

Haute Autorité de santé

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

16 mars 2005

REVASC 15 mg/0,5 ml, poudre et solvant pour solution injectable
Boîte de 10 flacons de poudre + 10 ampoules de solvant. (CIP : 365 708-3)

Laboratoires CANYON PHARMACEUTICALS

Désirudine

Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 9 juillet 1997
(procédure européenne centralisée)

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Désirudine

1.2. Originalité

La désirudine, un analogue de l'hirudine naturelle, est un inhibiteur de la thrombine.

1.3. Indications

Prévention des thromboses veineuses profondes après chirurgie orthopédique programmée (prothèse de hanche et de genou).

1.4. Posologie

Le traitement par Revasc doit être débuté sous le contrôle d'un médecin ayant une expérience dans les troubles de la coagulation.

Adultes et patients âgés :

La dose recommandée est de 15 mg de désirudine 2 fois par jour. La première injection sera effectuée 5 à 15 minutes avant l'intervention chirurgicale mais le cas échéant après l'induction d'une anesthésie locorégionale.

Le traitement par la désirudine doit ensuite être poursuivi en postopératoire à raison de 2 injections par jour pendant 9 à 12 jours maximum ou jusqu'à déambulation active et complète du patient (considérer le plus court de ces deux délais).

Aucune expérience clinique ne permet actuellement de justifier la prolongation du traitement avec la désirudine au-delà de 12 jours.

Enfants :

On ne dispose d'aucune expérience de l'emploi de la désirudine chez l'enfant. Revasc ne doit pas être utilisé chez l'enfant jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles.

Insuffisants rénaux :

La désirudine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min, ce qui correspond à une créatininémie > 2,5 mg/dl ou 221 µmol/l). Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine comprise entre 31 et 90 ml/min : cf Mises en garde/Précautions d'emploi), une surveillance du TCA (temps de céphaline activée) devra être réalisée.

Insuffisants hépatiques :

La désirudine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée, une surveillance du TCA est recommandée.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2004)

B : Sang et organes hématopoïétiques
B01 : Antithrombotiques
B01AE : Inhibiteurs directs de la thrombine
B01AE01 : Désirudine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison
Néant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

2.3.1 Pour la thromboprophylaxie initiale en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur (jusqu'à 9 à 12 jours après l'intervention) :

- héparines non fractionnées,
- héparines de bas poids moléculaire (HBPM),
- fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg)
- mélagatran (MELAGATRAN ASTRAZENECA 3 mg/0,3 ml, solution injectable) suivi du ximélagatran per os (EXANTA 24 mg).
- danaparoï de (ORGARAN).

2.3.2 Pour la thromboprophylaxie prolongée en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur (après chirurgie de la hanche) :

- 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.

- Anticoagulants oraux (antivitamines K) :
 - coumariniques (acénocoumarol, tiocloumarol, warfarine)
 - dérivés de l'indanedione (fluindione, phénindione).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier examiné pour l'avis initial de la Commission de transparence du 16 décembre 1998 comportait deux études de recherche de dose ayant conduit à la posologie actuellement recommandée de 15 mg de désirudine x 2/j et deux études cliniques ayant évalué l'intérêt clinique de la désirudine en comparaison à une héparine non fractionnée (H.N.F.) dans une étude et à l'énoxaparine (LOVENOX) dans l'autre.

La firme n'a pas déposé d'études cliniques nouvelles d'efficacité.

Une comparaison indirecte avec le fondaparinux (ARIXTRA) est présentée.

Des données de pharmacovigilance sont disponibles.

3.1. Efficacité

3.1.1 Rappel des résultats d'efficacité des deux études comparatives, randomisées, multicentriques (avec une posologie de désirudine de 15 mg x2/j)

Les traitements comparés ont été administrés, en double-aveugle, à des patients âgés de plus de 18 ans, pesant au moins 50 kg, et bénéficiant de la pose d'une prothèse totale de hanche. La 1ère injection a eu lieu avant l'intervention chirurgicale.

L'H.N.F. a été administrée à la posologie de 5 000 UI x 3/j ; l'énoxaparine à la posologie de 40 mg x1/j.

La durée de la thromboprophylaxie a été de 8 jours dans l'étude H.N.F. et de 12 jours dans l'étude énoxaparine.

Les patients présentant notamment un risque de saignement ou une insuffisance rénale (créatininémie supérieure à 180 µmol/l) n'ont pas été inclus.

Le critère de jugement d'efficacité a été l'incidence de survenue des événements thromboemboliques veineux. Il s'agit d'un critère composite associant l'incidence de survenue d'événements radiologiques (thromboses veineuses profondes totales et thromboses veineuses profondes proximales diagnostiquées par phlébographie ascendante) et thrombotiques (thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires symptomatiques, embolies pulmonaires mortelles et décès de cause inexpliquée).

