

AVIS DE LA COMMISSION

18 décembre 2002

XIGRIS 5 mg, poudre pour solution pour perfusion
XIGRIS 20 mg, poudre pour solution pour perfusion

Boîte de 1

Laboratoires Lilly

Drotrecogine alfa activée
(Analogue recombinant de la Protéine C activée endogène)

Liste I

Médicament à prescription restreinte : réservé à l'usage hospitalier

Prescription réservée aux services spécialisés en réanimation

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 22 août 2002

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

La drotrécogine alfa activée est une version recombinante de la protéine C activée naturelle plasmatique et n'en diffère que par un oligosaccharide situé dans le segment glucidique de la molécule.

1.2. Originalité

XIGRIS est la seule spécialité ayant l'indication spécifique du sepsis sévère.

1.3. Indication

XIGRIS est indiqué dans le traitement de l'adulte présentant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe en complément à une prise en charge conventionnelle optimale.

1.4. Posologie

Adulte à partir de 18 ans La posologie recommandée de XIGRIS est de 24 µg/kg/h en perfusion intraveineuse continue pendant une durée totale de 96 heures.

En cas d'interruption de la perfusion, la perfusion de Xigris devra être redémarrée à un débit de perfusion de 24 µg/kg/h et poursuivie pour compléter la durée d'administration totale recommandée de 96 heures. Il n'est pas nécessaire d'augmenter la dose ou d'administrer des bolus supplémentaires de Xigris pour compenser l'interruption de la perfusion.

Chez les patients présentant un sepsis sévère une adaptation posologique n'est pas nécessaire en fonction de l'âge, du sexe, de la fonction hépatique ou de la fonction rénale. La pharmacocinétique de la drotrécogine alfa activée n'a pas été étudiée chez les patients présentant un sepsis sévère et ayant une maladie rénale terminale préexistante ou une hépatopathie chronique.

Chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, l'expérience de Xigris est limitée ; l'efficacité et la tolérance n'ont pas été étudiées dans cette tranche d'âge, par conséquent, aucune recommandation de posologie ne peut être formulée.

1.5. Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action :

La protéine C activée limite la formation de thrombine en inactivant les facteurs Va et VIIIa exerçant ainsi un rétrocontrôle négatif sur la coagulation. L'activation excessive de la coagulation dans le lit microcirculatoire joue un rôle important dans la physiopathologie du sepsis sévère. De plus, la protéine C activée est un modulateur important de la réponse systémique à l'infection et elle possède des propriétés antithrombotiques et profibrinolytiques.

Effets pharmacodynamiques :

Dans les essais cliniques contrôlés versus placebo, chez les patients présentant un sepsis sévère, XIGRIS a montré un effet antithrombotique en limitant la formation de thrombine et a amélioré la coagulopathie associée au sepsis, ce qui s'est illustré par une amélioration plus rapide des marqueurs de la coagulation et de la fibrinolyse.

XIGRIS a induit une baisse plus rapide des marqueurs thrombotiques tels que les D-dimères, de fragments 1.2 de la prothrombine et du complexe thrombine-antithrombine, ainsi qu'une augmentation plus rapide des taux de protéine C et d'antithrombine. XIGRIS a également restauré les propriétés fibrinolytiques endogènes, ce qui s'est traduit par une tendance plus rapide à la normalisation des taux de plasminogène et une diminution plus rapide des taux de l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène. De plus les patients présentant un sepsis sévère traités par XIGRIS ont eu une diminution plus rapide des taux d'interleukine-6, un marqueur global de l'inflammation, compatible avec une diminution de la réponse inflammatoire.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2002)

| | | |
|----|---|----------------------------------|
| B | : | sang et organes hématopoïétiques |
| 01 | : | antithrombotiques |
| AD | : | enzymes |
| 10 | : | drotrécogine alfa (activée) |

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

XIGRIS est le seul représentant de sa classe. Il n'existe pas de traitement spécifique du sepsis sévère.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les médicaments utilisés dans la prise en charge conventionnelle du sepsis sévère.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Etude PROWESS (PROtèine c Worldwilde Evaluation in Severe Sepsis):

(Publication : BERNARD GR et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344 : 699-709.)

Etude multicentrique randomisée en double aveugle et groupes parallèles comparant l'efficacité et la tolérance de XIGRIS (24µg/kg/heure en perfusion IV pendant 96 heures) par rapport au PLACEBO chez 1 690 patients ayant un sepsis sévère.

