

Numero unique de document : GT042013023  
Date document : 27/06/2013  
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 27/06/2013 de 14h00 à 17h00 en salle A015

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
GIRAL Philippe	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
HATRON Pierre-Yves	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
LE GUENNEC Jean-Yves	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
ABANE Mouna	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
BOUDALI Lotfi	<b>Chef de Produits</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DEMOLIS Jean-Louis	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
ECHEMANN Muriel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
EMMERICH Joseph	<b>Directeur</b>	<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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
JADEAU Christelle	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
PALLOT Delphine	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
VILLANOVA Solène	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Claire GUY	Rapporteur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Claude THERY	Rapporteur	<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
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour				
1.2	Adoption du CR du CT CARDIO VASC N°1				
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	<nom>				
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	NICORANDIL	BH/MA	Pour discussion	Oui	
3.2	Essai clinique pédiatrique	ME/SV	Pour discussion		
3.3	Essai clinique chirurgie cardiaque	DBM	Pour discussion		
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
4.1	AGRASTAT	GE	Pour discussion	Oui	Non
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

### Déroulement de la séance

Nom du dossier	NICORANDIL
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	n/a
Nom de l'évaluateur	Bénédicte Hay / Mouna Abane

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 type="checkbox"/>

### Références documentaires

Dossiers bibliographiques soumis par les titulaires d'AMM

### Présentation de la problématique

Le nicorandil est un vasodilatateur indiqué dans le «Traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort en monothérapie ou en association à d'autres antiangineux ».

Cette substance active fait l'objet d'une réévaluation de son rapport bénéfice/risque suite à l'émergence d'un signal de sécurité, à savoir le risque rare d'ulcérations graves, de localisation multiple (principalement buccales, intestinales, anales, péri-anales, génitales, péristomiales, cornéennes) et pouvant évoluer vers des abcès, des perforations ou des fistules.

<b>Question posée</b>	Le groupe de travail est interrogé sur le rapport bénéfice-risque du nicorandil, compte tenu des données soumises par les laboratoires, et sur la pertinence d'une modification de l'indication et/ou de la posologie.	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		6
Nombre d'avis favorables		6
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>	<b>Avis Européen nécessaire avant publication de l'avis</b>	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
	<b>Avis Européen nécessaire avant publication de l'avis</b> Un arbitrage européen selon l'Article 30 de la Directive 2001/83/EC, visant à l'harmonisation européenne des RCP des spécialités à base de nicorandil, est en cours	

### Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b> AGRASTAT	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	n/a
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
					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"/>		

<b>Critères de passage</b>	
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"/>

**Références documentaires**

Résumé synthétisant les données cliniques + proposition de RCP/notice

**Présentation de la problématique**

Agrastat 50 µg/ml solution pour perfusion et 250 µg/ml solution à diluer pour perfusion sont indiquées pour la prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde sans onde Q, dont le dernier épisode de douleur thoracique est survenu au cours des 12 heures précédentes et s'accompagne de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques.

Les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement par AGRASTAT sont ceux qui ont un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les 3 - 4 jours après le début des symptômes de l'épisode angineux aigu, par exemple ceux susceptibles de subir une angioplastie coronaire précoce (voir rubriques 4.2 et 5.1). L'utilisation d'AGRASTAT est préconisée en association avec l'aspirine et l'héparine non fractionnée.

Ces spécialités sont autorisées en France depuis 1999 dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle avec l'Allemagne comme état membre de référence.

Le laboratoire dépose une demande d'extension de l'indication du tirofiban chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde avec un sus-décalage du segment ST éligible à une intervention coronaire percutanée.

**Question posée**

Le groupe de travail est interrogé sur la pertinence de l'extension d'indication compte tenu des données soumises par le laboratoire.

**Votes**

Nombre de votants sur nombre global	6
Nombre d'avis favorables	5
Nombre d'avis défavorables	1
Nombre d'abstention	0

**Avis relatif à la question posée**

<i>Avis majoritaires</i>	<p>L'extension d'indication « chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde avec un sus-décalage du segment ST éligible à une intervention coronaire percutanée » repose sur les données des études ONTIME 2, MULTISTRATEGY et sur des méta-analyses supportives.</p> <p>Les données soumises présentent des limites dans la démonstration du bénéfice du tirofiban dans l'indication revendiquée (analyse poolée de 2 phases de l'étude : double-insu et ouvert) cependant le rapport bénéfice/risque dans cette indication est considéré comme positif.</p> <p>L'indication revendiquée est similaire à celle de l'abciximab, il aurait été opportun que le laboratoire conduise une étude de non-infériorité comparativement à l'abciximab. L'argumentaire quant à non réalisation d'une telle étude en raison d'un nombre trop élevé de patients à inclure pour pouvoir atteindre une puissance statistique de 80% ne paraît pas recevable.</p> <p>Néanmoins, les données soumises (études ONTIME 2, MULTISTRATEGY et méta-analyses) suggèrent que le tirofiban n'est pas inférieur à l'abciximab pour la prévention des événements athérombotiques ou une augmentation du risque de saignements, et sont suffisantes pour justifier l'indication revendiquée.</p> <p>Compte tenu du manque de données relatives à l'utilisation de tirofiban en association avec les antiagrégants plaquettaires prasugrel et ticagrelor chez les patients avec un infarctus du myocarde ST+, des modifications du RCP ont été demandées de façon à préciser l'absence de données cliniques en association avec ces agents antiplaquettaires.</p>
<i>Avis minoritaires</i>	Un des membres du groupe de travail considère que les données ne sont pas

	suffisamment robustes pour octroyer l'extension d'indication.	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
	Envoi des commentaires FR pour cette procédure. Procédure européenne finalisée avec un Avis Favorable à l'extension d'indication	