



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 5 FEVRIER 2020

*urokinase*

**THERASOLV, poudre pour solution injectable ou perfusion**

**Première évaluation**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement pour la lyse des caillots sanguins en cas :

- de thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques,
- d'artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre.

Avis défavorable au remboursement pour la lyse des caillots sanguins en cas :

- de thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue,
- d'embolie pulmonaire aiguë massive.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge des thromboses des cathéters veineux centraux et périphériques ni de l'artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre.

## ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

### Thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques

THERASOLV (urokinase) est un traitement de première intention, en cas de thrombose de cathéters veineux centraux et périphériques au même titre que les autres agents thrombolytiques actuellement disponibles dans cette indication.

### Artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre

THERASOLV (urokinase) représente un traitement de première intention dans la prise en charge de l'ischémie artérielle aiguë uniquement en l'absence de déficit neurologique. Conformément au RCP et aux recommandations en vigueur, THERASOLV (urokinase) devra être administrée localement par cathéter. La voie intraveineuse ne doit pas être utilisée.

### Thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue et embolie pulmonaire aiguë massive

THERASOLV (urokinase) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	<p>« THERASOLV est indiqué pour la lyse intravasculaire des caillots sanguins dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques ;</li> <li>• thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue ;</li> <li>• embolie pulmonaire aiguë massive ;</li> <li>• artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre. »</li> </ul>
SMR	<p>Le service médical rendu est <u>important</u> pour la lyse des caillots sanguins en cas de thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques.</p> <p>Le service médical rendu est <u>faible</u> pour la lyse intravasculaire des caillots sanguins en cas d'artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre.</p> <p>Le service médical rendu est <u>insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale pour la lyse intravasculaire des caillots sanguins dans les indications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue ;</li> <li>- Embolie pulmonaire aiguë massive.</li> </ul>
ASMR	<p><b><u>Thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques</u></b>  En l'absence d'étude démontrant un bénéfice clinique de la thrombolyse par urokinase par rapport aux alternatives disponibles, et au regard du besoin médical couvert dans cette indication, la Commission considère que THERASOLV (urokinase) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des thromboses des cathéters veineux centraux et périphériques.</p> <p><b><u>Artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre</u></b>  En l'absence d'étude démontrant un bénéfice clinique de la thrombolyse par urokinase par rapport aux alternatives disponibles, et considérant le risque d'hémorragie associé à l'usage des thrombolytiques, la Commission considère que THERASOLV (urokinase) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de l'artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre.</p> <p>Dans les autres indications de l'AMM : sans objet.</p>
ISP	THERASOLV (urokinase) n'est pas susceptible d'avoir un impact de santé publique.

Place dans la stratégie thérapeutique	<p><b><u>Thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques</u></b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'usage médical bien établi de l'urokinase documenté par de nombreuses études, notamment chez l'enfant, bien qu'anciennes et de niveau de preuve hétérogène,</li> <li>- de l'efficacité de l'urokinase observée dans les études fournies, avec un taux global de reperméabilisation des cathéters compris entre 57% et 90%,</li> <li>- de l'administration en « solution verrou », privilégiée en pratique courante, qui est associée à une bonne tolérance du fait d'un faible passage systémique,</li> </ul> <p>la Commission considère que THERASOLV (urokinase) est un traitement de première intention en cas de thrombose de cathéters veineux centraux et périphériques au même titre que les autres agents thrombolytiques actuellement disponibles dans cette indication.</p>
	<p><b><u>Artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre</u></b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du fait que l'urokinase soit l'agent thrombolytique le mieux évalué dans cette situation, bien que les données disponibles soient de faible niveau de preuve et ne permettent pas de conclure à un bénéfice en comparaison à la chirurgie en termes de taux d'amputation ou de mortalité,</li> <li>- du besoin médical partiellement couvert dans cette indication,</li> </ul> <p>la Commission considère que THERASOLV (urokinase) représente un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans la prise en charge de l'ischémie artérielle aiguë uniquement en l'absence de déficit neurologique. Conformément au RCP et aux recommandations en vigueur, THERASOLV (urokinase) devra être administrée localement par cathéter. La voie intraveineuse ne doit pas être utilisée.</p>
	<p><b><u>Thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue</u></b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence d'étude ayant évalué l'urokinase dans le traitement des thromboses veineuses profondes aiguës étendues,</li> <li>- de l'existence d'une alternative non médicamenteuse, la thrombectomie chirurgicale,</li> </ul> <p>la Commission considère que THERASOLV (urokinase) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue.</p>
Population cible	<p><b><u>Embolie pulmonaire aiguë massive</u></b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de donnée permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une thrombolyse par urokinase dans l'embolie pulmonaire à haut risque,</li> <li>- de l'existence d'alternatives thérapeutiques,</li> </ul> <p>la Commission considère que THERASOLV (urokinase) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'embolie pulmonaire aiguë massive.</p> <p>Au total la population cible de THERASOLV (urokinase) est estimée à un maximum de 28 000 patients par an.</p>

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription de THERASOLV (urokinase) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

THERASOLV (urokinase) est une forme hautement purifiée d'urokinase humaine naturelle extraite de l'urine. Il s'agit d'un agent thrombolytique qui convertit le plasminogène en plasmine (fibrinolyse), une enzyme protéolytique qui dégrade la fibrine ainsi que le fibrinogène et d'autres protéines plasmatiques.

THERASOLV (urokinase) a obtenu l'AMM en France le 2 juillet 2019 par reconnaissance mutuelle<sup>1</sup>, dans la lyse intravasculaire des caillots sanguins dans les cas suivants :

- thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques ;
- thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue ;
- embolie pulmonaire aiguë massive ;
- artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre.

L'AMM a été octroyée sur la base d'un usage médical bien établi<sup>2</sup> et repose donc essentiellement sur une revue de la littérature scientifique.

Le laboratoire sollicite une prise en charge dans un périmètre restreint de l'AMM à savoir uniquement dans l'indication de la thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques. Conformément à l'article R.163-18 du Code de la sécurité sociale, s'agissant d'une demande de première inscription, la Commission doit néanmoins se prononcer dans chacune des indications de l'AMM.

A noter qu'une autre spécialité à base d'urokinase injectable (ACTOSOLV) est remboursée en France dans des indications similaires à celles de THERASOLV (urokinase)<sup>3</sup> :

- depuis 1986 dans le « *traitement des occlusions artérielles et veineuses provoquées par un thrombus en formation ou récemment formé, des embolies pulmonaires en particulier lorsqu'un traitement thrombolytique récent par la streptokinase contre-indique son emploi* » ;
- depuis 2007 dans « *la restauration de la perméabilité des cathéters veineux (cathéters veineux centraux et cathéters de dialyse), en cas d'obstruction liée à un thrombus en formation, ou récemment formé* ».

Dans le cadre de la procédure d'AMM de THERASOLV (urokinase), le CHMP (Comité des médicaments à usage humain) a été saisi pour mener l'évaluation scientifique en l'absence d'accord entre les Etats membres concernés<sup>4</sup>. A l'issue de cette évaluation, le Comité a notamment conclu que SYNER-KINASE (urokinase), dénomination du THERASOLV (urokinase) au Royaume-Uni, était comparable aux produits à base d'urokinase mentionnés dans les publications de la littérature déposées et que les données disponibles étaient adéquates pour étayer l'utilisation proposée. Les données fournies par le laboratoire ont en effet été jugées pertinentes pour justifier l'extrapolation

---

<sup>1</sup> Cette spécialité est commercialisée au Royaume-Uni depuis le 21 septembre 2006 sous la dénomination SYNER-KINASE, en notant que le fabricant du principe actif a changé en 2015.

<sup>2</sup> Selon l'article 10.1 de la directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. JOUE n° L311 du 28/11/2001.

<sup>3</sup> Journal Officiel du 24/01/1986 arrêté d'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : « *Traitement des occlusions artérielles et veineuses provoquées par un thrombus en formation ou récemment formé et des embolies pulmonaires, en particulier lorsqu'un traitement thrombolytique récent par la streptokinase contre-indique son emploi.* ». Avis CT du 03/01/2007 a conclu un SMR important dans l'indication « *restauration de la perméabilité des cathéters veineux (cathéters veineux centraux et cathéters de dialyse), en cas d'obstruction liée à un thrombus en formation ou récemment formé* ».

<sup>4</sup> Les quatre États membres concernés ont soulevé un risque potentiel grave pour la santé publique, en lien avec le changement de fabricant du principe actif depuis l'AMM initiale de 2006. Ce risque était lié à l'absence de données d'extrapolation entre le produit faisant l'objet de la demande et le ou les produits décrits dans la littérature qui ont été utilisés pour démontrer les bénéfices/risques de SYNER-KINASE, l'innocuité des agents adventices en termes de clairance des virus et des prions, et à un défaut de qualité adéquate de la validation de la semi-purification de l'urokinase et de la durée de vie des colonnes utilisées pour la purification de l'urokinase.

des données disponibles dans la littérature sur les bénéfices et les risques de l'urokinase pour les indications faisant l'objet de la demande<sup>5,6,7</sup>.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« THERASOLV est indiqué pour la lyse intravasculaire des caillots sanguins dans les cas suivants :

- thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques ;
- thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue ;
- embolie pulmonaire aiguë massive ;
- artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre. »

## 03 POSOLOGIE

---

« La dose de THERASOLV pourra être ajustée au cas par cas selon l'état clinique et la réponse au traitement.