Résultats :

L'analyse des résultats a été réalisée en *per protocole*. Pour près de 20% des patients initialement randomisés, les résultats du critère de jugement ne sont pas connus. Les résultats en intention de traiter ne sont pas présentés par le laboratoire.

A. En comparaison à une héparine non fractionnée (HNF) (445 patients randomisés):

- l'incidence de survenue des thromboses veineuses profondes a été de 7,5% (13 patients sur 174) dans le groupe traité par désirudine et de 23% (41 patients sur 177) dans le groupe traité par l'H.N.F, soit une réduction du risque absolu de 15,5% en faveur de la désirudine ($p < 0,0001$).

- l'incidence de survenue d'une thrombose veineuse profonde proximale a été de 3,5% (6 patients sur 174) dans le groupe traité par désirudine et de 16,5% (29

patients sur 177) dans le groupe traité par l'H.N.F, soit une réduction du risque absolu de 13% en faveur de la désirudine ($p < 0,0001$).

B. En comparaison à l'énoxaparine (2 079 patients randomisés) :

- l'incidence de survenue des thromboses veineuses profondes totales a été de 18,4% (142 patients sur 773) sous désirudine et de 25,5% (196 patients sur 768) sous énoxaparine, soit une réduction du risque absolu de l'ordre de 7% en faveur de la désirudine ($p = 0,001$).
- l'incidence de survenue d'une thrombose veineuse profonde proximale a été de 4,5% (36 patients sur 802) sous désirudine et de 7,5% (59 patients sur 785) sous énoxaparine, soit une réduction du risque absolu de 3% en faveur de la désirudine ($p = 0,001$).

Commentaires

- L'évaluation sur le critère de jugement a été limitée à 11 à 12 jours de traitement ; or un traitement préventif prolongé est justifié chez la majorité de ces patients et les événements thrombo-emboliques veineux surviennent aussi au-delà de cette période initiale. Ainsi, deux HBPM (énoxaparine et dalteparine) sont indiquées pour une thromboprophylaxie jusqu'à 35 jours après l'intervention.
- La comparaison clinique la plus pertinente a été celle réalisée versus énoxaparine, HBPM considérée comme un des traitements de référence. La désirudine est apparue plus efficace que l'énoxaparine pour prévenir la survenue d'une TVP proximale (critère intermédiaire).
- L'évaluation a porté sur un critère composite qui associe des événements radiologiques et cliniques ; la phlébographie tend à surestimer¹ le risque clinique. Aucune différence sur la survenue des événements cliniques n'a été mise en évidence en comparaison à l'énoxaparine (ou à une héparine non fractionnée) dans ces études. Il n'est donc pas possible de mesurer l'impact éventuel de la désirudine sur la survenue des événements cliniques (thromboses veineuses symptomatiques, embolies pulmonaires, décès).

3.1.2 Comparaison indirecte

Le laboratoire propose de comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la désirudine (REVASC) à celles du fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg). Cette comparaison indirecte prend en compte d'une part les résultats de l'étude désirudine/énoxaparine et d'autre part ceux d'une méta-analyse² de quatre études comparatives fondaparinux/énoxaparine réalisées dans le cadre de la chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur.

La méta-analyse a montré une réduction de l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux de 6,8% sous fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) versus 13,7% sous énoxaparine (LOVENOX), soit une réduction du risque absolu de 6,9% en faveur du fondaparinux, dans les 11 jours suivant l'intervention. La majorité des événements observés ont été des thromboses veineuses profondes (TVP) asymptomatiques et distales. La fréquence de survenue des événements thrombo-emboliques symptomatiques (TVP et embolie pulmonaire) a été faible et n'a pas été

¹ M. O'Donnell and col.. Reduction of out-of-hospital symptomatic venous thromboembolism with low-molecular weight heparin following elective hip arthroplasty. A systematic review. Arch Intern Med 2003 ; 163 : 1362-1366.

² A. Turpie et coll. Fondaparinux versus enoxaparine for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. A meta-analysis of 4 randomized double-blind studies.

différente entre les groupes fondaparinux (ARIXTRA) et énoxaparine (LOVENOX) à J11. De même, le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) a entraîné une réduction de l'incidence des TVP proximales de 1,3% versus 2,9% sous énoxaparine, soit une réduction du risque absolu de 1,6%, dans les 11 jours suivants l'intervention.

La méta-analyse a aussi fait apparaître que les saignements majeurs ont été significativement augmentés sous fondaparinux (2,7%) versus énoxaparine (1,7%) ($p = 0,008$). Cependant, en considérant uniquement les deux études où l'énoxaparine a été débutée à la dose de 40 mg une fois par jour 12 heures avant l'intervention (c'est-à-dire selon le schéma d'administration européen), et en excluant les patients³ fragiles ayant reçu la 1^{ère} dose de fondaparinux moins de 6 heures après l'intervention chirurgicale (donc conformément à la posologie préconisée par l'A.M.M), les taux de saignements majeurs n'ont pas été statistiquement différents entre les deux groupes de traitement (de 2,8% sous fondaparinux et de 2,6% sous énoxaparine).

Commentaires

La désirudine a été évaluée chez des patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale pour pose d'une prothèse totale de hanche, et pour une période de 12 jours maximum.

Les résultats de la méta-analyse (fondaparinux 2,5 mg) ont concerné des patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale pour prothèse totale de hanche (2 études), prothèse totale du genou (1 étude) ou après une fracture de hanche (1 étude). Or, le risque thrombo-embolique veineux est différent dans chacune de ces situations cliniques ; il est considéré par les experts comme plus élevé dans le cadre de la chirurgie du genou. L'extrapolation des résultats observés dans le cadre d'une chirurgie programmée (mise en place d'une prothèse de hanche ou de genou) à une chirurgie non programmée (fracture de hanche) est discutable.

Une corrélation existe entre la survenue des thromboses veineuses profondes (notamment quand elles sont proximales) et le risque de survenue d'un événement clinique (notamment d'une embolie pulmonaire) qui est une des finalités du traitement préventif. Au vu des études cliniques disponibles ayant comparé le fondaparinux ou la désirudine à l'énoxaparine, une comparaison en termes de survenue des thromboses veineuses profondes proximales (critères intermédiaires) peut donc être envisagée. Elle montre que la désirudine et le fondaparinux sont plus efficaces que l'énoxaparine pour prévenir la survenue de thromboses radiologiques asymptomatiques (distales ou proximales).

Mais, il est difficile d'apprécier une différence sur la réduction du risque absolu de moins de 2% par rapport à l'énoxaparine entre ces deux principes actifs (- 6,9% en faveur du fondaparinux et -7% en faveur de la désirudine). D'autant que, pendant la période de suivi, aucune différence entre les traitements n'a été mise en évidence pour la survenue des événements thromboemboliques veineux cliniques. A noter que les événements thrombo-emboliques veineux surviennent aussi au-delà de la période de 12 jours évaluée dans ces études.

La désirudine a été évaluée sur une période n'excédant pas 12 jours de traitement, alors que l'énoxaparine dans la chirurgie pour pose d'une prothèse totale de hanche

³ Patients fragiles : patients de plus de 75 ans et/ou ayant un poids de moins de 50 kg et/ou une clairance de la créatinine de plus de 50 ml/min.

(la dalteparine, et le fondaparinux après fracture de hanche) ont été évalués pendant une période allant jusqu'à 35 jours.

Il apparaît donc que cette comparaison indirecte soulève des difficultés d'ordre méthodologique. L'extrapolation des différences observées sur la phlébographie en termes de bénéfice clinique pour le patient est délicate, d'autant que la durée d'évaluation de la désirudine et du fondaparinux dans la chirurgie de hanche a été limitée à 12 jours, alors qu'une thromboprophylaxie plus longue est préconisée par les experts dans la chirurgie orthopédique pour pose d'une prothèse de hanche.

3.2. Effets indésirables

Les données présentées par le laboratoire dans les conditions réelles d'utilisation (patients traités, durée des traitements, résultats cliniques de la prévention) depuis la commercialisation de REVASC sont limitées.

Dans les études cliniques, la tolérance a été jugée sur le niveau des pertes sanguines et des transfusions au cours de la période péri-opératoire, sur l'incidence des complications hémorragiques mineures et majeures ainsi que sur le profil des autres effets indésirables. La prise de désirudine n'a pas été associée à une augmentation significative du risque hémorragique en comparaison à l'énoxaparine ou à une héparine non fractionnée.

Aucune thrombopénie induite par la désirudine n'a été observée. Compte tenu de son mécanisme d'action, la désirudine pourrait être utile chez les patients ayant eu une thrombopénie héparino-dépendante (TIH). Cependant, REVASC ne possède pas d'indication spécifique chez ces patients ; des alternatives⁴ existent (danaparoi de : ORGARAN ; lépirudine : REFLUDAN). Dans les études disponibles, aucune analyse dans ce sous-groupe n'a été prévue (et réalisée).

Dans l'étude comparative versus énoxaparine, l'administration de la désirudine a été associée à davantage d'hématomes au site d'injection (2,8% contre 0,6% sous énoxaparine).

Par ailleurs, des données de pharmacovigilance ont conduit à une modification de l'A.M.M. « De rares cas d'hémorragie, parfois fatales, ont été rapportés ainsi que des réactions anaphylactiques/anaphylactoi des entraînant un choc, lors d'études réalisées après la mise sur le marché du médicament ».

