



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS

20 juin 2007

XIGRIS 5 mg, poudre pour solution pour perfusion
Boîte de 1

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 réservé à l'usage hospitalier et dont la prescription est réservée aux services spécialisés en réanimation. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM (procédure européenne centralisée) : 22 août 2002
Dernier rectificatif d'A.M.M. : 15 novembre 2005.

Motif de la demande : conformément à la demande de la Commission de la transparence, les laboratoires LILLY présentent les données cliniques disponibles depuis l'avis rendu par la Commission le 18 décembre 2002. A savoir :

- des modifications majeures du RCP de XIGRIS faisant suite notamment à l'analyse des résultats de quatre études cliniques prévues par la procédure d'évaluation européenne (données d'évaluation post-AMM) : étude ENHANCE, étude ADDRESS, notamment.
- des données de pharmacovigilance.

Direction de l'évaluation des Actes et Produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Drotrecogine alfa (activée)¹
(analogue recombinant de la Protéine C activée endogène)

1.2. Indications

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. L'utilisation de XIGRIS doit être envisagée principalement dans les situations où le traitement peut être débuté dans les 24 heures suivant la survenue d'une défaillance d'organe (pour plus d'informations, cf. rubrique 5.1).

Rappel de l'ancien libellé : « 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 ».

1.3. Posologie

Le traitement devrait être débuté dans les 48 heures et de préférence dans les 24 heures suivant la survenue de la première défaillance d'organe documentée, induite par le sepsis (cf rubrique 5.1 du RCP). La posologie recommandée 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 pour compenser l'interruption de la perfusion.

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

Chez l'enfant : **aucune recommandation posologique** ne peut être proposée et **l'utilisation de XIGRIS chez les enfants de moins de 18 ans n'est pas recommandée** (cf. section 4.4 du RCP).

¹ XIGRIS est un analogue recombinant de la protéine C activée humaine endogène. L'activation excessive de la coagulation dans le lit microcirculatoire joue un rôle dans la physiopathologie du sepsis sévère. De plus, la protéine C activée est un modulateur de la réponse systémique à l'infection et possède des propriétés antithrombotique et profibrinolytique.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

B : Sang et organes hématopoïétiques
01 : Antithrombotiques
AD : Enzymes
10 : Drotrécogine alfa (activée)

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant.

XIGRIS est le seul représentant de sa classe.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant.

Note. En dehors d'une prise en charge conventionnelle et précoce, les corticoïdes à faibles doses (hémisuccinate d'hydrocortisone 200 à 300 mg/j pendant au moins 5 jours suivie d'une décroissance progressive) sont utilisés en complément par certaines équipes médicales, en cas de choc septique^{2 3}.

² Bochut P-Y, Calandra T. Pathogenesis of sepsis : new concepts and implications for future treatment. Clinical review. BMJ 2003 ; 326 : 262-266.

³ Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating severe sepsis and septic shock. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 2.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

A- Rappel des données examinées par la Commission en 2002 (étude PROWESS)

Dans l'étude PROWESS, la drotrécogine alfa a été comparée en double aveugle à un placebo chez 1 690 patients ayant un sepsis sévère.

Les patients répondant au diagnostic clinique de sepsis sévère avaient :

- a) une infection connue ou suspectée,
- b) une manifestation clinique de la réponse systémique à l'infection, comprenant fièvre ou hypothermie, leucopénie ou leucocytose, tachycardie et tachypnée,
- c) et une défaillance aiguë d'organe⁴ évoluant depuis moins de 24 heures.

Note. Les critères d'exclusion ont regroupé les patients à risque élevé d'hémorragie, les patients ayant un pronostic de survie inférieur à 28 jours en raison d'une comorbidité préexistante non liée au sepsis, les patients VIH+ ayant un taux de CD4 récent $\leq 50/\text{mm}^3$, les patients sous dialyse chronique et les patients ayant subi une greffe de moelle osseuse ou une transplantation de poumon, de foie, de pancréas, d'intestin grêle, et les patients ayant une pancréatite clinique aiguë sans origine d'infection documentée.

Le traitement a été débuté dans les 48 heures suivant la 1^{ère} défaillance d'organe documentée induite par le sepsis. La durée médiane de la défaillance d'organe avant le début du traitement a été de 18 heures. Les patients ont reçu pendant 4 jours soit une perfusion de XIGRIS (n = 850) à débit constant de 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, soit le placebo (n = 840). Les patients ont tous bénéficié de la prise en charge conventionnelle optimale⁵.

Le critère de jugement principal a été le décès au cours des 28 jours suivant le début du traitement, quel qu'en soit la cause. Des analyses en sous-groupes (en fonction du score APACHE II⁶ et de l'existence d'une ou de plusieurs défaillances d'organes), prévues au protocole, ont été réalisées.