### **Thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques**

Une dose de 5 000 à 25 000 UI de THERASOLV devra être dissoute dans le volume de solvant nécessaire pour remplir entièrement la lumière du cathéter et être laissée en place (procédure verrou) pendant 20 à 60 minutes. Le lysat devra ensuite être aspiré et la procédure pourra être renouvelée si nécessaire.

En cas d'échec, il est possible d'administrer une dose allant jusqu'à 250 000 UI de THERASOLV en perfusion dans le cathéter pendant 90 à 180 minutes en utilisant une solution de 1 000 à 2 500 UI/mL dans le solvant.

### **Thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue**

Une dose de charge initiale de 4 400 UI/kg dissoute dans 15 mL de solvant devra être administrée en perfusion dans une veine périphérique pendant 10 minutes, suivie de 4 400 UI/kg/heure pendant 12 à 24 heures.

### **Embolie pulmonaire aiguë massive**

Une dose de charge initiale de 4 400 UI/kg dissoute dans 15 mL de solvant devra être administrée en perfusion dans une veine périphérique pendant 10 minutes, suivie de 4 400 UI/kg/heure pendant 12 heures. Il est également possible d'utiliser une injection en bolus dans l'artère pulmonaire renouvelable 2 fois maximum à 24 heures d'intervalle. La dose initiale de 15 000 UI/kg pourra être ajustée si nécessaire lors des injections suivantes en fonction de la concentration plasmatique en fibrinogène produite par l'injection précédente.

### **Artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre**

Une solution de 2 000 UI/mL (500 000 UI de THERASOLV dissoutes dans 250 mL de solvant) devra être administrée en perfusion dans le thrombus en surveillant les progrès du traitement par angiographie. Il est recommandé d'utiliser un débit de perfusion de 4 000 UI/minute sur 2 heures lorsque l'angiographie doit être renouvelée. Le cathéter devra ensuite être introduit dans le segment obstrué du vaisseau et THERASOLV devra être administré en perfusion à ce même débit de 4 000 UI/minute pendant 2 heures supplémentaires. La procédure peut être renouvelée jusqu'à 4 fois si la circulation n'a pas été rétablie. Une fois qu'un canal a été créé au travers du segment obstrué, le cathéter peut être rétracté pour être positionné du côté proximal du thrombus résiduel. La perfusion

---

<sup>5</sup> Décision d'exécution de la Commission Européenne du 16.5.2019 concernant, dans le cadre de l'article 29 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain «Syner-Kinase and associated names» contenant la substance active «urokinase».

<sup>6</sup> CHMP assessment report. Referral under Article 29(4) of Directive 2001/83/EC. Syner-Kinase and associated names. 28 February 2019. EMA/CHMP/75365/2019.

<sup>7</sup> Annexe III de l'AMM.

devra être poursuivie à un débit de 1 000 UI/minute jusqu'à la thrombolyse complète. Une dose de 500 000 UI pendant 8 heures est généralement suffisante. Si la longueur du thrombus n'a pas été réduite de plus de 25 % après la dose initiale de 500 000 UI et de 10 % supplémentaires lors des perfusions suivantes de 500 000 UI, l'interruption du traitement doit être envisagée.

### Populations particulières

#### *Personnes âgées*

Les données disponibles chez les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées et on ignore si la réponse au traitement chez ces patients est différente de celle observée chez les patients plus jeunes. La posologie initiale devra être la même que chez l'adulte, mais elle pourra être ajustée par la suite en fonction de la réponse. THERASOLV doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés (voir rubrique 4.4 du RCP).

#### *Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique*

Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP). Dans ce cas, le taux de fibrinogène ne devra pas chuter en dessous de 100 mg/dL.

#### *Population pédiatrique*

L'expérience disponible est très limitée concernant l'utilisation d'urokinase chez l'enfant pour une maladie vasculaire occlusive thromboembolique et l'urokinase ne doit pas être utilisée dans cette indication. THERASOLV peut être utilisé chez les enfants de tous âges pour le traitement de la thrombose sur cathéters veineux centraux suivant la même procédure de verrou que chez l'adulte.

### **Mode d'administration**

Le produit doit être administré en perfusion intraveineuse, en injection intra-artérielle ou en instillation locale. Il ne doit pas être injecté par voie sous-cutanée ou intramusculaire. »

## **04 BESOIN MEDICAL**

---

### **04.1 Thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques<sup>8,9,10,11,12,13,14</sup>**

L'usage de cathéters intraveineux est répandu dans le traitement de nombreuses pathologies : chimiothérapie, alimentation parentérale, antibiothérapie, greffes, soins intensifs, réanimations mais également en néphrologie comme voie d'accès pour l'hémodialyse outre les fistules artério-veineuses. Le confort et la sécurité de l'administration de médicaments par voie parentérale de même que l'hémodialyse itérative nécessitent souvent la mise en place de dispositifs veineux de longue durée dans une veine profonde soit sous forme de cathéters soit sous forme de sites implantables. Ces dispositifs peuvent être à l'origine de complications mécaniques, thrombotiques ou infectieuses.

---

<sup>8</sup> Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Rapport public d'évaluation: ACTOSOLV UROKINASE. Avril 2006.

<sup>9</sup> Gunawansa et al. Hemodialysis catheter-related central venous thrombosis: clinical approach to evaluation and management. *Annals of Vascular Surgery*. 2018.

<sup>10</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à ACTOSOLV. 14 février 2007.

<sup>11</sup> Muller C et al. Les cathéters centraux insérés par voie périphérique et leurs complications. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2012.

<sup>12</sup> 2006 Updates clinical practice guidelines and recommandations. Kidney disease outcomes quality initiative (KDOQI). National Kidney foundation.

<sup>13</sup> Clinical practice guideline. Vascular access for haemodialysis. UK renal association 6<sup>th</sup> edition. 2015.

<sup>14</sup> Kumwenda et al. Managing Dysfunctional Central Venous Access Devices: A Practical Approach to Urokinase Thrombolysis. *British Journal of Nursing*. 2018.

La formation de thrombus est une cause majeure de mauvais fonctionnement des cathéters d'hémodialyse. La présence de thrombus dans la ou les lumières du cathéter entraîne une diminution ou un arrêt du flux sanguin nécessitant soit une intervention conservatrice, soit le remplacement du cathéter. Le développement d'une thrombose sur cathéter est accentué par la présence de facteurs de risque tels que : l'hypercoagulabilité (thrombophilie, néoplasie), obésité, le type de cathéter, le site d'insertion ou le matériau du cathéter.

Selon l'étude de Klerk et al. de 2003, l'incidence des thromboses sur cathéter veineux pour chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer est estimée entre 0 et 20 %<sup>15</sup>. D'après l'étude de Verso et al. de 2003, l'incidence des thromboses symptomatiques sur cathéter est d'environ 4 à 5 % (0 à 28 % selon les études) et est de l'ordre de 30 % (27 à 66 %) lorsque les thromboses sont détectées systématiquement par phlébographie<sup>16</sup>.

La prise en charge de la thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques varient en fonction du contexte clinique, l'objectif étant de rétablir le flux sanguin en préservant le cathéter. Il est tout particulièrement délicat de devoir recourir au retrait du cathéter thrombosé et à la pose d'un nouveau cathéter chez le nourrisson et les enfants, ces manipulations nécessitant une intervention chirurgicale sous anesthésie générale pouvant être à l'origine de complications.

En cas d'obstruction du cathéter, l'utilisation d'un agent thrombolytique est recommandée<sup>17</sup> afin d'éviter le retrait puis la pose d'un nouveau dispositif. Cette option ne doit être envisagée qu'après vérification de l'absence d'occlusion d'origine positionnelle (déplacement secondaire, *pinch-off syndrome*) et, dans certaines situations où cela peut être indiqué, après échec d'un flush de sérum physiologique. Le retrait du cathéter est envisagé après échec de la thrombolyse.

Dans les unités d'hémodialyse, la survenue de thrombose sur cathéters veineux centraux et périphériques est traitée par des agents fibrinolytiques (urokinase, altéplase) administrés par verrouillage du cathéter ou, en cas d'échec, par perfusion systémique à des doses plus élevées. En cas d'échec du traitement par fibrinolytiques, le retrait du cathéter et l'instauration d'une anticoagulation curative sont envisagés en fonction du risque infectieux et du risque embolique. D'autres techniques mécaniques (décapage, extraction, dislocation) par procédures endovasculaires sont possibles.

Dans les autres contextes cliniques tels que les patients traités par chimiothérapie injectable ou les patients recevant une alimentation parentérale, le recours aux agents fibrinolytiques est précédé par la mise en place d'une anticoagulation curative en cas de cathéter fonctionnel, bien positionné et non infectieux. Le recours à la thrombolyse doit se faire dans un milieu spécialisé et en l'absence de contre-indications<sup>18,19</sup>.

Deux thrombolytiques sont actuellement autorisés et remboursés dans la lyse des caillots en cas de thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques, y compris dans la population pédiatrique : ACTOSOLV (urokinase)<sup>20</sup> et ACTILYSE (altéplase)<sup>21</sup>.

**Le besoin médical est donc actuellement couvert dans cette indication.**

---

<sup>15</sup> Klerk CP, Smorenburg SM, Buller HR. Thrombosis prophylaxis in patient populations with a central venous catheter: a systematic review. Arch Intern Med.2003;163:1913-21.

<sup>16</sup> Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. J Clin Oncol.2003;21:3665-75.

<sup>17</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à ACTILYSE. 23 septembre 2009.

