



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 juillet 2010

**XIGRIS 5 mg, poudre pour solution pour perfusion
B/1 flacon (CIP : 564 254-2)**

**XIGRIS 20 mg, poudre pour solution pour perfusion
B/1 flacon (CIP : 564 255-9)**

Laboratoire Eli 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.

Code ATC : B01AD10

Agrée aux Collectivités. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.

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

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été octroyée à ce médicament.

Dernier rectificatif d'AMM : 8 décembre 2009.

Motif de la demande : modification du RCP (suite à une variation de type II)

Indication thérapeutique :

« Traitement de l'adulte présentant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe, en complément d'une prise en charge conventionnelle optimale. L'utilisation de Xigris doit être envisagée principalement dans les situations où le traitement peut être initié dans les 24 heures suivant la survenue d'une défaillance d'organe (pour plus d'informations, cf. Pharmacodynamie).».

Posologie : cf. RCP.

Modifications du RCP

Les modifications portent sur l'utilisation chez l'enfant (XIGRIS est désormais contre-indiqué chez les patients de moins de 18 ans) et sur les résultats de l'étude ADDRESS (le RCP précise désormais que les résultats de cette étude ne confirment pas les résultats de l'étude pivot PROWESS). Cf. Annexe 1.

Autres données

Ces données sont issues de l'étude post-inscription qui a été mise en place par le laboratoire, à partir de 2008, suite à la demande de la Commission de la transparence (avis

du 20/06/2007). Elle a pour objectif de décrire les conditions d'utilisation de Xigris et l'évolution clinique des patients traités (objectif principal: mortalité à 1 mois et description des causes de décès). Cette étude s'articule en deux volets : un premier volet rétrospectif sur les dossiers de patients hospitalisés en réanimation et traités par Xigris en France entre le 1^{er} janvier 2006 et la date de mise en place des sites de l'étude (de novembre 2008 à mai 2009) et un second volet prospectif concernant les nouveaux patients traités par Xigris dans les services de réanimation en France entre la date de mise en place de chaque site et le 30 novembre 2009. Les résultats présentés sont des résultats intermédiaires et correspondent au volet rétrospectif de l'étude. Les résultats définitifs, notamment sur le volet prospectif, seront disponibles fin 2010.

Pour cette étude, 247 centres ont été sollicités et 65 ont été actifs, incluant 936 patients (40% de la population totale de patients traités par Xigris en France entre le 01/01/2006 et le 01/05/2009). Les patients étaient le plus souvent des hommes (62,4% des cas), âgés en moyenne de 62,2 ans (avec 5 patients de moins de 18 ans). L'origine de l'infection était nosocomiale dans 18,1% des cas, communautaire dans 75,3% des cas et indéterminée dans 6,5% des cas. L'infection a été confirmée pour 81,4% des patients et suspectée pour 18,6%. Dans la grande majorité des cas (97,8%), un seul site d'infection a été identifié. Il s'agissait le plus souvent des poumons (55,2%), de l'abdomen (25,2%) et du tractus urinaire (9,7%).

La sévérité clinique des patients a été évaluée sur la base du score IGS II¹ qui était en moyenne de 60.3 points (+/- 18,7) à l'inclusion. Par ailleurs, tous les patients ont présenté au moins 2 défaillances d'organe, avec en moyenne près de 4 défaillances par patient : vasculaire (94,3%), respiratoire (91,6%), métabolique (73,8%), rénale (61,8%), hématologique (34,9%) et hépatique (14,0%). Et un peu plus d'un quart des patients présentait au moins une des comorbidités suivantes : insuffisance cardiaque chronique (9,2%), cancer métastatique ou localement avancé (6,2%), corticothérapie de plus de 3 semaines (5,5%), chimiothérapie (3,9%) et traitement immunosuppresseur (3,5%).

En termes de conditions d'utilisation de Xigris :

- Le délai entre la première défaillance d'organe et le début du traitement par Xigris a été inférieur ou égal à 1 jour pour 73,8% des patients et supérieur à 1 jour pour 26,2% d'entre eux.
- Le délai entre la seconde défaillance d'organe et le début du traitement par Xigris a été inférieur ou égal à 1 jour pour 88,2% des patients et supérieur à 1 jour pour 11,8% d'entre eux.
- La dose de perfusion a été de 24 µg/kg/heure pour 99,5% des patients
- La durée de perfusion a été de 96 heures pour 24,6% des patients (<96 heures pour 62,4% et >96 heures pour 13%).
- Près de 20% des patients ont connu au moins une interruption de leur perfusion de Xigris.
- Les traitements concomitants ont été : des antibiotiques (99,7%), de l'héparine à dose prophylactique (35,2%) ou à dose thérapeutique (9,5%), des corticoïdes (89,2%), une chirurgie septique (3,5%).
- Pendant la perfusion de Xigris, tous les patients ont eu au moins une des procédures de réanimation suivantes : remplissage vasculaire (95,7%), administration de substances vaso-actives (97,4%), ventilation mécanique (97,4%), épuration extra-rénale (56%)

A 31 jours, 255 patients ont été perdus de vue (27,2%). Ces patients semblent être plus jeunes, avoir moins de défaillance d'organe et présenter moins de comorbidités que les patients non perdus de vue.