Résultats

Plus de 70% des patients inclus étaient en choc septique et 75% des patients avaient au moins deux défaillances d'organes. Près de 75% des patients étaient traités par héparine à dose prophylactique.

Le taux de mortalité globale à 28 jours a été plus faible dans le groupe recevant XIGRIS (25%) que dans celui sous placebo (31%), $p = 0,005$, soit une réduction de mortalité (mesurée par la réduction du risque absolu) de 6% (NNT = 16), en faveur du groupe de patients traité par XIGRIS.

⁴ La défaillance d'organe était caractérisée par un choc, une hypotension artérielle ou la nécessité d'un traitement vasoactif malgré un remplissage adéquat, une hypoxémie relative (rapport de la pression partielle en oxygène dans le sang artériel en mm Hg sur le pourcentage de la fraction en oxygène inspirée dans l'air, exprimé en nombre décimal $[\text{PaO}_2/\text{FiO}_2] < 250$), une oligurie malgré un remplissage adéquat, une diminution marquée de la numération plaquettaire et/ou des taux élevés d'acide lactique.

⁵ La prise en charge conventionnelle optimale comprenait une prescription adéquate d'antibiotiques, le contrôle de la porte d'entrée de l'infection et les traitements symptomatiques (liquides de remplissage, inotropes, vasopresseurs et support des organes défaillants) si besoin.

⁶ Le score APACHE II, basé sur la valeur des constantes physiologiques aiguës et sur l'évaluation de l'état chronique, permet d'évaluer le risque de mortalité.

Mais, dans le cadre d'une analyse en sous-groupes, il a été noté que cette réduction de la mortalité était limitée⁷ aux sous-groupes des patients les plus sévères, c'est-à-dire chez ceux ayant un score APACHE II \geq 25 (réduction de la mortalité de 13 % évalués chez 817 patients) ou au moins deux défaillances d'organe (réduction de la mortalité de 7,4%, NNT = 13, évalués chez 1 271 patients) à l'inclusion. Il n'a pas été observé, en revanche, de réduction de la mortalité dans les sous-groupes de patients un score APACHE II < 25 ou une seule défaillance d'organe avant le début de la perfusion.

Ce bénéfice a été accompagné d'un accroissement du risque d'hémorragies graves (NNH = 66) à 28 jours. Ce sur-risque hémorragique a été observé avec un risque comparable chez les patients ayant au moins deux défaillances d'organes (NNH = 71). (Note. Risque hémorragique uniquement pendant la période de perfusion du produit).

L'interprétation de ces résultats est néanmoins très délicate, du fait de l'existence de plusieurs biais méthodologiques.

L'étude a comporté deux parties, le protocole ayant été modifié en cours d'étude.

- les critères d'éligibilité des patients ont été modifiés, de sorte que les patients ayant une seule défaillance d'organe depuis plus de 24 heures ou des risques majeurs de décès non liés au sepsis ont été exclus ;
- des centres investigateurs ont été supprimés ;
- le mode de fabrication de la drotrécogine alfa (XIGRIS) a été modifié ;
- la composition du placebo a aussi été modifiée ; le respect du double-aveugle est donc discutable.

Ces modifications ont eu un impact sur les résultats : aucune différence n'a été constatée entre les deux bras de l'étude sur la mortalité à 28 jours chez les patients répondant aux critères définis initialement⁸, alors qu'une différence a été observée après.

Les résultats des analyses en sous-groupes peuvent avoir été biaisés du fait d'une non comparabilité initiale des patients des deux bras de l'étude.

La question de l'extrapolation de résultats observés dans un sous-groupe à la population susceptible de relever de ce traitement à l'hôpital est aussi posée par les experts.

Au total, il est difficile d'estimer quelle(s) contribution(s) au résultat clinique ont pu jouer ces différents biais méthodologiques. Il ne peut être raisonnablement exclu que la quantité d'effet ait été surestimé – dans quelle mesure ? – alors que le risque hémorragique a été minoré (tendance non significative dans PROWESS).

Par ailleurs, l'identification et le repérage des patients susceptibles de tirer un bénéfice du traitement ont été discutés. Malgré les résultats positifs de cette étude dans la population incluse, les autorités d'enregistrement ont décidé de restreindre l'indication de XIGRIS aux seuls sous-groupes de patients de mauvais pronostic à moyen terme.

La FDA (USA) a défini les patients de mauvais pronostic sur la base du score APACHE II (traitement à réserver aux patients dont le score est supérieur à 25), l'EMA (Europe) en fonction du nombre de défaillances d'organe liés au sepsis (traitement réservé aux patients ayant plusieurs défaillances d'organe). Les autorités d'enregistrement se sont basées sur les résultats d'une seule étude comparative pour ce nouveau traitement spécifique du sepsis.

⁷ Ware H, Suffredini AF, Eichacker PQ et al. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. N Engl J Med 2002 ; 347 : 1030-1034.

⁸ Siegel Jay P. Assessing the use of activated protein in the treatment of severe sepsis. N Engl J Med 2002 ; 13 : 1030-1034.

Pour l'ensemble de ces raisons, la réalisation de nouvelles études cliniques a conditionné l'octroi de l'A.M.M. La Commission de transparence a souhaité être tenue informée des résultats de ces études.

B- Nouvelles données cliniques présentées par le laboratoire

Les résultats de quatre études cliniques post-AMM ont été présentées par le laboratoire : données de suivi de PROWESS, résultats des études ENHANCE, ADDRESS et RESOLVE.

Dans la population des patients « sévères » :

B.1. Données de suivi de l'étude PROWESS

Une étude observationnelle de suivi a évalué le statut des patients de l'étude PROWESS « survivants » au jour 28 (1 243 patients) ; 654 ont reçus XIGRIS et 589 un placebo. La mortalité hospitalière a été rapportée pour 98 % des patients et la survie à 3 mois pour 94% des 1 690 patients de l'étude PROWESS.

Chez les patients traités par XIGRIS :

- la mortalité hospitalière dans la population globale a été plus faible (29,4 %) que celle observée chez les patients traités par placebo (34,6 %), $p = 0,023$.
- « la survie à 3 mois a été meilleure que celle observée dans le groupe placebo (log rank $p = 0,048$) ».

Ces données tendent à confirmer que l'effet de XIGRIS est limité aux patients avec sepsis les plus gravement atteints, comme les patients avec plusieurs défaillances d'organes et un choc au moment de la perfusion (cf. rectificatif AMM du 11 août 2003). Mais, les réserves citées précédemment restent valables pour l'interprétation de ces résultats obtenus dans deux sous-groupes définis « hors protocole ».

B.2. Résultats de l'étude ENHANCE (F1K-MC-EVBE, F1K-MC-EVBF, F1K-MC-EVBG)

L'étude ENHANCE est une étude non contrôlée, ce qui en limite la pertinence comme « étude de confirmation ».

Elle regroupe les données⁹ de 2 378 patients adultes et de 188 enfants de moins de 18 ans ayant reçu XIGRIS pour traiter un sepsis sévère avec au moins une défaillance d'organe.

Les patients ont reçu XIGRIS dans les 48 heures suivant la 1^{ère} défaillance d'organe induite par le sepsis. La durée médiane de la défaillance d'organe avant le début du traitement a été de 25 heures.

L'objectif de l'étude était de mesurer le taux de mortalité à 28 jours toutes causes confondues et d'apprécier la tolérance du traitement (notamment l'incidence des événements hémorragiques graves).

Les critères d'inclusion ont été les mêmes que ceux de l'étude PROWESS. Des comparaisons historiques (critères d'efficacité et tolérance) ont été réalisées par rapport à l'étude PROWESS.

Les 2 562 patients analysés (dont 187 enfants) ont eu en moyenne 2,7 défaillances d'organes versus 2,4 dans l'étude PROWESS. Dans la population adulte, le taux de mortalité à 28 jours [25,3% (IC95 : 23,5, 27)] a été du même ordre que celui observé dans l'étude PROWESS (de 24,7%). Ce taux a été plus faible chez les patients traités dans les 24 heures suivant la survenue de la première défaillance d'organe par rapport à ceux traités après 24 heures.

⁹ Données issues de 3 études ouvertes de phase IIIB réalisées dans des zones différentes du monde (F1K-MC-EVBE, -EVBF, -EVBG).

Le risque d'hémorragie grave a été plus élevée que dans l'étude PROWESS (incidence de **3,6 %** versus 2,4 % au cours de la perfusion et de **6,5 %** versus 3,5 % au cours de la période de suivi de 28 jours). Le taux de décès lié à ces accidents hémorragiques a été comparable à celui observé dans l'étude PROWESS.

Dans la population des enfants, le taux de mortalité à 28 jours a été de 13,4% (IC95 : 8,5-18,2). Durant la phase de perfusion, près de 6% des enfants ont eu une hémorragie grave.

Dans une population de patients ayant un sepsis sévère mais à plus ou moins mauvais pronostic :

B.3. Résultats de l'étude F1K-MC-EVBC

Il s'agit d'une étude non comparative, multicentrique, ayant porté sur 319 patients (dont 49 enfants), réalisée dans le cadre d'un usage compassionnel de XIGRIS, avant sa commercialisation.

Les données d'efficacité (mortalité à 28 jours) ne sont pas disponibles pour tous les patients (amendement au protocole) ; les résultats de cette étude, de nature observationnelle, ne sont donc pas commentés dans cet avis.