<sup>18</sup> InCA. Recommandations Thrombose et cancer. Méthode SOR. Septembre 2008.

<sup>19</sup> SFNEP. Prévention et traitement de la thrombose sur cathéter veineux central en nutrition parentérale. 2012.

<sup>20</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à ACTOSOLV. 14 février 2007

<sup>21</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à ACTILYSE. 23 septembre 2009

## 04.2 Thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue<sup>22,23,24,25,26,32</sup>

La thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) sont les deux manifestations cliniques de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Les facteurs de risque sont communs entre ces deux présentations de la MTEV.

La TVP se traduit par l'obstruction thrombotique du circuit veineux profond fréquemment localisé au niveau des membres inférieurs. Selon la localisation du thrombus, on distingue deux types de TVP : les TVP proximales concernant la veine poplitée, fémorale, iliaque ou cave et les TVP distales concernant les veines jambières (tibiales antérieures ou postérieures et fibulaires) et les veines surales (veines soléaires et gastrocnémiennes). Par rapport à la TVP distale, la TVP profonde est plus à risque de s'étendre et de se compliquer en EP.

Les facteurs de risque d'une MTEV peuvent être :

- temporaires, liés majoritairement à un acte chirurgical, un traumatisme, une immobilisation ou liés à une stase veineuse lors de voyage, une compression veineuse, contraceptifs oraux ou traitement hormonal substitutif, un traitement par EPO, une voie veineuse centrale ;
- permanents, liés à des antécédents personnels, un cancer ou une hémopathie, une thrombophilie constitutionnelle, une thrombophilie acquise, l'âge ou l'obésité.

Le diagnostic clinique seul n'a qu'une valeur d'orientation. Les signes évocateurs d'une TVP sont une douleur spontanée du membre inférieur, un œdème unilatéral de la jambe ou de l'ensemble du membre inférieur, des signes inflammatoires, une dilatation des veines superficielles ou encore le *phlegmatia alba dolens*<sup>27</sup>. Le diagnostic paraclinique est fondé sur un dosage biologique des D-dimères (produits de dégradation de la fibrine) et l'écho-doppler veineux des membres inférieurs.

En France, l'incidence globale de la MTEV (TVP et EP) était de 1,57 pour 1000 habitants par an en 2013.

Le traitement curatif initial de la TVP proximale aiguë du membre inférieur sans signe d'ischémie associée, et en l'absence de contre-indication et de risque hémorragique élevé, repose sur un traitement anticoagulant à dose curative seul (héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (HBPM), fondaparinux, AVK, apixaban ou rivaroxaban) plutôt que sur une désobstruction vasculaire.

Après confirmation du diagnostic, un relais *per os* par un traitement antivitamine K peut être débuté dès le premier jour de traitement parentéral. La compression élastique par des chaussettes ou des bas est recommandé dès que possible après le diagnostic de TVP et l'instauration du traitement anticoagulant<sup>28</sup>.

<sup>22</sup> Streiff et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. J Thromb Thrombolysis. 2016.

<sup>23</sup> Sanchez et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Revue des Maladies Respiratoires. 2019.

<sup>24</sup> Recommandations de bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. Afssaps. Décembre 2009.

<sup>25</sup> Quéré et al. Questions non résolues sur la maladie thrombo-embolique veineuse. Consensus de la société française de médecine vasculaire (SFMV). Journal de Médecine Vasculaire. 2019.

<sup>26</sup> Mazzolai et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis : a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral circulation and pulmonary circulation and right ventricular function. European Heart Journal. 2017.

<sup>27</sup> Définition : thrombose veineuse profonde au stade évolutif tardif. Forme clinique : atteinte unilatérale ou symétrique, de survenue brutale, œdème blanc envahissant la totalité du membre, douloureux, peau luisante. Le tableau peut être complété par hydarthrose du genou et des adénopathies inguinales.

<sup>28</sup> HAS. Bon usage des technologies de santé, la compression médicale en prévention de la thrombose veineuse. Décembre 2010.

L'usage d'un thrombolytique n'est pas recommandé de façon systématique mais limité à certaines situations rares mais graves. Son usage (systémique par voie IV ou local par cathéter) est ainsi généralement restreint au sauvetage de membre en cas de TVP aiguë ilio-fémorale avec ischémie artérielle (*phlegmentia caerulea*), situation qui nécessite un geste de reperfusion vasculaire en urgence dans un centre ayant une expertise multidisciplinaire sur cette technique. Cette repermeabilisation en urgence peut également être obtenue par thrombectomie chirurgicale.

Une désobstruction vasculaire interventionnelle est également suggérée par différentes recommandations de bonne pratique en l'absence de signes d'ischémie associée à la TVP pour certains patients sélectionnés présentant une TVP ilio-fémorale avec des critères de mauvaise tolérance (obstruction majeure, douleur, œdème) et en l'absence d'amélioration dans les 15 jours malgré un traitement anticoagulant bien conduit.

Chez les patients traités par thrombolyse, l'anticoagulant à privilégier pour la suite du traitement est l'HNF compte tenu de la plus grande expérience acquise dans ce contexte.

La mise en place d'un filtre cave peut être considérée au cas par cas lorsque l'anticoagulation est contre-indiquée.

Seul ACTOSOLV (urokinase) est actuellement autorisé et remboursé dans le traitement des occlusions artérielles et veineuses provoquées par un thrombus en formation ou récemment formé. La STREPTASE (streptokinase) n'est plus commercialisée depuis 2015 et son AMM a été abrogée en 2017.

**Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement de la TVP aiguë étendue chez les patients relevant d'une thrombolyse en urgence. Il est actuellement partiellement couvert par ACTOSOLV (urokinase) dans cette indication.**

## 04.3 Embolie pulmonaire aiguë massive<sup>29,30,31,32</sup>

L'EP est la conséquence clinique de l'obstruction des artères pulmonaires ou de leurs ramifications par des thrombus. Il s'agit fréquemment d'une conséquence secondaire de la TVP.

Les signes cliniques ne sont pas spécifiques dans l'EP. Celle-ci est suspectée devant le tableau clinique suivant : une dyspnée, une douleur thoracique ou une syncope. Cependant, il n'est pas rare que l'EP soit asymptomatique. Le principal déterminant de la gravité de l'embolie est son retentissement sur le ventricule droit. Ce retentissement n'est pas directement corrélé à la taille du thrombus et de l'obstruction vasculaire. L'évaluation de la gravité de l'embolie pulmonaire ne saurait donc reposer préférentiellement sur l'évaluation de l'imagerie pulmonaire (taille, position, extension du thrombus). C'est la raison pour laquelle la classification "historique", anatomique, de la gravité de l'embolie pulmonaire ("massive, sub-massive ou non-massive") a été remplacée par une classification reposant sur le risque de décès à court terme :

- une EP à haut risque est définie par l'existence d'un choc ou une hypotension artérielle persistante ;
- une EP à risque intermédiaire est diagnostiquée chez un patient normotendu avec des signes cliniques de dysfonction du ventricule droit ou de souffrance myocardique ;
- une EP à bas risque est définie lorsque les marqueurs morphologiques et biologiques sont normaux.

Le diagnostic clinique repose sur une recherche de tachycardie et de signes de retentissement hémodynamique (hypotension artérielle, signes d'insuffisance cardiaque droite). La radiographie du

<sup>29</sup> Les différentes recommandations citent également la streptokinase, thrombolytique de 1<sup>ère</sup> génération qui n'est plus disponible en France (AMM de la spécialité STREPTASE abrogée en 2017).

<sup>30</sup> Sanchez et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Revue des Maladies Respiratoires. 2019.

<sup>31</sup> Konstantinides et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal. 2019.

<sup>32</sup> Kearon et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. CHEST Guideline and expert panel report, 2016.

thorax est habituellement anormale et permet d'éliminer des autres causes de dyspnée. La gazométrie artérielle met en évidence une hypoxémie avec un effet shunt. L'électrocardiogramme peut être normal ou montrer une tachycardie sinusale. Le diagnostic paraclinique repose sur le dosage biologique des D-dimères et l'angioscanner pulmonaire.

La stratégie thérapeutique d'une EP haut-risque repose sur une anticoagulothérapie à dose curative débutée sans délai, généralement une héparine non fractionnée (HNF), complétée par une oxygénothérapie voire une ventilation invasive, un soluté de remplissage ou un agent inotrope et une surveillance en unité de soins intensifs ou service de réanimation (surveillance cardio-respiratoire).

Le traitement thrombolytique intraveineux (urokinase ou altéplase) est recommandé chez les patients atteints d'une EP à haut risque (état de choc ou instabilité hémodynamique) et en l'absence de contre-indication absolue (recommandation de grade 1+). Les recommandations européennes<sup>31</sup> considèrent préférable une administration IV accélérée d'altéplase à une perfusion prolongée d'un thrombolytique de 1<sup>ère</sup> génération (urokinase). Les recommandations américaines suggèrent la thrombolyse IV systématique uniquement en présence d'une hypotension artérielle (pression artérielle systolique <90 mm Hg) et en l'absence de risque hémorragique élevé. En cas d'EP de risque faible ou intermédiaire, il est recommandé de ne pas administrer un traitement thrombolytique IV en première intention (grade 1-).

L'embolectomie chirurgicale ou, en alternative, une reperfusion percutanée est suggérée chez les patients atteints d'EP à haut risque et ayant une contre-indication ou après échec de la thrombolyse (grade 2+), après avis d'un centre expert (grade 1+). Le choix entre ces deux techniques dépend notamment des moyens et de l'expertise locale.

