

AVIS DE LA COMMISSION

16 juin 2004

MELAGATRAN ASTRAZENECA 3 mg/0,3 ml, solution injectable
Boîte de 10 seringues pré-remplies

mélagatran

Liste I – Réserve hospitalière

EXANTA 24 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 10 comprimés
Boîte de 50 comprimés

ximélagatran

Liste I – Médicament soumis à prescription initiale hospitalière

Laboratoires ASTRA ZENECA

Date de l'AMM : 23 décembre 2003
(procédure d'enregistrement **nationale**)

Motif de la demande :

1- MELAGATRAN ASTRAZENECA 3 mg/0,3 ml, solution injectable :

- inscription Collectivités (boîte de 10 seringues pré-remplies). CIP 564 992-3

2- EXANTA 24 mg, comprimé pelliculé :

- inscription Sécurité Sociale et Collectivités : boîtes de 10 comprimés. CIP 363 532-5

- inscription Collectivités : boîtes de 50 comprimés. CIP 564 991-7

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

- mélagatran
- ximélagatran

1.2. Originalité

Le ximélagatran (EXANTA) est une pro-drogue du mélagatran qui est la substance active. Le mélagatran est un inhibiteur direct, compétitif et réversible de la thrombine, utilisable par voie orale. **Le ximélagatran et le mélagatran font partie d'un même schéma thérapeutique dans le cadre de leur indication.**

1.3. Indication

Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure programmée : prothèse de hanche ou de genou.

1.4. Posologie

Le traitement par mélagatran puis ximélagatran doit être débuté, seulement après l'intervention chirurgicale, par voie injectable (mélagatran) et poursuivi par voie orale (ximélagatran).

Forme injectable (mélagatran)

Une dose post-opératoire de 3 mg (0,3ml) de mélagatran sera administrée par voie sous-cutanée à partir de la 4^e heure suivant la fin de l'intervention. L'heure d'administration de la première injection de mélagatran doit être strictement respectée. Cette dose doit être poursuivie à raison de 2 injections par jour pendant 1 à 2 jours, jusqu'à ce que le patient puisse prendre le traitement par voie orale.

Forme orale (ximélagatran)

Le traitement par ximélagatran (EXANTA 24 mg, comprimé pelliculé) peut être débuté en relais de la forme injectable dès le lendemain de l'intervention, à la posologie d'un comprimé, 2 fois par jour. Les comprimés peuvent être pris au cours ou à distance des repas.

La durée totale de traitement recommandée est de 8 à 11 jours. Aucune donnée n'étant actuellement disponible concernant l'efficacité et la sécurité d'une prophylaxie prolongée au-delà de 11 jours, la durée du traitement par mélagatran puis ximélagatran ne doit pas être prolongée au-delà de 11 jours.

Si un traitement anticoagulant plus prolongé est nécessaire, le relais peut être pris par un traitement pour lequel il existe une expérience dans la prophylaxie prolongée

Populations particulières

Insuffisance rénale

EXANTA 24 mg, comprimé pelliculé est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère [Clairance de la créatinine (Cl_{Cr}) < 30 ml/min].

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} comprise entre 30 et 50 ml/min), peu de données cliniques sont disponibles à la posologie préconisée. Compte-tenu des données de cinétique disponibles (cf. rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques du RCP), EXANTA 24 mg, comprimé pelliculé sera utilisé avec précaution et une surveillance étroite s'impose.

Sujets âgés

Chez les patients âgés de plus de 75 ans, peu de données cliniques sont actuellement disponibles à la posologie préconisée. EXANTA 24 mg, comprimé pelliculé sera utilisé avec précaution et une surveillance étroite s'impose.

Insuffisance hépatique et anomalies des transaminases

EXANTA 24 mg, comprimé pelliculé est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique et/ou si le taux d'ALAT est supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale avant traitement.

Un dosage des ALAT doit être effectué avant l'intervention chirurgicale.

Poids

Peu de données cliniques sont disponibles concernant l'utilisation d'EXANTA 24 mg, comprimé pelliculé chez les patients de moins de 50 kg (cf. rubrique 4.4 mises en garde et précautions d'emploi).

Les données cliniques actuellement disponibles concernant l'utilisation d'EXANTA 24 mg, comprimé pelliculé chez les patients ayant un BMI supérieur à 35 kg/m² sont limitées et ne permettent pas d'écartier totalement la possibilité d'une diminution d'efficacité.

Pédiatrie

La tolérance et l'efficacité d'EXANTA 24 mg, comprimé pelliculé chez les patients de moins de 18 ans n'ayant pas été étudiées, son utilisation est déconseillée chez l'enfant et l'adolescent.

Note

« Lors de l'administration aux doses préventives recommandées, les tests de coagulation utilisés en routine, tels que taux de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activée (TCA) sont relativement peu sensibles à l'activité du mélagatran. Ils sont donc inadaptés pour évaluer le niveau de coagulation » (cf. RCP).

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

B	Sang et organes hématopoï étiques
B01	Antithrombotiques
B01A	Antithrombotiques
B01AE	
B01AE04	mélagatran
B01AE05	ximélagatran

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Ce sont les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et le fondaparinux, dans le cadre de la thromboprophylaxie initiale en chirurgie orthopédique majeure programmée du membre inférieur :

- héparines de bas poids moléculaire :
 - daltéparine : FRAGMINE 0,2ml,
 - énoxaparine : LOVENOX 0,4ml.
 - nadroparine : FRAXIPARINE ;
 - reviparine : CLIVARINE 0,6ml ;
 - tinzaparine : INNOHEP.

- fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg)

N.B. L'intérêt d'un traitement prophylactique en chirurgie orthopédique de hanche après l'intervention a été établi pour l'énoxaparine durant 4 à 5 semaines (LOVENOX) et pour la daltéparine (FRAGMINE) jusqu'à 35 jours. Pour les autres HBPM, la durée de traitement préconisée est de 10 jours dans la majorité des cas, un relais par un antivitamine K (AVK) devant ensuite être envisagé.

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Elle ne peut être réalisée, compte tenu de la variabilité des posologies préconisées par l'AMM pour les HBPM.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Introduction

Trois études comparant le mélagatran/ximélagatran à l'énoxaparine ont été présentées dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur (prothèse totale de hanche ou de genou) :

- une étude de phase II de recherche de dose (METHRO II) qui n'a pas été retenue pour l'analyse ci-dessous.
- une étude contrôlée (EXPRESS) qui n'a pas été retenue non plus pour l'analyse, car réalisée selon un schéma d'administration différent de celui préconisé par l'A.M.M. (administration d'une dose pré-opératoire de mélagatran/ximélagatran). Il est à noter que, dans cette étude, le surcroît de saignement observé chez les patients ayant reçu mélagatran/ximélagatran a été attribué à l'administration de cette première dose en pré-opératoire de mélagatran.
- l'étude METHRO III sur la quelle porte l'analyse ci-dessous.

Etude METHRO III

Objectif de l'étude : Comparer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par mélagatran puis ximélagatran à celles de l'énoxaparine, dans la prévention de la MTEV chez des patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique programmée pour mise en place d'une prothèse de hanche ou de genou.

L'objectif initial de cette étude était de démontrer la supériorité du traitement par mélagatran/ximélagatran sur l'énoxaparine. L'objectif secondaire était d'établir la non-infériorité du traitement par mélagatran/ximélagatran par rapport à l'énoxaparine.

Méthodologie

Type d'étude : étude comparative sur 2 groupes parallèles, randomisée, en double-aveugle, multicentrique.

Pour satisfaire aux guidelines européens concernant les études de non-infériorité dans la prévention de la MTEV, ce sont les résultats concernant les thromboses veineuses profondes (TVP) proximales et non les TVP totales (proximales ou distales) qui ont été pris en compte pour l'évaluation du critère principal de jugement (cette modification a fait l'objet d'un amendement du protocole de cette étude).

Traitements

La 1^{ère} administration de mélagatran a eu lieu en post-opératoire : par voie sous-cutanée, à la dose de 3 mg/0,3 ml à partir de la 4^e heure suivant la fin de l'intervention et continuée pendant 1 à 2 jours à la dose de 3 mg, 2 fois par jour ; puis, un relais par ximélagatran (EXANTA 24 mg), administré par voie orale, à la dose de 24 mg 2 fois par jour a été assuré, dès que l'état du patient le permettait.

L'énoxaparine a été administrée par voie sous-cutanée, à la dose de 40 mg/jour en 1 prise, la 1^{ère} dose ayant été administrée la veille de l'intervention.

Les traitements ont été administrés pendant une durée totale de **8 à 11 jours**, sans adaptation de posologie en fonction de tests de coagulation.

Critères d'inclusion

- les patients étaient âgés d'au moins 18 ans ; leur poids devait être d'au moins 40 kg.

Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus, les patients ayant :

- des antécédents hémorragiques (hémorragie intracrânienne, digestive, intraoculaire)
- des antécédents d'accident vasculaire cérébral de moins de 30 jours
- une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).
- une insuffisance hépatique ou une pathologie hépatique active.