B.4. Résultats de l'étude ADDRESS

L'objectif était d'évaluer l'impact sur la mortalité à 28 jours et la tolérance de XIGRIS en comparaison au placebo chez des patients adultes ayant un sepsis sévère à faible risque de mortalité (par exemple, les patients avec un score APACHE II < 25 ou avec une seule défaillance d'organe induite par le sepsis). Parmi les 2 640 patients inclus, 872 patients ont eu plusieurs défaillances d'organe.

Cette étude a été interrompue après une analyse intermédiaire, en raison de la faible probabilité de démontrer une différence significative de la mortalité à 28 jours à la fin de l'étude (manque de puissance).

Comparés aux patients de l'étude PROWESS ayant plusieurs défaillances d'organe, les patients de l'étude ADDRESS ont eu une défaillance d'organe pendant une durée plus longue avant de recevoir le traitement (médiane 25 heures versus 18 heures), un score APACHE II plus faible (médiane 20 versus 25) et ont eu plus souvent deux défaillances d'organe (76 % versus 43 %).

A 28 jours, le taux de mortalité des patients de l'étude ADDRESS avec plusieurs défaillances d'organes a été de 20,7 % chez ceux traités par XIGRIS et de 21,9 % chez ceux recevant un placebo. Les taux de mortalité hospitalière ont été de 23,1 % sous XIGRIS et de 25,3 % sous placebo.

Un avertissement aux prescripteurs a été publié car les résultats ont été en défaveur de XIGRIS par rapport au placebo (surmortalité sous XIGRIS à 28 jours).

B.5. Données chez l'enfant : résultats de l'étude RESOLVE (F1K-MC-EVBP)

Les données de cette étude contrôlée contre placebo n'ont pas démontré l'efficacité de XIGRIS dans une population d'enfants inclus pour cause de sepsis sévère, d'infection aiguë, d'inflammation systémique et de défaillance d'organe cardiovasculaire ou respiratoire.

Le critère de jugement principal était le délai cumulé de résolution des défaillances d'organes. Cette étude a été arrêtée prématurément (477 patients alors inclus) après l'analyse intermédiaire (prévue après l'inclusion de 400 patients) ayant montré une faible probabilité de démontrer une différence significative sur le critère de jugement principal.

Note. Il n'y a pas été non plus mis en évidence de différence significative sur la mortalité à 28 jours entre les deux bras de l'étude et un taux plus élevé d'hémorragies du système nerveux central dans le groupe XIGRIS.

C- Autres données

Résultats de l'étude PREMISS

L'étude observationnelle PREMISS, de type avant/après¹⁰, a été réalisée en France auprès de 103 centres de réanimation volontaires pour participer à l'étude. Cette étude avait pour objectif principal d'estimer le coût, pour l'hôpital, de prise en charge des malades traités par Xigris par rapport à celui des malades comparables traités avant la mise à disposition de XIGRIS. Elle apporte également des données (objectifs secondaires) sur la mortalité à 28 jours, la tolérance et le rapport coût-efficacité différentiel de XIGRIS (par rapport à la phase « avant » la mise à disposition de XIGRIS) ainsi que sur ses modalités d'utilisation.

Comparativement à la phase « avant », l'utilisation de XIGRIS a conduit à :

- une augmentation significative des ressources médicales consommées notamment en termes d'actes (sauf l'intubation trachéale), de médicaments (autres que XIGRIS) et de produits sanguins ;
- une durée significativement plus longue d'hospitalisation en réanimation (24,4 jours pour la phase « après » versus 21,3 jours pour la phase « avant ») ;
- une augmentation de coût total hospitalier¹¹ de 11 150 € qui inclut le coût d'acquisition de XIGRIS (estimé à un peu plus de 6 700 euros en moyenne) et les surcoûts observés en phase « après » liés aux médicaments (hors XIGRIS), aux transfusions, au séjour en réanimation.

En termes d'efficacité et de tolérance, même si ces résultats sont à prendre avec précaution en raison notamment d'un manque de puissance :

- la mortalité à 28 jour a été (après appariement) de 37,4% chez les patients de la phase « avant » et de 34,1% pour les patients de la phase « après ». La différence absolue de mortalité (3,3 %) n'est toutefois pas significative.
- les patients soignés par XIGRIS ont eu en moyenne significativement plus d'hémorragies (13,57 % des patients de la phase « avant », contre 21,67 % des patients de phase « après », $p = 0,0021$)

Enfin, l'étude PREMISS apporte par ailleurs des données sur l'utilisation de XIGRIS dans la pratique réelle de soins en France. Dans cette étude, 84.6% des patients ont reçu XIGRIS dans les 48h suivant l'apparition du sepsis sévère, et 91.2% des injections ont été réalisées à la posologie de 24 µg/kg/h. La recommandation d'administration de XIGRIS sur une durée totale de 96h a été suivie dans un tiers des cas.