3.1. Critères d'inclusion :

Patients réunissant les critères de définition du sepsis sévère (Conférence Consensus 1991) sur une période de 24 heures :

- une infection documentée ou suspectée cliniquement
- présence d'au moins 3 critères sur 4 de réponse inflammatoire systémique
- au moins 1 défaillance aigüe d'organe ou de système (cardiovasculaire, rénal, respiratoire, hématologique ou acidose métabolique) de moins de 24 heures.

Le traitement devait être débuter dans les 24 heures suivant l'inclusion des patients.

Parmi les patients inclus :

- dans les 2 groupes, plus de 70% des patients étaient en choc septique.
- 75% des patients présentaient au moins deux défaillances d'organe.
- déficit initial de l'activité endogène de la protéine C pour 90% des patients.
- patients issus de service de médecine principalement (plus de 70 %).
- 75% des patients étaient traités par héparine à dose prophylactique dans les 2 groupes

Critères d'exclusion : malades à haut risque hémorragique :

- antécédent de chirurgie récent, d'accident vasculaire cérébral, de saignement gastrointestinal, de varices oesophagiennes,
- patients ayant été traités par une prise de médicaments augmentant ce risque (héparines à dose curative, thrombolytiques...).
- polytraumatisé à risque

Au vu des données d'efficacité observées en faveur de XIGRIS après la seconde analyse intermédiaire prévue au protocole, l'essai a été interrompu de façon prématurée. 1 690 patients ont été inclus dans l'analyse.

Plusieurs analyses stratifiées étaient prévues au protocole :

- analyse en fonction de la sévérité de la maladie (score APACHE, défaillances d'organe)
- analyse en fonction de l'âge
- analyse en fonction du taux de protéine C activée

3.2. Efficacité :

Critère de jugement : mortalité à 28 jours toutes causes confondues

3.2.1 Analyse en Intention de traiter :

| | XIGRIS (24µg/kg/heure) (n=850) | PLACEBO (n=840) | p |
|-----------------------------|-----------------------------------|--------------------|---|
| Patients décédés à 28 jours | 210 (25%) | 259 (31%) | S |

La réduction du risque absolu est de 6% entre les 2 groupes en faveur du XIGRIS, ceci représentant un nombre de patients à traiter de 16 pour un patient supplémentaire en vie à 28 jours .

3.2.2 Analyses en sous-groupes :

a) Analyse en sous-groupe sur le score APACHE II*:

| | XIGRIS (24µg/kg/heure) (n=850) | PLACEBO (n=840) | p |
|--|-----------------------------------|--------------------|----|
| Patients décédés à 28 jours avec score <u>≥ 25</u> | 128/414 (31%) | 173/403 (44%) | S |
| Patients décédés à 28 jours avec score <u>< 25</u> | 82/436 (19%) | 83/437 (18,7%) | NS |

*score Acute Physiology And Chronic Health Evaluation. Défini par quartile.

Pour les patients ayant un score supérieur à 25, la réduction de risque absolu entre les deux sous-groupes est de 13% .

Les données de mortalité des patients au delà des 28 jours ne sont pas présentées.

b) Patients ayant une ou plusieurs défaillances d'organes :

| | XIGRIS (24µg/kg/heure) (n=850) | PLACEBO (n= 840) | p |
|---|-----------------------------------|----------------------|----|
| Patients décédés à 28 jours ayant <u>1 défaillance d'organe*</u> | 42/216 (19%) | 43/203 (21%) | NS |
| Patients décédés à 28 jours ayant <u>au moins 2 défaillances d'organe*</u> | 168/634 (27%) | 216/637 (34%) | S |

* défaillance d'organe datant de moins de 24 heures

Pour les patients ayant 1 défaillance d'organe, la différence de mortalité entre le groupe traité par XIGRIS et le groupe placebo n'est pas significative. Ces patients n'ont pas été retenus dans l'indication de l'AMM.

Pour les patients ayant au moins 2 défaillances d'organes, la réduction de risque absolu entre les deux sous-groupes est d'environ 7% (p= 0,006) correspondant à un nombre de patients à traiter de 13 pour un patient supplémentaire en vie à 28 jours.