La mise en place d'un filtre cave est à discuter au cas par cas chez les patients ayant une contre-indication formelle au traitement anticoagulant curatif ou après une thrombolyse.

Deux thrombolytiques sont actuellement autorisés et remboursés dans l'embolie pulmonaire aiguë massive : ACTOSOLV (urokinase) et ACTILYSE (altéplase).

**Le besoin médical est donc actuellement couvert dans cette indication.**

## **04.4 Artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre<sup>33,34,35</sup>**

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) se définit comme une atteinte athéromateuse significative touchant les artères localisées entre l'aorte terminale et les artères digitales. L'AOMI est 3 à 4 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme avec un pic d'apparition entre 60 et 75 ans chez l'homme et entre 70 et 80 ans chez la femme. Les principaux facteurs de risques associés à cette pathologie sont le tabagisme, le diabète, l'hypercholestérolémie et l'hypertension artérielle.

L'AOMI se présente sous deux formes :

- l'ischémie d'effort, avec ou sans signes cliniques liés à l'ischémie, qui est chronique. Par rapport au risque local, le risque cardio-vasculaire domine largement le pronostic et la prise en charge ;
- l'ischémie permanente, qui peut être chronique ou aiguë : le risque local est pour un temps prépondérant, mais la prise en charge du risque cardio-vasculaire reste essentielle.

<sup>33</sup> HAS. Guide – affection de longue durée – Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Mars 2007.

<sup>34</sup> Aboyans et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery (ESVS). European Heart Journal. 2018.

<sup>35</sup> HAS. Recommandations pour la pratique clinique – Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athéroscléreuse des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation). Avril 2006.

Les manifestations cliniques dépendent de la localisation, de l'étendue et de la gravité des atteintes artérielles. La classification de Leriche et Fontaine traduit l'évolution clinique de l'AOMI du stade I asymptomatique au stade IV d'ulcération ou de gangrène. Une autre classification est utilisée au niveau international, celle de Rutherford comprenant 6 stades. Dès un stade précoce, l'AOMI se caractérise par une claudication intermittente à l'effort. A des stades plus avancés, les manifestations cliniques (douleurs de décubitus, troubles trophiques, ischémie permanente) interviennent dès le repos avec un haut risque d'amputation en l'absence de revascularisation. L'apparition de douleurs persistantes de plus de 15 jours, résistantes aux antalgiques usuels et d'une chute des pressions de perfusion (< 50 mm Hg au niveau de la cheville ou < 30 mm Hg au gros orteil), définissent le stade de l'ischémie critique où le pronostic vital du membre est engagé.

Le diagnostic clinique repose sur une inspection et une palpation des pieds, ainsi que sur la recherche d'un souffle par auscultation. L'examen clinique est systématiquement complété par la mesure de l'index de pressions systolique (IPS). Il s'agit du rapport de pression artérielle systolique à la cheville sur la pression systolique humérale, mesurées par une sonde Doppler. Un IPS inférieur à 0,90 à au moins une des deux chevilles, permet de faire le diagnostic d'AOMI. L'AOMI est considérée comme sévère lorsque l'IPS devient inférieur à 0,60. D'autres examens sont conduits pour évaluer objectivement d'une part le handicap fonctionnel par un test de marche et d'autre part la sévérité hémodynamique et la localisation des lésions par la mesure transcutanée de la pression sanguine en oxygène et par un écho-doppler artériel des membres inférieurs.

En France, la prévalence de l'AOMI est estimée à 11% chez les personnes de plus de 40 ans<sup>36</sup>. En raison, d'une prévalence faible des formes cliniques de l'AOMI, les études sur l'incidence sont difficiles à mener<sup>37</sup>.

La prise en charge de l'AOMI repose sur un traitement à visée générale pour améliorer le pronostic cardiovasculaire et un traitement à visée locale pour résoudre les symptômes en traitant l'ischémie. Le traitement à visée générale s'applique à tout stade de l'AOMI et commence par un contrôle des facteurs de risque comme l'arrêt du tabac et le contrôle du diabète. Le traitement pharmacologique repose sur la prescription d'un antiagrégant plaquettaire, d'une statine, d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un bêta-bloquant en cas de la maladie coronaire associée.

Lorsque l'AOMI est à l'origine d'une ischémie aiguë des membres inférieurs (interruption brutale du flux artériel responsable d'une hypoxie tissulaire abrupte), le pronostic vital du membre est engagé. L'objectif thérapeutique immédiat est le sauvetage du membre ischémié et le contrôle de la douleur. Dès le diagnostic, un traitement anticoagulant par héparine et un antalgique sont alors instaurés. L'ischémie aiguë requiert une intervention de désobstruction rapide, pharmacologique ou chirurgicale. Le choix de la stratégie dépendra notamment de la présence de signes neurologiques, de la durée de l'ischémie et de la présence de comorbidités. La thrombolyse systématique n'est pas recommandée. D'après les dernières recommandations de l'ESC de 2017<sup>38</sup>, une solution chirurgicale par thrombectomie, thromboaspiration ou pontage est indiquée en urgence en présence de déficits neurologiques. Dans les cas les moins sévères sans déficits neurologiques associés, une revascularisation est indiquée au cas par cas dans les heures suivant l'imagerie, et la thrombolyse locale guidée par cathéter est considérée comme plus appropriée que la thrombectomie ou le pontage. En cas de revascularisation tardive, une aponévrotomie de décompression est effectuée pour éviter le syndrome des loges. En cas d'échec de la revascularisation, l'amputation du membre ischémique est décidée.

En France, seul ACTOSOLV (urokinase) est actuellement autorisé et remboursé dans cette indication, l'AMM de la spécialité STREPTASE (streptokinase) ayant été abrogée en 2017.

---

<sup>36</sup> Mahé et al. Artériopathie des membres inférieurs athéromateuse diagnostic. Presse médicale. 2018.

<sup>37</sup> Aboyans et al. Epidémiologie de l'artériopathie des membres inférieurs. Presse médicale. 2018.

**Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement de l'ischémie aiguë chez les patients relevant d'une thrombolyse en urgence. Il est actuellement partiellement couvert par ACTOSOLV (urokinase) dans cette indication.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de THERASOLV (urokinase) sont les thérapeutiques à visée thrombolytique dans les différentes situations couvertes par l'AMM. Les CCP sont présentés ci-après, par indication.

### 05.1 Médicaments

#### Thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis (motif)	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
ACTOSOLV (urokinase) <i>Eumedica SA</i>	Oui	Restauration de la perméabilité des cathéters veineux (cathéters veineux centraux et cathéters de dialyse), en cas d'obstruction liée à un thrombus en formation ou récemment formé.	14/02/2007 (EI)	Important	ACTOSOLV UROKINASE 100 000 et 600 000 UI apportent une amélioration du service médical rendu modérée (de niveau III) dans la stratégie thérapeutique.	Oui
ACTILYSE (altéplase) <i>Boehringer Ingelheim</i>	Oui	Traitement thrombolytique des cathéters veineux centraux occlus y compris ceux utilisés dans l'hémodialyse. <i>Le flacon de 2 mg est la seule présentation d'altéplase recommandée pour l'utilisation dans cette indication.</i>	23/09/2009 (Ins.)	Important	ACTILYSE 2 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à ACTOSOLV UROKINASE.	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

Il est à signaler que la spécialité à base de streptokinase (STREPTASE) n'est plus commercialisée en France depuis 2015 (AMM abrogée en 2017).

### Thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis (motif)	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
ACTOSOLV (urokinase) <i>Eumedica SA</i>	Oui	Traitement des occlusions artérielles et veineuses provoquées par un thrombus en formation ou récemment formé et des embolies pulmonaires, en particulier lorsqu'un traitement thrombolytique récent par la streptokinase contre-indique son emploi.	-	-	-	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

### Embolie pulmonaire aiguë massive

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis (motif)	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
ACTOSOLV (urokinase) <i>Eumedica SA</i>	Oui	Traitement des occlusions artérielles et veineuses provoquées par un thrombus en formation ou récemment formé et des embolies pulmonaires, en particulier lorsqu'un traitement thrombolytique récent par la streptokinase contre-indique son emploi.	-	-	-	Oui
ACTILYSE (altéplase) <i>Boehringer Ingelheim</i>	Oui	Traitement thrombolytique après embolie pulmonaire massive à la phase aiguë avec instabilité hémodynamique Le diagnostic devra être confirmé dans la mesure du possible par des méthodes objectives (angiographie, scanner). Il n'existe pas de preuve d'un bénéfice en termes de morbi-mortalité dans cette indication.	-	-	-	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

### Artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis (motif)	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
ACTOSOLV (urokinase) <i>Eumedica SA</i>	Oui	Traitement des occlusions artérielles et veineuses provoquées par un thrombus en formation ou récemment formé et des embolies pulmonaires, en particulier lorsqu'un traitement thrombolytique récent par la streptokinase contre-indique son emploi.	-	-	-	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Il existe également des comparateurs non médicamenteux de THERASOLV (urokinase) dans les situations suivantes :

- thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue : thrombectomie chirurgicale ;
- artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre (embolectomie à la sonde de Fogarty, endoprothèse, pontage, thrombo-endartériectomie<sup>38</sup>).