3.2. Effets indésirables

XIGRIS a augmenté le risque hémorragique des patients le recevant.

- Dans l'étude PROWESS (1 690 patients), la proportion de patients ayant eu au moins un événement hémorragique a été de 24,9 % sous XIGRIS et de 17,7 % sous placebo.
- Dans l'étude ADDRESS réalisée chez des patients adultes ayant un sepsis sévère à faible risque de mortalité (1 317 patients traités par la drotrécogine alfa (activée) et 1 293 patients

¹⁰ Au total, 1 096 patients ont été inclus : 509 patients en phase « avant » la mise à disposition de XIGRIS, et 587 en phase « après » sa mise à disposition. En moyenne, les patients étaient âgés de 60,8 ans et avaient 3,8 défaillances d'organes.

Des biais de recrutement ont été mis en évidence entre les groupes comparés. Par rapport aux patients de la phase « avant », les patients traités par XIGRIS (la phase « après ») étaient plus jeunes, moins susceptibles de décéder dans l'année, admis moins tardivement en réanimation après l'hospitalisation et avaient moins d'infections à l'inclusion. Afin de réduire ces biais, un sous-échantillon de 840 patients comparables entre les deux phases a été élaboré (appariement par la méthode du score de propensity).

¹¹ en termes de coût complet d'hospitalisation

traités par placebo), la proportion de patients ayant présenté au moins un événement hémorragique¹² a été de 10,9 % sous XIGRIS et de 6,4 % sous placebo ($p < 0,001$).

Dans l'étude ADDRESS, la proportion de patients traités ayant eu des événements hémorragiques graves par site hémorragique a été similaire à celle observé dans l'étude PROWESS. Leur incidence **pendant la perfusion** (définie comme la période de J0 à J6 de l'étude) a été de 31 (2,4 %) sous XIGRIS et de 15 (1,2 %) sous placebo ($p = 0,02$).

Une chirurgie récente (dans les 30 jours ayant précédé l'inclusion dans l'étude) a été associée à un risque numériquement plus élevé d'hémorragies graves pendant la perfusion, à la fois dans les groupes traités par la drotrécogine alfa (activée) et par placebo (dans le groupe XIGRIS : 3,6 % chez les patients avec chirurgie récente versus 1,6 % chez les patients sans chirurgie récente ; dans le groupe placebo : respectivement 1,6 % versus 0,9 %).

Pendant la période de 28 jours,

- l'incidence des événements hémorragiques graves a été de 3,5 % sous XIGRIS et de 2,0 % sous placebo dans l'étude PROWESS,.
- cette incidence des événements hémorragiques graves pendant la période de 28 jours a été de 6,5 % dans l'étude en ouvert ENHANCE
- elle a été de 51 (3,9 %) sous XIGRIS et de 28 (2,2 %) sous placebo ($p = 0,01$) dans l'étude ADDRESS.

Chez les patients traités par XIGRIS, l'incidence des hémorragies au niveau du système nerveux central pendant la période de 28 jours a été de 1,5% dans l'étude ENHANCE, de 0,2% dans l'étude PROWESS et de 0,5% dans l'étude ADDRESS.

Note: dans les études PROWESS et ENHANCE, les événements hémorragiques graves incluaient toute hémorragie intracrânienne, toute hémorragie fatale ou menaçant le pronostic vital, tout événement hémorragique nécessitant l'administration d'au moins 3 culots globulaires par jour pendant 2 jours consécutifs ou tout événement hémorragique considéré comme grave par l'investigateur. Dans l'essai ADDRESS, les événements hémorragiques graves incluaient toute hémorragie fatale, toute hémorragie menaçant le pronostic vital, toute hémorragie au niveau du SNC, ou tout événement hémorragique considéré comme grave par l'investigateur.

Chez l'enfant, les données issues de l'étude pédiatrique F1K-MC-EVBP, après que 477 patients âgés de 0 à 17 ans aient été traités, ont mis en évidence un taux plus élevé d'hémorragies du système nerveux central dans le groupe XIGRIS que dans le groupe placebo (cf. RCP).

Résultats de l'étude XPRESS

« Dans cette étude clinique randomisée étudiant l'administration d'héparine à dose prophylactique versus placebo chez des patients présentant un sepsis sévère et recevant tous la drotrécogine alfa (activée), les taux d'événements hémorragiques graves étaient concordants avec ceux observés dans les études précédentes sur une période allant de 0 à 6 jours de traitement. L'administration d'héparine à dose prophylactique n'a pas augmenté le risque d'événements hémorragiques graves comparé au placebo (respectivement 2,3% vs 2,5%), y compris au niveau du SNC (0,3% dans les deux bras). Cependant, l'administration d'héparine à dose prophylactique a augmenté le risque d'événements hémorragiques non graves comparée au placebo (respectivement 8,7% versus 5,7% ; $p=0,0116$) ».

¹² Les événements hémorragiques incluaient les événements hémorragiques graves, les événements hémorragiques considérés par l'investigateur comme potentiellement liés au produit étudié, les événements hémorragiques ayant nécessité une transfusion de globules rouges, et les événements hémorragiques ayant conduit à l'arrêt définitif du produit étudié.

« Pendant la période de 28 jours (J0 à 28), les taux d'événements hémorragiques graves étaient concordants avec ceux observés dans les études précédentes. L'administration d'héparine à dose prophylactique n'a pas augmenté le risque d'événements hémorragiques graves comparée au placebo (respectivement 3,9% vs 5,2%), y compris au niveau du SNC (respectivement 1,0% vs 0,7%) ». (Cf. RCP)

Toutefois, l'EMA considère que « les résultats de l'étude XPRESS n'ont pas permis de clarifier l'interaction entre l'héparine et XIGRIS et qu'au contraire une incertitude persiste ». L'EMA considère que « cette étude n'a pas apporté d'éléments supplémentaires pour clarifier le rapport bénéfice/risque de XIGRIS » (Cf. Scientific Discussion - EPAR 22 février 2007).

3.3. Conclusion

En comparaison au placebo et en association à une prise en charge conventionnelle optimale, XIGRIS a réduit la mortalité à 28 jours uniquement dans un sous-groupe de patients ayant un sepsis sévère caractérisé par plusieurs défaillances d'organe (au moins deux) et/ou par un score APACHE II > 25 (résultats de l'étude PROWESS).

Dans son avis rendu en 2002, la Commission de transparence avait considéré que le bénéfice apporté par XIGRIS devait être apprécié au regard du risque hémorragique associé et en fonction de chaque patient et que ce bénéfice était apparu chez les patients les plus graves (avec un score APACHE supérieur à 25), dont la majorité avait au moins deux défaillances d'organes. Par ailleurs, la Commission avait noté que les patients les plus susceptibles de bénéficier de XIGRIS étaient peu repérables « dans la pratique » et la population justiciable de ce traitement (population cible) n'avait pas été quantifiée.

Selon les résultats de l'étude non comparative ENHANCE, l'efficacité de XIGRIS semblerait majorée chez les patients auxquels XIGRIS a été administré dans les 24 heures suivant la survenue de la première défaillance d'organe.

Les études post-AMM (étude ADDRESS) ont montré que la mortalité à 28 jours et la mortalité hospitalière avaient été plus élevées chez les patients traités par XIGRIS que chez ceux sous placebo dans deux sous-populations de patients (analyse en sous-groupes) : ceux ayant une seule défaillance d'organe et ceux ayant subi une chirurgie récente au cours des 30 derniers jours (98 patients dans l'étude PROWESS et 636 dans l'étude ADDRESS). Les données de l'étude comparative ADDRESS n'ont pas montré de bénéfice chez les patients ayant un score APACHE > 25 (surmortalité à 28 jours dans le groupe XIGRIS de 5%) ou ayant plusieurs défaillances d'organes (pas de différence sur la mortalité à 28 jours entre deux groupes XIGRIS et placebo) (cf. rapports des experts).

« Dans les études cliniques contrôlées versus placebo, l'effet du traitement a été le plus évident dans les établissements ayant inclus un plus grand nombre de patients » (cf. RCP).

La prescription de XIGRIS chez l'enfant ne paraît pas justifiée, compte tenu d'un rapport efficacité/risque hémorragique défavorable¹³ (interruption prématurée de l'étude RESOLVE).

XIGRIS augmente le risque hémorragique (Cf. RCP). Dans les situations suivantes, les risques encourus lors de son administration doivent être évalués au regard des bénéfices attendus :

- Administration récente (au cours des 3 derniers jours) d'un traitement thrombolytique.
- Administration récente (au cours des 7 derniers jours) d'anticoagulants oraux.
- Administration récente (au cours des 7 derniers jours) d'aspirine ou d'autres antiagrégants plaquettaires.
- Accident vasculaire cérébral ischémique récent (au cours des 3 derniers mois).
- Toute autre situation dans laquelle le médecin considère qu'une hémorragie importante est possible.

Compte tenu des limites méthodologiques nombreuses et importantes de l'étude PROWESS rendant difficile l'interprétation de ses résultats, d'un effet défavorable de la drotrécogine alfa (en termes de mortalité) observé chez certains patients, de l'existence du risque possible de

¹³ Kylat RI, Ohlsson A. Recombinant human activated protein C for severe sepsis in neonates. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 2.

survenue d'une hémorragie grave, le bénéfice réel apporté par XIGRIS dans la prise en charge des patients adultes ayant un sepsis sévère fait l'objet de controverses^{14 15 16}.