3.3. Conclusion

Dans une étude, la désirudine (REVASC) a été plus efficace que l'énoxaparine (LOVENOX) pour prévenir la survenue d'une thrombose veineuse profonde proximale chez les patients bénéficiant de la pose programmée d'une prothèse totale de hanche ; ce bénéfice ne s'est pas accompagné d'un excès de risque hémorragique. La fréquence de survenue des événements cliniques (thromboses veineuses symptomatiques, embolies pulmonaires, décès) a été faible et n'a pas été différente entre les groupes désirudine et énoxaparine lors d'un traitement d'une durée maximale de 12 jours. La désirudine n'a pas été évaluée au-delà de cette

⁴ A. Grenacher, N. Lubenox. Thrombopénie induite par l'héparine. Orphanet, décembre 2003.

période. Or, pour ces patients, une thromboprophylaxie prolongée est justifiée le plus souvent.

La désirudine n'a pas fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de la chirurgie orthopédique majeure du genou.

La désirudine (REVASC) peut exposer les patients à un risque de réaction allergique grave.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Les patients opérés d'une chirurgie majeure du membre inférieur représentent une population à risque thrombo-embolique élevé.

REVASC entre dans le cadre du traitement préventif de la maladie thrombo-embolique veineuse. Il peut être prescrit en traitement de 1^{ère} intention. Le rapport efficacité/effets indésirables de la désirudine est important. Il existe des alternatives médicamenteuses dans la thromboprophylaxie à court terme (après chirurgie pour prothèse de hanche et de genou) et prolongée (après chirurgie pour prothèse de hanche).

Intérêt en termes de santé publique :

La thrombose veineuse profonde est une maladie grave car responsable d'une morbidité importante (embolie pulmonaire notamment) pouvant être source de mortalité. Mais la fréquence de ces accidents thromboemboliques post-opératoires est mal connue.

Le fardeau en termes de santé publique inhérent à la prévention des thromboses veineuses profondes après chirurgie orthopédique programmée est donc modéré.

Compte tenu des traitements disponibles, on ne peut pas considérer que le besoin thérapeutique soit important et au vu des données disponibles, et il n'est pas démontré que les patients ayant développé une thrombopénie à l'héparine puissent tirer un bénéfice de ce traitement.

Les critères de jugement des essais cliniques sont non exploitables pour évaluer l'impact de REVASC sur la morbi-mortalité. Compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu pour la spécialité REVASC d'impact en termes de morbi-mortalité.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité REVASC

Conclusion : le service médical rendu par REVASC 15 mg/0,5 ml, en solution injectable est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

REVASC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux autres traitements indiqués à court terme dans la prévention des thromboses veineuses profondes après chirurgie orthopédique programmée pour pose d'une prothèse de hanche ou de genou.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif de la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse est d'éviter les deux complications que sont l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique ; elle est réalisée habituellement jusqu'à déambulation active du patient. 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 est de l'ordre de 2 à 3,5%. La fréquence de survenue d'une embolie pulmonaire mortelle est de l'ordre de 0,3%.

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.

La désirudine (REVASC), en comparaison à l'énoxaparine (LOVENOX) a permis de réduire l'incidence des thromboses veineuses profondes proximales (critère intermédiaire) à court terme et dans le cadre de la chirurgie programmée orthopédique de hanche. Cependant, cette différence en faveur de la désirudine ne s'est pas traduite par une réduction de la survenue des événements symptomatiques, après un suivi de 12 jours. Le risque de saignement n'a pas différé entre les deux traitements.

L'intérêt d'un traitement prophylactique a été établi pour l'énoxaparine durant 4 à 5 semaines (LOVENOX) et pour la daltéparine (FRAGMINE) jusqu'à 35 jours chez les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique programmée de hanche. Aucune expérience clinique ne permet actuellement de justifier la prolongation du traitement par la désirudine au-delà de 12 jours. Donc, en cas de traitement initial par la désirudine, et si la thromboprophylaxie doit être poursuivie, un relais par LOVENOX, FRAGMINE ou AVK devra être mis en oeuvre. Cette possibilité doit guider le choix de la prescription initiale.

La désirudine n'a pas été évaluée spécifiquement dans la chirurgie du genou.

Le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) représente une alternative à l'énoxaparine (LOVENOX), en particulier chez les patients ayant des antécédents de maladie thrombo-embolique veineuse (phlébites et/ou embolies pulmonaires) et ayant un poids supérieur à 50 kg et une clairance de la créatinine supérieure à 50 ml/min).

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 de REVASC 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 dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

4.5.1 Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription de l'A.M.M.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%.