Traitements concomitants

La prise de médicaments anticoagulants/antiagrégants devait être interrompue au moins 7 jours avant l'intervention.

Critère de jugement d'efficacité

L'évaluation de la non-infériorité a porté sur un critère composite combiné « Proximal VTE » associant la présence ou l'absence de TVP proximale à la phlébographie et/ou embolie pulmonaire (EP) et/ou décès dû à une EP ou non expliqué, au cours de la période de traitement comprise entre 8 et 11 jours.

La différence d'efficacité entre les deux traitements ne devait pas être supérieure à $\Delta = 2\%$ (borne de non infériorité retenue).

NB. Le critère TVP proximale est considéré comme un critère phlébographique pertinent en termes de conséquences cliniques et conforme au critère de non – infériorité des guidelines européens.

L'évaluation de la supériorité a porté sur un critère composite combiné « Total VTE » associant la présence ou l'absence d'une thrombose veineuse profonde TVP totale à la phlébographie et/ou embolie pulmonaire (EP) et/ou décès dû à une EP ou non expliqué, au cours de la période de traitement comprise entre 8 et 11 jours.

Critères secondaires

D'efficacité

- évaluation de l'incidence de survenue des événements thromboemboliques veineux symptomatiques (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) au cours de la période de traitement et la période de suivi post-opératoire, soit au total un suivi de 4 à 6 semaines.

De tolérance

- évaluation de la survenue des événements indésirables au cours de la période de suivi des 4 à 6 semaines post-opératoires, avec notamment une appréciation du risque hémorragique :

- saignements majeurs et mineurs ;
- volume des pertes sanguines et besoins transfusionnels au décours de la période péri-opératoire.

Résultats

L'étude a inclus 2 874 patients (1 439 mélagatran/ximélagatran ; 1 435 énoxaparine) dont **2 788 (1 399 mélagatran/ximélagatran ; 1 389 patients énoxaparine)** ont été opérés pour prothèse totale de hanche ou de genou, sous anesthésie loco-régionale dans 70,5% des cas.

Ces patients, âgés de 66 ans en moyenne, étaient de sexe féminin dans 62% des cas, et avaient un poids moyen de 77 kg.

30% des patients ont bénéficié d'une chirurgie orthopédique majeure programmée du genou.

Nombre de sujets	mélagatran/ximélagatran	énoxaparine	Total
Randomisés	1 429	1 424	2 853
Age moyen (min, max)	66,4 (25-93)	65,8 (26-93)	66.1 (25-93)
Type de chirurgie			
- prothèse de hanche :	966	957	1 923
- prothèse du genou :	433	432	.. 865
Nb de patients évalués sur le critère de supériorité : Total VTE	1 146	1 122	2 268
Nb de patients évalués sur le critère de non infériorité : Proximal VTE	1 144	1 113	2 257
Nb de patients évalués pour les effets indésirables	1 429*	1 425*	2 854*
Dont saignements, transfusion et résultats des examens de laboratoire	1 399**	1 389**	2 788**

* effets indésirables

** Saignements, transfusion et résultats des examens de laboratoire.

3.1. Efficacité

La non-infériorité du traitement par mélagatran puis ximélagatran par rapport à l'énoxaparine a été montrée **sur les événements du critère composite comprenant les thromboses proximales** « Proximal VTE » avec 5,7% [IC 95% : 4,3 ; 7,07%] par le mélagatran/ximélagatran et 6,2% [IC 95% : 4,74 ; 7,66%] d'événements par l'énoxaparine. La différence entre les deux traitements a été de $\Delta = 0,52$, IC 95% [- 2,52 ; + 1,43].

Précisions sur les effectifs analysés :

ITT population	PTH+PTG	1 399	1 389	2 788
	PTH	966	957	1 923
	PTG	433	432	865

Proximal VTE	mélagatran ximélagatran	+ énoxaparine	Bénéfice absolu
PTH + PTG	65/ 1 144 (5,7%)	69/ 1 113 (6,2%)	-0,5 % (-2,5% ; 1,4%)
PTH	50/ 817 (6,1%)	49/ 803 (6,1%)	0% (-2,3% ; 2,4%)
PTG	15/ 327 (4,6%)	20/ 310 (6,5%)	- 1,9% (-5,4% ; 1,7%)

Proximal VTE : critère d'efficacité avec les TVP proximales

PTH : prothèse de hanche

PTG : prothèse de genou

La différence entre les 2 groupes de traitement sur le critère composite comprenant les « Total VTE » n'a pas été pas significative : 31.0% d'événements [IC 95% : 28,3% ; 33,7%] dans le groupe mélagatran/ximélagatran et 27.3% [IC 95% : 26,6% ; 29,9%] dans le groupe énoxaparine (p=0.052) ».