¹ Score IGS II : L'indice de gravité simplifié (IGS) est un système simplifié d'évaluation de la sévérité, créé par Le Gall et al. à partir d'une appréciation critique du premier système APACHE. L'IGS II comporte 17 paramètres qui sont colligés dans les 24 H suivant l'admission en USI et dont le poids oscille entre 1 et 26 : âge, FC, PA systolique, Température centrale, PaO₂/FiO₂ si VM ou CPAP, Diurèse, Urée, Leucocytes, Kaliémie, Natrémie, Bicarbonatémie, Bilirubine si ictère, Score de Glasgow, Maladies chroniques (maladie hématologique ou le sida, un cancer ou la présence de métastases), Type d'admission (chirurgicale, programmée ou urgente, ou médicale).

Dans ce groupe, le laboratoire a considéré que 80 patients étaient réellement perdus de vue (ni leur date de décès ni leur date de sortie de l'hôpital n'étaient connues) et que les 175 autres patients, dont l'état de santé avait permis la sortie de l'hôpital avant 31 jours, étaient vivants à cette date.

Toutefois, ce pourcentage assez important de perdus de vue incite à une interprétation prudente des résultats sur la mortalité des patients traités par Xigris. Aussi, la Commission de la transparence a-t-elle demandé au laboratoire de tout mettre en œuvre afin de retrouver le statut vital de ces patients et de fournir des analyses complémentaires, en particulier une analyse de sensibilité sur ce critère.

Le taux brut de décès à 31 jours a été de 45,8% et variait selon :

- l'âge des patients, leur sévérité clinique (score IGS II moyen de 66 chez les patients décédés contre 59 chez les survivants et les comorbidités associées.
- le type d'hôpital : plus élevé en hôpital général (50,6%), régional (48,9%) qu'en hôpital privé (45,1%), universitaire (41,5%) ou militaire (33,3%)
- la région : 32,2% en Région Centre Ouest contre 47,8% en Région Nord Ouest par exemple.
- le délai entre la 1ère défaillance d'organe et le début de la perfusion : 42,4% si ce délai était inférieur ou égal à 1 jour contre 54,2% si le délai est supérieur à 1 jour.

Des analyses multivariées seront fournies dans le rapport final (fin 2010).

Note: un taux de décès de 25% à 28 jours avait été retrouvé dans l'étude PROWESS chez les patients présentant un sepsis sévère avec au moins une défaillance d'organe.

Concernant la tolérance :

- Pendant la perfusion de Xigris (perfusion + 1 jour), 2,0% des patients (19 patients) ont présenté au total 19 événements hémorragiques graves
- Entre le début de la perfusion et la fin de l'étude, 4,7% des patients (44 patients) ont présenté un total de 49 événements hémorragiques graves : 42,9% étaient gastro-intestinaux (16 patients), 26,5% intracrâniens (13 patients), 14,3% intra-abdominaux (7 patients) ; 22,9% de ces événements hémorragiques graves (chez 11 patients) ont conduit au décès du patient.

Note : à 28 jours, ce taux est de 3,5% dans PROWESS, 6,5% dans ENHANCE et 3,9% dans ADDRESS.

En conclusion :

- Ces résultats, encore partiels, apportent des éléments de réponse sur les conditions d'utilisation de Xigris, les caractéristiques des patients traités (en particulier, un profil clinique plus sévère que celui des patients ayant été inclus dans les essais), leur évolution clinique et la tolérance du produit.

Le taux de mortalité observé (46% à 31j) semble plus important que celui observé dans l'étude PROWESS (25% à 28 j), mais les patients ne sont pas les mêmes en terme de sévérité. Les résultats de l'étude prospective et des analyses complémentaires attendus fin 2010 pourront apporter des précisions sur les facteurs de risque impliqués.

Note: ce taux est comparable à celui observé dans les registres belge, canadien, anglais et dans le registre PROGRESS réalisé dans 37 pays et il est supérieur à celui observé dans le registre américain.

- Des études cliniques comparatives randomisées sont en cours de réalisation.

La commission avait considéré en 2007² que le service médical rendu par XIGRIS était faible dans l'attente des résultats des études cliniques supplémentaires.

Les données actuellement disponibles ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

² Avis de la commission du 20 juin 2007

Dont acte.

La Commission souhaite que les résultats des études cliniques en cours lui soient communiqués dès que possible ; elle réévaluera le service médical rendu de XIGRIS au plus tard dans 18 mois.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique