, il faut demander des données supplémentaires justifiant un bénéfice-risque positif dans cette population. A noter que dans les autres états membres, l'enoxaparine est utilisée à demi-dose chez les patients avec insuffisance rénale sévère.
<i>Avis minoritaires</i>		aucun
<b>Proposition d'action :</b>		<b>Par ANSM</b>
		<b>Échéance</b>
		CHMP avril 2016
<b>Proposition d'action :</b>		En tant que rapporteur, la France va demander des données cliniques et pharmacocinétiques complémentaires.
<b>Question posée 4</b>	Concernant les patients avec antécédent de TIH, est-il acceptable de restreindre la contre-indication aux antécédents de TIH récents (<100 jours) uniquement ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		7
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
		Les membres du groupe ont recommandé de maintenir la contre-indication telle que libellée actuellement dans le RCP (en cas d'antécédent de TIH de type II, quelle que soit son ancienneté), le délai de 100 jours étant peu justifié. Ils ont précisé que le dosage des anticorps circulants anti-PF4 chez ces patients peut présenter un intérêt dans les situations d'urgence, avec la possibilité d'une administration unique d'héparine en cas de négativité de ce test.
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		aucun
<b>Proposition d'action :</b>		<b>Par ANSM</b>
		Des questions seront posées au titulaire d'AMM pour justifier ce délai de 100 jours.
<b>Question posée 5</b>	Concernant les modalités de surveillance plaquettaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peut-on accepter de revenir à des modalités de surveillance plaquettaire générales, sans distinction entre situations à haut risque et situations à faible risque et sans précision du rythme de surveillance?</li> <li>• Peut-on accepter de supprimer les libellés relatifs aux événements thromboemboliques devant faire suspecter une TIH (le laboratoire le justifie par « this is medical practice »)</li> <li>• Peut-on accepter de supprimer les libellés relatifs à la conduite à tenir en cas de suspicion de TIH?</li> </ul>	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		7
Nombre d'avis défavorables		0

Nombre d'abstention	0
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Les membres du groupe ont considéré que les libellés proposés par le laboratoire, moins détaillés, ne sont pas en inadéquation avec les libellés du RCP actuel. Le groupe a émis un avis favorable aux recommandations de surveillance plaquettaires telles que proposées par le laboratoire.
<i>Avis majoritaires</i>	
<i>Avis minoritaires</i>	aucun
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par ANSM</b>
	Aucune