« TOTAL VTE »	mélagatran ximélagatran	+ énoxaparine	Bénéfice absolu
PTH + PTG	355/ 146 (31,0%)	306/ 122 (27,3%)	3,7 % (0% ; 7,4%)
PTH	205/ 806 (25,4%)	153/ 789 (19,4%)	6% (2% ; 10,1%)
PTG	150/ 340 (44,1%)	153/ 333 (46,0%)	-1,8 % (-9,3% ; 5,7%)

Total VTE : critère d'efficacité avec les TVP totales.

THR : prothèse de hanche

TKR : prothèse de genou

NNT : nombre de sujets à traiter en moyenne pour éviter la survenu d'un des événements du critère cde jugement composite

L'incidence des événements thromboemboliques symptomatiques (phlébites, embolies pulmonaires et décès de cause inexplicés), observée pendant la durée totale de l'étude incluant les 46 semaines de suivi, a été comparable dans les 2 groupes. Elle a été de 25 événements (1,8%, dont 2 EP et aucun décès) dans le groupe mélagatran/ximélagatran et de 32 événements (2,2%, dont 10 EP et 1 décès) dans le groupe énoxaparine.

3.2. Effets indésirables

L'analyse de la tolérance a porté 2 788 patients. Les patients âgés de plus de 75 ans ont représenté près de 20 % de la population évaluée (594/2 788) et les patients ayant une insuffisance rénale modérée près de 14%.

Les taux de saignements sévères ont été comparables dans les 2 groupes de traitement (1,43% dans le groupe mélagatran/ximélagatran et 1,66% dans le groupe énoxaparine).

Le taux de transfusion hétérologue a été de 33,29% dans le groupe mélagatran/ximélagatran et de 39,31% dans le groupe énoxaparine (p=0,001). Les critères de transfusion ont été laissés à l'appréciation des investigateurs. La signification clinique de cette différence est donc difficile à interpréter, en l'absence de différence entre les groupes pour les volumes moyens de perte sanguine (1 115 ml dans le groupe mélagatran/ximélagatran et 1 100 ml dans le groupe énoxaparine) et de critères établis et homogènes pour la prise de décision de transfusion.

Aucune thrombopénie induite n'a été mise en évidence.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans le groupe mélagatran/ximélagatran ont été :

- anémie post-opératoire
- collection séreuse post-opératoire
- nausées, vomissements

Ces événements indésirables peuvent s'expliquer par la nature même des interventions chirurgicales et leur incidence n'a pas différé entre les deux groupes de traitement.

Dans l'étude METHRO III, une incidence accrue de l'élévation des enzymes hépatiques a été observée chez les patients ayant reçu de l'énoxaparine par rapport à ceux ayant reçu le mélagatran/ximélagatran. Néanmoins, il convient de noter qu' « une incidence accrue de l'élévation des enzymes hépatiques (essentiellement aminotransférases) a été observée lors de l'utilisation du ximélagatran au long cours (au-delà de deux mois). Ces élévations ont été réversibles chez la plupart des patients, dans un délai approximatif de 2 mois suivant l'arrêt du traitement » (cf. RCP).

3.3. Conclusion

Selon les résultats de l'étude METHRO III, l'efficacité du traitement par mélagatran/ximélagatran a été non inférieure à celle d'un traitement par énoxaparine pour la prévention à court terme des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique programmée du membre inférieur (prothèse de hanche ou de genou), en termes de survenue des thromboses proximales. La supériorité n'a pas été démontrée.

Le fait de ne pouvoir poursuivre la thromboprophylaxie au delà de 11 jours, notamment après la pose d'une prothèse de hanche, limite l'intérêt d'EXANTA 24 mg, administrable par voie orale.

Les données cliniques disponibles concernant l'utilisation d'EXANTA 24 mg, comprimé pelliculé chez les patients ayant un BMI supérieur à 35 kg/m² sont limitées et ne permettent pas d'écarter totalement la possibilité d'une diminution d'efficacité de ce traitement chez ces patients (cf. RCP).

Les données d'efficacité et de tolérance chez les sujets âgés sont limitées ; or ces patients représentent la population relevant de ce type d'indication.