Si malgré ces réserves motivées, l'hypothèse est faite d'une efficacité de XIGRIS chez certains patients, deux difficultés majeures subsistent :

- 1- il est possible et probable que la taille du bénéfice clinique mis en évidence chez les patients de l'étude PROWESS ait été surestimée (cf. résultats de l'étude comparative ADDRESS) et que la survenue des hémorragies graves dans PROWESS ait été minoré par construction (ce que confirment les résultats des études post-AMM et de l'étude observationnelle française PREMISS).
- 2- surtout, de nombreux experts estiment qu'à l'heure actuelle, il est difficile de définir des critères validés et pertinents (ce qui exclut l'utilisation du score de gravité APACHE II comme outil de décision pour la mise sous traitement) pour le repérage de ces patients. L'utilisation du nombre de défaillances d'organes comme critère de décision thérapeutique, conformément à l'AMM européenne est-elle suffisante ? Sa mise en œuvre est rendue d'autant plus délicate qu'il n'existe pas de définition consensuelle de la défaillance d'organes (avis d'experts) et que le traitement devrait être prescrit principalement dans les situations où le traitement peut être débuté dans les 24 heures suivant la survenue d'une défaillance d'organe (cf. RCP actualisé).

Néanmoins, selon les données cliniques évaluées en 2007 et l'avis d'experts, XIGRIS semble avoir un intérêt chez les patients les plus sévères.

Deux études cliniques randomisées et comparatives vont être faites dans une population de patients en choc septique : l'une académique et nationale sera réalisée dans le cadre du PHRC 2007, l'autre sera internationale et promue par le laboratoire ELI LILLY à la demande de l'EMA (nouvelle obligation spécifique de l'AMM européenne qui reste sous circonstances exceptionnelles).

L'analyse des résultats de l'ensemble des données cliniques réclamées/attendues par l'EMA ainsi que ceux de l'étude académique réalisée par la France devraient permettre de mieux définir, parmi les patients ayant un sepsis sévère, ceux qui sont susceptibles de tirer un bénéfice clinique d'un traitement par XIGRIS.

¹⁴ Antithrombotics therapies for sepsis : a need for more studies. Crit Care Med 2006 ; 34 (2) : 538-541.

¹⁵ Mackenzie A.F. Activated protein C : do more survive ?. Intensive Care Med 2005 31 : 1624-1626.

¹⁶ Carlet J. Prescribing indications based on successful clinical trials in sepsis : a difficult exercise. Crit Care Med 2006 ; 34 (2) : 525-531.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'incidence des syndromes septiques graves (SSG) est en augmentation constante : 15% des malades hospitalisés en réanimation ont eu un SSG, le plus souvent dès l'admission selon une enquête récente (2001, Episepsis) et de l'ordre de 75 000 cas de SSG (ou choc) seraient hospitalisés chaque année¹⁷. Malgré les progrès réalisés en réanimation, ils représentent une cause de mortalité majeure à l'hôpital ; **de l'ordre de 30% à 28 jours** et globalement de 40%. Le risque de décès est influencé par l'âge et le nombre de défaillance d'organes notamment.

Le taux de mortalité en unité de soins intensifs parmi les patients ayant un sepsis varie d'un état européen à l'autre¹⁸

Au vu des données cliniques actuelles, l'utilisation de XIGRIS est envisageable uniquement chez les patients adultes ayant un sepsis sévère avec au moins deux défaillances d'organe et en l'absence de contre-indications (cf. RCP).

XIGRIS est utilisé en complément des mesures de prise en charge conventionnelle et est administré de préférence dans les 24 heures suivant la survenue de la 1^{ère} défaillance d'organe documentée et induite par le sepsis.

Intérêt en termes de santé publique (rendu)

La quantité d'effet de XIGRIS étant mal précisée, le bénéfice apporté par ce médicament chez les patients atteints d'un sepsis sévère reste discuté. Son impact populationnel rendu sur la morbi-mortalité ne peut donc être évalué.

Les patients qui pourraient tirer un bénéfice éventuel de XIGRIS sont difficilement repérables en pratique et vraisemblablement peu nombreux. Compte tenu de la marge thérapeutique étroite de XIGRIS, on ne peut pas exclure qu'une partie de la population traitée sera exposée à un risque hémorragique indu.

Compte tenu de ces éléments, XIGRIS n'apporte pas d'intérêt de santé publique et la question d'un intérêt de santé publique négatif peut se poser.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la drotrécogine alfa (activée) est mal établi. Il est défavorable chez les enfants, les patients à faible risque de décès, ceux ayant subi une chirurgie récente ou encore chez les patients à risque hémorragique.

Les données permettant de confirmer qu'un sous-groupe de patients entrant dans le champ de l'indication tire un bénéfice de ce traitement sont manquantes.