3.3. Tolérance

3.3.1 Evénements indésirables totaux* dans l'étude PROWESS

| | XIGRIS (n=850) | PLACEBO (n=840) | p |
|--|----------------|-----------------|----|
| GRAVES | | | |
| Pendant la perfusion | 58 (6,8%) | 55 (6,5%) | NS |
| Totaux : pendant les 28 jours après l'initiation de la perfusion** | 106 (12,5%) | 102 (12,1%) | NS |
| NON GRAVES | | | |
| Pendant la perfusion | 583 (68,6%) | 546 (65%) | NS |
| Totaux : pendant les 28 jours après l'initiation de la perfusion** | 695 (81,8%) | 653 (77,7%) | S |

* exprimés en nombre de patients ayant présenté l'effet indésirable

** cette période de 28 jours inclus les 96 heures de perfusion

3.3.2 Evénements indésirables hémorragiques dans l'étude PROWESS:

| Evènements hémorragiques | XIGRIS (n=850) | PLACEBO (n=840) | |
|--|----------------|-----------------|----|
| GRAVES* | | | |
| Pendant la perfusion (96 heures) | 20 (2,4%) | 8 (1%) | S |
| Pendant les 24 jours suivant la fin de la perfusion | 10 (1,2%) | 9 (1%) | NS |
| Totaux : pendant les 28 jours après l'initiation de la perfusion** | 30 (3,5%) | 17 (2%) | NS |
| NON GRAVES | | | |
| Pendant la perfusion | 160 (18,8%) | 91 (10,8%) | S |
| Pendant les 28 jours après l'initiation de la perfusion | 212 (24,9 %) | 149 (17,7%) | S |

*hémorragie grave définie par :

- hémorragie intracrânienne
- et/ou hémorragie avec mise en jeu du pronostic vital
- et/ou hémorragie avec transfusion de plus de 3 culots globulaires par jour pendant 2 jours consécutifs
- et/ou d'un événement avec un ou plusieurs critères de gravité.

L'augmentation du risque absolu de 1,5 entre les 2 groupes pour la fréquence des hémorragies graves correspond à un nombre de patients exposés de 66 pour observer un effet indésirable hémorragique grave supplémentaire dans le groupe XIGRIS.

Pour les hémorragies graves, le site hémorragique le plus fréquent était gastrointestinal (9/30 dans le groupe XIGRIS et 9/17 dans le groupe PLACEBO). Ont été aussi observées : hémorragies intraabdominales, intrathoraciques, rétro-péritonéales, intracrâniennes.

Dans le sous-groupe de patients ayant au moins 2 défaillances d'organe, les données de tolérance sont comparables aux résultats obtenus dans l'analyse globale. L'augmentation absolue du risque des hémorragies graves a été de 1,4 dans le groupe XIGRIS, ce qui correspond à un nombre de patients exposés de 71 pour observer un événement hémorragique grave supplémentaire dans le groupe XIGRIS à 28 jours.

Arrêts de traitements :

Arrêts de traitement pour événement indésirable : 54 (6%) dans le groupe XIGRIS versus 30 (3,6%) dans le groupe PLACEBO.

Une hémorragie gastrointestinale était l'événement indésirable le plus souvent à l'origine de cet arrêt (n=13 dans le groupe XIGRIS et n=5 dans le groupe PLACEBO).

3.3.3 Données de tolérance internationale après commercialisation (au 31 mai 2002)

Depuis la première AMM (USA, novembre 2001), 44 cas d'hémorragies graves (9 ont conduit au décès du patient) dont 13 intracrâniennes et 45 cas d'hémorragie non grave ont été notifiés pour un nombre total de patients traités par XIGRIS d'environ 5 420.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le sepsis sévère engage le pronostic vital immédiat du patient.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important. XIGRIS est la seule spécialité indiquée dans le traitement du sepsis sévère. Elle est utilisée en complément des mesures de prise en charge conventionnelle.

Le niveau de Service Médical Rendu par XIGRIS est important.

4.2. Place dans la stratégie thérapeutique

XIGRIS constitue une avancée thérapeutique.

La prise en charge conventionnelle du sepsis sévère associe le contrôle du processus infectieux et la prise en charge hémodynamique avec restauration de la perfusion tissulaire.

XIGRIS est utilisé en complément à la prise en charge conventionnelle chez les patients ayant un sepsis sévère.

Le bénéfice apporté par ce traitement devra être apprécié au regard du risque hémorragique associé et en fonction de chaque patient. XIGRIS est contre – indiqué chez les patients à haut risque hémorragique.

Le score APACHE II n'est pas utilisé en pratique dans ce contexte. Il apparaît difficile de sélectionner *a priori* les patients qui tireront un bénéfice de XIGRIS, cependant un bénéfice a été mis en évidence pour les malades les plus graves (score APACHE II > 25) dont la majorité a au moins deux défaillances d'organe. La population justiciable de ce traitement est difficilement évaluable.

4.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription de XIGRIS sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics à la posologie et dans l'indication de l'AMM.

La commission souhaite être tenue informée au plus tard dans 1 an des nouvelles données sur la spécialité.