Le profil de tolérance des deux traitements a été globalement comparable, dans le cadre d'un traitement à court terme. Néanmoins, on dispose de peu de données, pour la tolérance chez certaines populations à risque : patients ayant une insuffisance rénale modérée, âgés et/ou de faible poids, patients obèses, antécédents ou facteurs de risque hémorragique.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les thromboses veineuses profondes sont responsables d'une mortalité (embolie pulmonaire mortelle) et d'une morbidité (maladie post-phlébitique) importantes.

Les patients opérés d'une chirurgie orthopédique programmée du membre inférieur pour la mise en place d'une prothèse totale de hanche ou de genou représentent une population à risque thromboembolique élevé.

Les spécialités MELAGATRAN ASTRAZENECA 3 mg/0,3 ml, solution injectable et EXANTA 24 mg, comprimé pelliculé entrent dans le cadre du traitement préventif de la maladie thromboembolique veineuse.

Les spécialités MELAGATRAN ASTRAZENECA 3 mg/0,3 ml, solution injectable et EXANTA 24 mg, comprimé pelliculé sont des traitements de 1^{ère} intention.

- Le rapport efficacité/effets indésirables du mélagatran/ximélagatran est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses dans la thromboprophylaxie initiale après chirurgie programmée de la hanche et du genou, dont les HBPM et le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg).

Le service médical rendu par les spécialité MELAGATRAN ASTRAZENECA 3 mg/0,3 ml, solution injectable et EXANTA 24 mg, comprimé pelliculé est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Une supériorité d'efficacité par rapport à l'énoxaparine n'est pas établie et le profil d'effets indésirables de ces deux médicaments semble comparable à court terme, selon les résultats de l'étude clinique METHRO III. Les spécialités MELAGATRAN ASTRAZENECA 3 mg/0,3 ml, solution injectable et EXANTA 24 mg, comprimé pelliculé n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à l'énoxaparine (LOVENOX), dans la prévention à court terme des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure programmée (prothèse de hanche ou de genou).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse est d'éviter les deux complications que sont l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique.

Actuellement, malgré les traitements préventifs disponibles (héparinothérapie standard ou HBPM, antivitamine K), la fréquence des TVP radiologiques reste de l'ordre de 15 à 20% et celle des thromboses cliniques de l'ordre de 2 à 3,5%. La fréquence de survenue d'une embolie pulmonaire mortelle est de l'ordre de 0,3%.

La phlébographie (utilisée dans les études cliniques) surestime le risque clinique.

Tout comme pour l'héparinothérapie standard (réduction de la mortalité ; A.N. Nicolaidis ; J vasc Br 2002), l'intérêt des HBPM dans les situations chirurgicales à risque thrombogène élevé (chirurgie orthopédique de hanche, du genou) est établi.

Le traitement par mélagatran puis ximélagatran (ce dernier étant administré par voie orale), peut représenter une alternative pour la prise en charge des patients dans la thromboprophylaxie à court terme après chirurgie orthopédique programmée de hanche ou de genou. Cependant, dans la mesure où l'intérêt de poursuivre la thromboprophylaxie notamment suite à la mise en place d'une prothèse de hanche a été établi, un relais par HBPM (énoxaparine ou daltéparine) ou par un anticoagulant oral devra être envisagé pour les patients ayant reçu initialement un traitement par mélagatran/ximélagatran. Par ailleurs, le traitement par mélagatran/ximélagatran n'est pas indiqué après une chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur non programmée.

4.4. Population cible

Selon les données du PMSI « Médecine Chirurgie Obstétrique » 2001, on dénombrait :

- 107 196 séjours pour prothèse de hanche
 - 59 121 séjours pour chirurgie majeure du genou
- Soit un total de 166 317 actes.

La population cible peut être estimée à environ 166 500 patients (si on fait l'hypothèse qu'un acte correspond à un patient).

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (EXANTA 24 mg en boîte de 10 comprimés) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (EXANTA 24 mg en boîte de 50 comprimés et MELAGATRAN ASTRA ZENECA 3 mg/0,3 ml, solution injectable en boîte de 10 seringues pré-remplies).

4.5.1 Conditionnement : le conditionnement en 10 comprimés de la spécialité EXANTA 24 mg n'est adapté qu'à la prise en charge d'une minorité de patients. Pour la majorité des patients, la durée du traitement en ville sera inférieure à 5 jours. Un conditionnement en boîte de 2 comprimés est demandé par la Commission de la transparence.

4.5.2 Taux de remboursement (EXANTA 24 mg, boîte de 10 comprimés) : 65%.