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de THERASOLV (urokinase) sont les médicaments cités dans l'ensemble des tableaux pour les différentes indications. A noter qu'il existe des comparateurs non médicamenteux cliniquement pertinents.**

---

<sup>38</sup> Aboyans et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). European Heart Journal. 2018.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Idem	Oui	Oui
Allemagne	Oui	Idem	En cours	-
Pays-Bas	En cours	Idem	En cours	-
Espagne	En cours	Idem	En cours	-

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La spécialité THERASOLV (urokinase), a obtenu une autorisation de mise sur le marché sur la base d'un usage médical bien établi (article 10.1 de la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001). En effet, le développement clinique de THERASOLV (urokinase) n'a pas bénéficié d'étude clinique réalisée par le laboratoire dans les indications ayant fait l'objet de l'AMM mais repose sur une revue de la littérature. En effet, le comité des médicaments à usage humain de l'agence européenne (CHMP) a considéré que l'urokinase contenue dans la spécialité SYNER-KINASE (nom commercial de THERASOLV au Royaume-Uni) était comparable à celle évaluée dans la littérature scientifique a été démontrée sur la base des données déposées par le laboratoire.

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a effectué une revue de la littérature scientifique disponible afin de documenter l'efficacité et la tolérance de l'urokinase dans ses différentes indications. Globalement, les études présentées sont anciennes et de niveau de preuve très hétérogène.

Pour rappel, le laboratoire ne sollicite le remboursement de la spécialité THERASOLV (urokinase) que dans l'indication thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques.

### 07.1 Efficacité

#### 7.1.1 Thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques

Le laboratoire a fourni 21 études, interventionnelles et observationnelles, évaluant l'urokinase dans la prise en charge des thromboses de cathéters veineux centraux et périphériques, chez l'adulte et l'enfant.

##### 7.1.1.1 Etudes chez l'adulte

Dans la population adulte, 15 publications ont été présentées par le laboratoire, de méthodologies diverses et pour la plupart anciennes. Ces études ont évalué l'urokinase dans différents contextes cliniques : cathéters veineux centraux ou cathéter d'hémodialyse.

Les études suivantes ne seront pas prises en compte tenu de leur objectif peu pertinent dans le cadre de cette évaluation :

- 2 études comparatives évaluant différents protocoles d'administration de l'urokinase (Donati et al. 2001<sup>39</sup>, Goodwin et al. 1998<sup>40</sup>) ;
- 1 étude randomisée *versus* nettoyage mécanique des gaines de fibrine (Gray et al. 2000<sup>41</sup>).

Seront détaillées les données suivantes :

- 2 méta-analyses ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance des différents thrombolytiques dans la désobstruction des cathéters hors dialyse (Da Costa et al. 2018<sup>42</sup>, Van Miert et al. 2012<sup>43</sup>) ;
- 1 étude randomisée monocentrique urokinase *versus* altéplase chez des patients hémodialysés (Pollo et al. 2016<sup>44</sup>).

Les autres études, nombreuses, seront présentées à titre informatif dans le tableau ci-dessous compte tenu de leur moindre qualité méthodologique :

- 2 études randomisées descriptives (Horne et al. 1997<sup>45</sup>, Ray et al. 1999<sup>46</sup>) ;
- 1 étude prospective non randomisée (Muller et al. 2010<sup>47</sup>) ;
- 3 études rétrospectives (Van Hulle et al. 2018<sup>48</sup>, Twardoski et al. 1998<sup>49</sup>, Seigel et al. 1993<sup>50</sup>) ;
- 3 revues de la littérature (Suhocki et al. 1996<sup>51</sup>, Moss et al. 1990<sup>52</sup>, Schwab et al. 1988<sup>53</sup>).

### **Méta-analyse de Da Costa et al. 2018**

Cette méta-analyse a évalué l'efficacité et la tolérance des antithrombotiques chez les patients ayant un cathéter veineux central à demeure (LT-CVC) pour l'administration de chimiothérapie et présentant une obstruction du LT-CVC. Etaient inclus les essais cliniques randomisés ou non ou les études observationnelles ayant évalué les interventions pharmacologiques et non pharmacologiques visant à traiter les épisodes de thrombose de cathéter chez des patients adultes traités pour un cancer porteurs de LT-CVC (cathéter totalement implanté et cathéter tunnelisé). Etaient exclues les études portant notamment sur des patients avec des cathéters implantés pour une durée courte, des cathéters d'hémodialyse, les études pédiatriques, celles évaluant un traitement préventif ou un traitement chirurgical.

La méta-analyse a porté sur 15 études (13 études cliniques dont 4 essais cliniques randomisés et 2 études observationnelles) évaluant 1613 patients ayant une occlusion partielle ou totale de leur

<sup>39</sup> Donati G, Coli L, Cianciolo G, La Manna G, et al. Thrombosis of tunneled-cuffed hemodialysis catheters: treatment with high-dose urokinase lock therapy. *Artif Organs*. 2012 Jan;36(1):21-8.

<sup>40</sup> Goodwin SC, Arora LC, Razavi MK, Sayre J, et al. Dialysis access graft thrombolysis: randomized study of pulse-spray versus continuous urokinase infusion. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1998 Mar-Apr;21(2):135-7.

<sup>41</sup> Gray RJ, Levitin A, Buck D, Brown LC, et al. Percutaneous fibrin sheath stripping versus transcatheter urokinase infusion for malfunctioning well-positioned tunneled central venous dialysis catheters: a prospective, randomised trial. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11(9): 1121-9.

<sup>42</sup> Da Costa ACC, Ribeiro JM, Vasques CI, De Luca Canto G, et al. Interventions to obstructive long-term central venous catheter in cancer patients: a meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2019 Feb;27(2):407-421.

<sup>43</sup> Van Miert C, Hill R, Jones L. Interventions for restoring patency of occluded central venous catheter lumens. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;(4):CD007119.

<sup>44</sup> Pollo V, Dionizio D, Bucuvic EM, Castro JH, et al. Alteplase vs. urokinase for occluded hemodialysis catheter: A randomized trial. *Hemodial Int*. 2016 Jul;20(3):378-84.

<sup>45</sup> Horne MK 3rd, Mayo DJ. Low-dose urokinase infusions to treat fibrinous obstruction of venous access devices in cancer patients. *J Clin Oncol*. 1997 Jul;15(7):2709-14.

<sup>46</sup> Ray CE Jr, Shenoy SS, McCarthy PL, Broderick KA, et al. Weekly prophylactic urokinase instillation in tunneled central venous access devices. *J Vasc Interv Radiol*. 1999 Nov-Dec;10(10):1330-4.

<sup>47</sup> Muller, C., A. Jacquier, A. Varoquaux, F. Cohen, G. Louis, J.Y. Gaubert, G. Moulin, J.M. Bartoli, et V. Vidal. Utilisation de l'urokinase dans le traitement des occlusions de PICC-lines. *Journal de Radiologie* 91, n° 3 (mars 2010) : 287-91.

<sup>48</sup> Van Hulle F, Bonkain F, De Clerck D, Aerden D, et al. Efficacy of urokinase lock to treat thrombotic dysfunction of tunneled hemodialysis catheters: A retrospective cohort study. *J Vasc Access*. 2019 Jan;20(1):60-69.

<sup>49</sup> Twardowski ZJ. High-dose intradialytic urokinase to restore the patency of permanent central vein hemodialysis catheters. *Am J Kidney Dis*. 1998 May;31(5):841-7.

<sup>50</sup> Seigel EL, Jew AC, Delcore R, Lliopoulos JI, et al. Thrombolytic therapy for catheter-related thrombosis. *Am J Surg* 1993; 166(6): 716-8.

<sup>51</sup> Suhocki PV, Conlon PJ Jr, Knelson MH, Harland R, et al. Silastic cuffed catheters for haemodialysis vascular access: thrombolytic and mechanical correction of malfunction. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(3): 379-86.

<sup>52</sup> Moss AH, Vasilakis C, Holley JL, Foulks CJ, Pillai K, et al. Use of a silicone dual-lumen catheter with a Dacron cuff as a long-term vascular access haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1990; 16(3): 211-5.

<sup>53</sup> Schwab SJ, Buller GL, McCann RL, Bollinger RR, et al. Prospective evaluation of a Dacron cuffed haemodialysis catheter for prolonged use. *Am J Kidney Dis* 1988; 11(2): 166-9.

cathéter. Les traitements les plus utilisés dans ces études étaient l'urokinase, dans 53,3% des cas, et l'altéplase, dans 20% des cas.

Le critère principal d'évaluation était le taux de restauration de la perméabilité des cathéters.

Parmi ces 15 études, 8 avaient évalué l'urokinase (dont 2 essais comparatifs randomisés). Sur l'ensemble de ces études, le taux global de reperméabilisation des cathéters avec l'urokinase était de 84,2% (IC95% [71,1; 93,9]). Un test d'hétérogénéité a néanmoins mis en évidence une hétérogénéité importante entre ces études (score  $I^2 = 80,49\%$  (IC95% [62,3 ; 89,9])). S'agissant de l'altéplase, le taux de restauration de la perméabilité était de 92%.

Les auteurs ont souligné que le principal biais méthodologique de la méta-analyse portait sur l'échantillon d'études sélectionnées (majorité d'études non randomisées, absence de comparateurs). Le niveau de preuve de la démonstration variait de très faible à élevé selon l'échelle GRADE.