Conclusion : le service médical rendu par XIGRIS est donc considéré comme faible dans l'attente des résultats des études cliniques supplémentaires (cf. conclusions de l'analyse des données cliniques - chapitre 3.3). Bien que des doutes subsistent, il ne peut-être exclu que XIGRIS améliore la survie de certains patients adultes en sepsis sévère.

¹⁷ Brun-Buisson C., Meshaka P., Pinton P. and Valet B. EPISEPSIS : a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in french intensive care units. Intensive Care med 2004 ; 30 : 580-588.

¹⁸ J-L VINCENT et al. Sepsis in European intensive care units : results of the SOAP study. Crit Care Med 2006 ; 34 (2) : 344-353.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La Commission considère que XIGRIS, en l'état des données, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) dans le traitement des patients adultes ayant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe en complément à une prise en charge conventionnelle optimale.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge conventionnelle du sepsis sévère associe le contrôle du processus infectieux à 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. La prise en charge doit¹⁹ être active et précoce. Il a été démontré²⁰ qu'il était possible d'obtenir une réduction importante de la mortalité en utilisant une stratégie de prise en charge précoce hémodynamique (ne comprenant ni protéine C activée, ni corticothérapie à faible dose, ni contrôle glycémique strict).

La place des corticoïdes dans la prise en charge des patients est discutée. A fortes doses et sur une période courte de quelques jours, ils n'apportent pas de bénéfice chez ces patients. En revanche, des données^{21 22 23} récentes suggèrent leur intérêt en termes de survie et de régression du choc septique lorsqu'ils sont prescrits à faibles doses et sur une période de 5 à 7 jours.

Dans la pratique courante, l'utilisation de XIGRIS ne fait pas l'objet d'un consensus au sein de la communauté des réanimateurs (cf. avec les experts). Les patients tirant un bénéfice de sa prescription ne sont pas précisément identifiés. Au vu des données disponibles, XIGRIS semble apporter un bénéfice clinique uniquement chez les patients les plus graves en réduisant la mortalité à 28 jours, lorsqu'il est administré précocement dans les 24 à 48 heures suivant la survenue de la 1^{ère} défaillance d'organes et chez les patients pour lesquels le risque hémorragique est faible. Sa prescription est à l'heure actuelle discutée au cas par cas, dans chaque établissement concerné et en tenant compte du protocole de service identifiant les patients les plus graves²⁴. L'intérêt de XIGRIS en fonction de l'étiologie infectieuse du syndrome septique ne fait pas l'objet actuellement d'un consensus (Cf. avec les experts).

4.4. Population cible

La Commission n'est pas en mesure de définir la population cible de XIGRIS.

¹⁹ GUIDET B. Actualités sur les sepsis sévères. La Lettre du Pharmacologue 18(2) : 38-39.

²⁰ Rivers E et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001 ; 345 : 1368-1377.

²¹ MINNECI P.C. et al. Meta-Analysis : the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on dose. Annals of Internal Medicine 2004 ; 141 (1) : 47-56.

²² ANNANE D. et al. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock : a systematic review and meta-analysis. BMJ OnLine First. Aug 2004; 10.1136/bmj.38181.482222.55 : 1-9.

²³ LAVIOLLE B. , BELLISSANT E. Deux nouvelles approches dans le traitement du sepsis : la protéine C activée humaine recombinante et les faibles doses de corticoïdes. Analyse méthodologique des études PROWESS et GER-INF-05. La Lettre du Pharmacologue 18 (2) : 40-44.

²⁴ Vallet B., Martin C. De l'utilisation de la protéine C activée dans le choc septique. Presse Med 2006 ; 35 (cahier 1).

4.5. Recommandations de la Commission de transparence

Avis favorable au maintien de l'agrément aux Collectivités.

La Commission souhaite réévaluer le service médical rendu par XIGRIS dans 18 mois.

Demande d'étude par la Commission de la Transparence :

La Commission de la Transparence souhaite disposer de données sur le suivi des patients traités par XIGRIS en France. L'objectif est de documenter, en situation réelle, les modalités de traitement :

- Les caractéristiques des patients traités : sexe, âge, profil clinique (contexte et sévérité du sepsis, nombre et type d'infections, existence d'un état de choc, nombre et type de défaillances d'organes, survenue de CIVD, niveau de risque hémorragique...)
- Les conditions d'utilisation de cette spécialité, en particulier les conditions de mise sous traitement : le traitements antérieurs à la mise sous XIGRIS, le délai de la mise sous XIGRIS, le schéma posologique (dose et durée de(s) perfusion (s)) et les traitements associés.
- Evolution clinique des patients en situation réelle d'utilisation (notamment la mortalité à un mois et les causes de décès) .

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.