### **Méta-analyse de Van Miert et al. 2012**

Cette méta-analyse de la Cochrane a également évalué l'efficacité et la tolérance des traitements utilisés pour restaurer la perméabilité des cathéters veineux centraux occlus. Les essais comparatifs randomisés en groupes parallèles ont été inclus. Cette méta-analyse a inclus des patients adultes et aux enfants âgés d'au moins un mois nécessitant un CVC à court terme ou à long terme, imprégné par de l'héparine ou des antibiotiques et pour un traitement en milieu hospitalier ou ambulatoire. Ont été exclus de la méta-analyse, les patients avec un cathéter de dialyse ou un cathéter pour artère pulmonaire. Trois types de prise en charge ont été évaluées : chimique (bicarbonate de sodium, acide chlorhydrique, éthanol), chirurgicale (brosse intraluminaire, piège, échange fil guide) et pharmacologique (héparine, warfarine, urokinase, altéplase, ténecteplase, rétéplase, streptokinase, afimeprase). La méta-analyse a porté sur 7 études évaluant 632 patients. Le critère de jugement principal a été le taux de restauration de la perméabilité des CVC occlus.

Deux études avaient évalué l'urokinase contre placebo (Dietcher 2004 ; Haire 2004) : le taux de reperméabilisation des cathéters était de 56,9% (n=82/144) *versus* 28,2% (n=20/71) ; OR= 2,09 IC95% [1,47 - 2,95]. Il n'a pas été mis en évidence d'hétérogénéité entre les études incluses (score  $I^2 = 0\%$ ).

### **Etude de Pollo et al. 2016**

Cette étude a comparé l'urokinase 5000 UI/ml à l'altéplase 1 mg/ml chez 100 patients hémodialysés porteurs d'un cathéter veineux central tunnelisé. Les patients ont été randomisés dans le bras altéplase (n= 44) ou dans le bras urokinase (n = 56). La moyenne d'âge des patients était d'environ 60 ans. L'étude n'a pas mis en évidence de différence entre les groupes sur le critère de jugement principal (proportion de patients avec un cathéter occlus obtenant un flux sanguin post-thrombolytique  $\geq 250$  ml/min) : 95% dans le groupe altéplase (n=42/44) *versus* 82% (n=46/56) dans le groupe urokinase, p=0,06. En termes de tolérance, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté dans cette étude.

### **Autres données**

Les principaux résultats des autres études déposées par le laboratoire sont présentés dans le tableau 2 ci-après. Ces études rapportent un taux de reperméabilisation de cathéter au moins partielle compris entre 80 et 90%.

A noter que d'autres études relativement anciennes documentant l'efficacité de l'urokinase sont disponibles dans la littérature. On peut notamment mentionner l'étude randomisée d'Haire 1994 que la Commission avait pris en compte dans ses avis d'inscription d'ACTOSOLV (urokinase) et de d'ACTILYSE (altéplase). Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus altéplase randomisée, en double aveugle, ayant inclus 48 patients adultes. L'objectif était de comparer l'efficacité pour désobstruer un cathéter veineux central occlus par un thrombus radiologiquement confirmé de 2 mg d'altéplase à celle de 10 000 UI d'urokinase, après un temps de contact de 120 minutes. Si besoin une seconde dose était utilisée. La proportion de cathéters veineux centraux dont la perméabilité a été restaurée après un maximum de deux doses (critère principal de jugement) a été de 89,3% (n=25/28) avec altéplase et de 59,1% (n=13/22) avec urokinase, soit une différence absolue de 30,2% (p = 0,013).

**Tableau 1 : Principales caractéristiques des études évaluant l'urokinase pour traiter les cathéters occlus chez l'adulte**

Etude	Type d'étude	Effectifs (n)	Schémas thérapeutiques	Critère principal	Efficacité
Horne III et al. 1997	Etude prospective, randomisée dont l'objectif a été l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'UK en perfusion (40 000 UI/heure)	42 patients	21 patients : perfusion d'UK (40 000 UI/heure) 21 patients : UK + héparine (320 UI/h)	Taux de restauration de la perméabilité du cathéter	Après 12 heures de perfusion, 16 des 21 cathéters (76%) ont retrouvé leur fonctionnement dans chaque groupe de traitement
Moss et al. 1990	Revue des résultats de 4 ans d'expérience sur 308 instillations de cathéters par UK	168 cathéters placés chez 131 patients	NA	Taux de restauration de la perméabilité du cathéter	L'UK a été efficace dans 81% des cas de reperméabilisation des cathéters
Muller et al. 2010	Etude monocentrique évaluant l'efficacité et la tolérance de l'urokinase lors de la survenue d'occlusion de cathéters centraux insérés par voie périphérique (PICC : peripherally inserted central catheter)	587 PICC ont été implantés au cours d'une période de 11 mois	Flacon 100 000 UI d'urokinase dissoutes dans 10 ml de NaCl 9% pour obtenir une concentration de 10 000 UI/ml (injection de 20 000UI dans la lumière occluse)	Taux de restauration de la perméabilité du cathéter	Reperméabilisation des 16 PICC : - 93,8% des cathéters (15/16) ont récupéré une perméabilité complète, - 1/16 : échec de la désobstruction à la suite de la rupture du PICC durant l'injection de l'UK.
Schwab et al. 1988	Revue des types de cathéters	NA	NA	Taux de restauration de la perméabilité du cathéter	137 épisodes d'obstruction résolus efficacement dans 95% des cas grâce à l'instillation d'urokinase
Seigel et al. 1993	Etude rétrospective évaluant l'efficacité de l'UK	38 patients	Posologie : perfusion d'UK de 25 000 UI à 120 000 UI/h suivi par une injection en IV d'héparine	Taux de restauration de la perméabilité du cathéter	Une lyse complète a été réalisée chez 95% des patients (36 patients). Le traitement a échoué chez deux patients chez lesquels le CVC a dû être retiré.
Suhocki et al. 1996	Revue de 163 épisodes de dysfonctionnement sur 121 cathéters traités par instillation de solution d'UK (5000 UI/ml dans les lumières des cathéters)	88 patients sur une période de suivi de 3 ans et demi	5000 UI/ml d'instillation en intraluminal d'urokinase pendant 20-30 minutes avec un volume suffisant pour remplir le cathéter	Taux de restauration de la perméabilité du cathéter	La perfusion d'UK a permis la restauration d'un débit sanguin extracorporel d'au moins 300 ml/min dans 74% des 163 cas d'obstruction (121/163 cas).
Twardowski et al. 1998	Etude rétrospective de l'urokinase chez des patients hémodialysés (période de suivi : 546 jours)	286 patients sur 7 179 avaient des débits sanguins insuffisants	Etude rétrospective (plusieurs schémas posologiques utilisés sur l'ensemble des 286 patients)	Taux de restauration de la perméabilité du cathéter	En première intention, une solution laissée en place (verrou) dans la lumière du cathéter de 5000 UI d'UK a partiellement désobstrué les cathéters dans 3 cas sur 21. Une perfusion de 20 000 à 40 000 d'UK pendant la dialyse a rétabli la fonction du cathéter dans 10/25 cas. Dans 132/162 (81,5%) des cas, le débit sanguin de la pompe d'hémodialyse a été complètement

					rétablie après une perfusion de 250 000 UI (125 000 UI par lumière d'UK pendant 3 heures ; dans 30,9% des cas (50/162), le rétablissement du débit a été obtenu après une perfusion répétée d'UK
Ray et al. 1999	Etude prospective, randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement prophylactique d'UK (1 administration / semaine) dans les CVC tunnelisés	105 patients suivi entre mars 1997 et avril 1998	Groupe A (n = 52) : 2 fois par jour flush d'héparine (10UI/ml) dans chaque lumière  Groupe B (n = 53) : 2 fois par jour flush d'héparine (10UI/ml) + flush d'UK 1 fois par semaine (9000UI/1,8ml)	Nombre de complications liées aux CVC à la suite du traitement prophylactique	<u>Nombre de CVC occlus :</u> Groupe A = 16% des patients et groupe B = 4% (différence statistiquement significative avec p<0,05)
Van Hulle et al. 2018	Etude rétrospective de cohorte, monocentrique évaluant l'efficacité de l'urokinase comme solution de verrou dans la désobstruction de cathéter tunnelisés à ballonnet (tunneled cuffed HD catheters : TCC)	148 patients avec des problèmes thrombotiques (236 cathéters)	UK : dose de 100 000 UI en 30 minutes dans chaque lumière du cathéter (courte procédure = intra-dialyse) UK : dose de 100 000 UI entre deux séances d'HD (48h à 72 h, longue procédure = interdialyse)	Taux de restauration de la perméabilité du cathéter	<u>Restauration de la perméabilité des TCC avec une solution verrou d'UK en une seule dose :</u> Qsg : augmentation médiane significativement supérieure après une procédure intra-dialyse (80 ml/min) versus une procédure inter-dialyse (45 ml/min) avec p<0,0001)  <u>Restauration de la perméabilité des TCC avec une solution verrou d'UK en administrations répétées :</u> Qsg médian après une seule administration d'UK = 290 ml/min Qsg médian après plusieurs administrations d'UK = 300 ml/min avec p=0,0001).

### 7.1.1.2 Etudes pédiatriques

Six études pédiatriques évaluant l'urokinase en cas de thrombose de cathéters, de méthodologies diverses, ont été présentées par le laboratoire.

Deux études ne seront pas prises en compte au regard de leur objectif non pertinent pour évaluer l'efficacité de l'urokinase dans cette indication :

- 1 étude dont l'objectif était d'évaluer le taux de bactériémie lié à un cathéter veineux central (Aquino et al. 2002<sup>54</sup>) ;
- 1 étude dont l'objectif était d'évaluer l'urokinase en prophylaxie de la formation de thrombus (Dillon et al. 2004<sup>55</sup>).

Le tableau 3 ci-après résume les principaux résultats des autres études déposées :

- 1 étude comparant différents protocoles d'administration de l'urokinase (Molinari et al. 2004<sup>56</sup>) ;
- 1 étude prospective non randomisée (Bagnall et al. 1989)<sup>57</sup> ;
- 1 étude rétrospective (Wachs et al. 1990)<sup>58</sup> ;
- 1 revue de la littérature (Winthrop et al. 1984)<sup>59</sup>.

Selon l'étude et le protocole évalué, le taux de reperméabilisation rapporté a été compris entre 62% et 98% dans la population pédiatrique.

A noter que d'autres études documentant l'efficacité de l'urokinase chez l'enfant sont disponibles dans la littérature. La Commission avait notamment pris en compte les études suivantes dans son avis d'inscription d'ACTOSOLV (urokinase) de 2007 :

- Étude versus placebo d'Haire et al. 2004<sup>60</sup> : étude randomisée qui a comparé l'urokinase (solutions de 5 000 UI/ml) injectée en volume suffisant pour remplir les lumières obstruées au placebo. Si nécessaire, les instillations étaient répétées. Après un traitement allant jusqu'à 2 instillations, l'urokinase a entraîné une restauration de la perméabilité des cathéters chez 54% des 180 patients et a été plus efficace que le placebo (30 %),  $p = 0,002$ . Le pourcentage de restauration de la perméabilité a été de 69 % chez les nourrissons (les sujets adultes ont représenté près de 80 % des effectifs). Aucune complication hémorragique grave n'a été observée mais 5 % de saignements mineurs ont été notifiés dans le groupe urokinase.
- Étude non comparative de Wever et al. 1995<sup>61</sup> : étude réalisée chez des enfants hospitalisés en soins intensifs. 26 cas de thromboses de cathéters veineux centraux ont été traités par urokinase en bolus de 4 400UI/kg en 10 min, puis en perfusion de 4 400 UI/kg/h. La perfusion a été maintenue soit jusqu'à la thrombolyse complète soit en cas de réponse partielle jusqu'à stabilisation du thrombus à l'échographie, pendant 2 à 3 jours. La thrombolyse a été complète chez 50 % des enfants ( $n=14$ ), partielle chez 12 % et a été un échec chez 38 %. Deux enfants ont eu une complication hémorragique mineure ; aucun autre effet indésirable n'a été rapporté.

<sup>54</sup> Aquino VM, Sandler ES, Mustafa MM, Steele JW, et al. A prospective double-blind randomized trial of urokinase flushes to prevent bacteremia resulting from luminal colonization of subcutaneous central venous catheters. J Pediatr Hematol Oncol. 2002 ;24(9):710-713.

<sup>55</sup> Dillon PW, Jones GR, Bagnall-Reeb HA, et al. Prophylactic urokinase in the management of long-term venous access devices in children: A Children's Oncology Group study. J Clin Oncol. 2004 Jul 1;22(13):2718-23.

<sup>56</sup> Molinari AC, Haupt R, Saracco P, Di Marco M, et al. Urokinase for restoring patency of malfunctioning or blocked central venous catheters in children with hemato-oncological diseases. Support Care Cancer. 2004;12(12):840-843.

<sup>57</sup> Bagnall HA, Gomperts E, Atkinson JB. Continuous infusion of low-dose urokinase in the treatment of central venous catheter thrombosis in infants and children. Pediatrics. 1989 Jun;83(6):963-6.

<sup>58</sup> Wachs T. Urokinase administration in pediatric patients with occluded central venous catheters. J Intraven Nurs. 1990 Mar-Apr;13(2):100-2.

<sup>59</sup> Winthrop AL, Wesson DE. Urokinase in the treatment of occluded central venous catheters in children. J Pediatr Surg. 1984 ;19(5) :536-538.

<sup>60</sup> W.D. Haire et al. Recombinant urokinase for restoration of patency in occluded central venous access devices. Thromb Haemost. 2004;92(3):575-82.

<sup>61</sup> Wever ML, Liem KD, Geven WB, Tanke RB. Urokinase therapy in neonates with catheter related central venous thrombosis. Thromb Haemost. 1995 ;73(2):180-5.

**Tableau 2. Principales caractéristiques des études évaluant l'urokinase dans la prise en charge des cathéters occlus chez l'enfant**

Etude	Type d'étude	Effectifs (n)	Schémas thérapeutiques	Critère principal	Efficacité
Bagnall et al. 1989 (hématologie /oncologie)	Etude évaluant l'efficacité d'une perfusion continue à de 200 UI/kg/j d'UK pour la restauration de la perméabilité des cathéters après échec de 2 bolus d'UK	Patients âgés entre 1,5 an et 15 ans. 227 patients pendant un suivi de 1 an (mars 1987 à mars 1988) soit 254 cathéters pendant 1 an. Une analyse ad hoc a été effectuée sur 12 patients.	Traitement initial : Dès la suspicion d'une occlusion de cathéter une solution en instillation de 5000 UI/ml d'UK (bolus de 1ml) pendant 4 heures, Si échec de la désobstruction : un deuxième bolus de 2 ml été administré, 10 000 UI d'UK par lumière.  Si le cathéter n'avait pas retrouvé sa fonctionnalité après deux bolus, une perfusion de 200 UI/Kg/lumière/h d'UK pendant 24 heures en perfusion continue été administrée.  Si thrombus résiduel, deuxième perfusion d'UK à 200UI/kg par lumière par heure pendant 24 heures	Restauration de la perméabilité des cathéters après échec de 2 bolus d'urokinase	Sur les 254 cathéters, 58 ont eu 81 problèmes de thromboses (gaine de fibrines ou caillot obstructif du tuyau du cathéter). Sur 58 cathéters occlus survenues sur une période de 1 an, 14 n'ont pas retrouvé leurs fonctionnalités après 2 administrations d'UK.  Analyse ad hoc sur 12 patients en échec traités par 200 UI/kg/h d'urokinase (3 âgés de 2 ans, 4 âgés de 2 à 5 ans et 5 âgés de 10 à 15 ans) : la fonctionnalité des cathéters a été obtenue dans 92% des cas (n=11/12), avec un temps de perfusion moyen de 28,7 heures.  Aucun trouble de la coagulation et aucun signe hémorragique n'a été associé à l'administration d'UK.
Molinari et al. 2004	Etude prospective évaluant les taux de réussite de désobstruction de CVC avec deux dosages différents d'UK (administration intraluminale versus systémique)	368 enfants (âgés de 0,1 à 17,9 ans) porteurs de 418 cathéters suivis pendant 258 jours en moyenne	Protocole A : Dose intraluminale (IL-UK) en verrou de 5000 UI/ml ou 25 000 UI/ml (S-UK) pendant 3 heures d'UK Protocole B : Dose intraluminale suivi si besoin par une perfusion de 1000 UI/kg/h pendant 3 heures d'UK et si encore besoin 15/UI/kg d'héparine en IV	Taux de restauration de la perméabilité du cathéter	<u>Protocole A :</u> L'UK (IL-UK + S-UK) a réussi à résoudre l'occlusion dans 75 des 81 épisodes (92,5%) de dysfonctionnement des CVC. IL-UK à 5000 UI/ml : 42 épisodes (89%) ont été désobstrués, IL-UK à 25 000 UI : 33 épisodes (89%) ont été résolus, Les deux dosages démontrent une efficacité similaire avec p=0,393.  <u>Protocole B :</u> 3 patients avec des occlusions totales réfractaires au protocole A, ont bénéficié du protocole B. Il y a eu 100%de perméabilité retrouvée chez ces 3 patients.
Wachs et al. 1990	Etude rétrospective	63 patients pédiatriques (âgés de 4 à 22 ans) avec 103 épisodes d'occlusions des cathéters (28 occlusions totale et 75 partielles)	UK : 5000 UI/ml dans chaque lumière des cathéters et 10 000 UI dans les chambres implantables	Taux de restauration de la perméabilité du cathéter	Le cathéter a retrouvé sa fonctionnalité dans 98% (101/103) des cas.

Winthrop et al. 1984	Revue	14 patients (âgés entre 2 mois et 19 ans) ayant été exposés à 21 épisodes d'occlusion de cathéters	UK : 2 500 UI/ml dans chaque lumière de cathéter	Taux de restauration de la perméabilité du cathéter	Efficacité de l'UK (perméabilité testée après 2h) : -12 désobstructions immédiates, - 2 désobstructions partielles, - 4 cathéters retirés, - 3 cathéters rompus.
----------------------	-------	--	--	---	--

### 7.1.2 Thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue

Le laboratoire a été sollicité afin de déposer les données disponibles ayant évalué THERASOLV (urokinase) dans cette indication pour laquelle il ne souhaite pas le remboursement.

Seule une méta-analyse de la Cochrane publiée une première fois en 2004 et réactualisée en 2016<sup>62</sup> a été déposée (Watson et al. 2016). Celle-ci avait pour objectif de comparer l'efficacité de la thrombolyse associée à une anticoagulation *versus* celle de l'anticoagulation seule dans le traitement de la thrombose veineuse profonde aiguë, presque exclusivement des membres inférieurs, chez des patients âgés entre 18 et 75 ans.

Un total de 17 études randomisées a été inclus dans cette méta-analyse, pour un total de 1 103 patients. Les agents thrombolytiques évalués dans ces études étaient principalement la streptokinase, l'altéplase (activateur tissulaire du plasminogène - tPA) et l'urokinase. Ces études différaient par la technique d'administration : thrombolyse systémique, thrombolyse locorégionale et thrombolyse dirigée par cathéter (TDC). Parmi les études ayant évalué une TDC, deux l'ont évalué dans le cadre de TDC fémorales et iliofémorales mais ne concernaient pas l'urokinase<sup>63,64</sup>.

Les analyses ayant combiné l'ensemble des thrombolytiques, cette méta-analyse ne permet pas de quantifier spécifiquement l'efficacité de l'urokinase. Seules 3 études ayant évalué l'urokinase ont été prises en compte dans cette méta-analyse. Il s'agit d'études anciennes, ayant inclus un nombre limité de patients et ayant évalué l'urokinase administré selon différents protocoles en termes de posologie et de voie d'administration :

- **Kiil et al. 1981**<sup>65</sup> : étude randomisée monocentrique en double-aveugle menée au Danemark, sur 20 patients âgés de 17 à 79 ans (urokinase/héparine *versus* héparine),
- **Schweizer et al. 1998**<sup>66</sup> et **Schweizer et al. 2000**<sup>67</sup> : études randomisées monocentriques, en simple aveugle, ayant inclus respectivement 69 et 250 patients.

Les résultats de ces 3 études ne seront pas détaillés compte tenu des posologies d'urokinase évaluées, très éloignées de celles validées par l'AMM, et du fait que la localisation des veines affectées par la thrombose soit mal ou pas précisée.

Il n'a pas été déposé de donnée documentant l'utilisation de l'urokinase dans l'indication spécifique des thromboses ilio-fémorales, notamment de *phlegmentia caerulea dolens* (« phlébite bleue »), qui est l'indication de l'AMM.

### 7.1.3 Embolie pulmonaire aiguë massive

Le laboratoire a été sollicité afin de déposer les données disponibles ayant évalué THERASOLV (urokinase) dans cette indication pour laquelle il ne souhaite pas le remboursement.

Seule une méta-analyse de la Cochrane de 2006 a été déposée (**Dong et al. 2006**<sup>68</sup>). Celle-ci avait pour objectif de comparer la thrombolyse au placebo, à l'héparine ou à une thrombectomie, en cas d'embolie pulmonaire aiguë confirmée.

<sup>62</sup> Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 10 ;11 :CD002783.

<sup>63</sup> Enden T, Haig Y, Holme G. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. Lancet 2012; 379(9810):31–8.

<sup>64</sup> Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2002;24(3):209–14.

<sup>65</sup> Kiil J, Carvalho A, Sakso P, Nielsen HO. Urokinase or heparin in the management of patients with deep vein thrombosis? Acta Chirurgica Scandinavica 1981;147(7):529–32.

<sup>66</sup> Schweizer J, Elix H, Altmann E, Hellner G, Forkmann L. Comparative results of thrombolysis treatment with rt-PA and urokinase: a pilot study. VASA 1998;27(3):167–71.

<sup>67</sup> Schweizer J, Kirch W, Koch R, Elix H, Hellner G, Forkmann L, et al. Short- and long-term results after thrombolytic treatment of deep venous thrombosis. Journal of the American College of Cardiology 2000;36(4):1336–43.

<sup>68</sup> Dong B, Jirong Y, Liu G, Wang Q, Wu T. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2.

Un total de 8 études randomisées a été inclus dans cette méta-analyse, pour un total de 679 adultes, tous avec une EP hémodynamiquement stable. Conformément à l'objectif, les études comparant deux thrombolytiques ou un même thrombolytique à deux dosages différents n'ont pas été retenus. Les agents thrombolytiques évalués dans ces études étaient principalement la streptokinase, l'altéplase et l'urokinase. Les analyses ont regroupé l'ensemble des thrombolytiques sans distinction de la molécule.

Au regard des résultats de cette méta-analyse n'ayant inclus que des patients avec une EP hémodynamiquement stable, les auteurs concluent qu'ils ne peuvent affirmer que le traitement thrombolytique est préférable à l'héparine en cas d'embolie pulmonaire compte tenu des données limitées disponibles et que des études randomisées comparatives en double insu, avec analyse de sous-groupes de patients présentant une embolie pulmonaire aiguë hémodynamiquement stable par rapport aux patients présentant un état hémodynamique instable, sont nécessaires.

Une seule étude sur les 8 études retenues évaluait l'urokinase comme agent thrombolytique et le comparait à l'héparine chez 160 patients (étude UPETSG, 1970).

L'étude **UPET (1970)**<sup>69,70</sup> est une étude de phase I multicentrique, contrôlée, randomisée et conduite en double-aveugle. Cette étude a inclus 160 patients traités pour une EP aiguë survenue dans les 5 jours, en majorité dans un état stable, avec seulement 11 patients avec une EP dite « massive » (4 dans le groupe héparine, 11 dans le groupe urokinase). Aucune donnée spécifique à ce sous-groupe de patients, correspondant à la population de l'AMM, n'est présenté dans la publication.

A noter que les dernières recommandations européennes de 2019 sur la prise en charge des EP<sup>71</sup> s'appuient en particulier sur une méta-analyse plus récente (**Marti et al. 2015**<sup>72</sup>) pour recommander la thrombolyse systémique dans la population de patients avec EP à risque élevé (grade I-B).

Cette méta-analyse avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance d'un traitement thrombolytique systémique associé à une anticoagulation à l'anticoagulation seule chez des patients souffrant d'EP aiguë.

Les études comparant deux schémas thérapeutiques thrombolytiques et celles utilisant une thrombectomie mécanique en même temps qu'un traitement thrombolytique ou une thrombolyse locale par cathéter ont été exclues.

Au total 15 essais randomisés ayant évalué un thrombolytique associé à une anticoagulation *versus* une anticoagulation seule ont été retenus dans la méta-analyse, pour un total de 2 057 patients, traités par différents thrombolytiques (streptokinase, altéplase et urokinase) et selon différents protocoles, notamment les patients présentant une EP à haut risque. Par rapport à l'héparine, le traitement thrombolytique a notamment été associé à une réduction de la mortalité globale qui n'était pas statistiquement significative après exclusion des études incluant l'EP à risque élevé, à une réduction de l'incidence de la mortalité liée à l'EP, ainsi qu'à une augmentation des hémorragies majeures dont les saignements fatals ou intracrâniens. A noter qu'en comparaison à la méta-analyse de Dong et al. 2006, cette méta-analyse plus récente a inclus l'étude PEITHO<sup>73</sup> de 2014 qui contribuait à hauteur de 50% des patients analysés (évaluation de ténecteplase/héparine *versus* héparine chez des patients avec une EP à risque intermédiaire).

Néanmoins parmi les études incluses dans cette méta-analyse, seules deux avaient évalué l'urokinase :

- l'étude UPET 1970<sup>69</sup> présentée ci-dessus,

---

<sup>69</sup> Anonymous. Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study. JAMA 1970;214(12):2163–71.

<sup>70</sup> Sasahara AA, Hyers TM, Cole CM, Ederer F, Murray JA, Wenger NK, et al. The urokinase pulmonary embolism trial. Circulation 1973;47 (2 Supplement):7–21.

<sup>71</sup> Konstantinides et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). European Heart Journal. 2019.

<sup>72</sup> Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2015;36:605-614.

<sup>73</sup> Meyer G, vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med 2014;370:1402–1411.

- l'étude Marini 1988<sup>74</sup> : étude ouverte qui a inclus que des patients avec une EP stable, à faible risque ou à risque intermédiaire, soit une population hors AMM.

#### 7.1.4 Artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre

Le laboratoire a été sollicité afin de déposer les données disponibles ayant évalué THERASOLV (urokinase) dans cette indication pour laquelle il ne souhaite pas le remboursement.

Le laboratoire a uniquement déposé une méta-analyse de la Cochrane mise à jour en 2013 (**Robertson et al. 2013**)<sup>75,76</sup>. Celle-ci avait pour objectif de déterminer quel thrombolytique est le plus efficace en cas d'ischémie artérielle périphérique.

Un total de 5 études randomisées ayant comparé l'efficacité des traitements thrombolytiques entre eux a été inclus dans cette méta-analyse, pour un total de 687 patients (de 60 à 234 patients selon l'étude). Parmi ces 5 études, 4 études avaient évalué l'urokinase (Meyerovitz 1990<sup>77</sup>, Schweizer 1996<sup>78</sup>, Mahler 2001<sup>79</sup>, Ouriel 1999<sup>80</sup>). Il existait une hétérogénéité importante en termes d'état clinique des patients et de caractéristiques des lésions entre ces études, ce qui rend toute comparaison non pertinente. Les auteurs concluent que tous les résultats sont issus d'études de petits effectifs et qu'il n'est pas possible de tirer des conclusions robustes.

Une autre méta-analyse de la Cochrane mise à jour récemment (**Darwood et al. 2018**)<sup>81</sup> avait pour objectif de comparer la thrombolyse à la chirurgie en cas d'ischémie artérielle aiguë périphérique. Au total 5 études randomisées ont été incluses, pour un total de 1 292 patients qui nécessitaient une intervention immédiate. Cette méta-analyse, de faible niveau de preuve d'après les auteurs compte tenu de la qualité des études incluses, n'a pas mis en évidence de différence entre les deux prises en charge à 30 jours en termes de sauvetage des membres, taux d'amputation et mortalité mais une augmentation du risque d'hémorragies majeures à 30 jours a été rapportée dans les groupes traités par thrombolytique : OR=3,22, IC95% [1,79-5,78]. Selon l'analyse, 3 à 4 études ont été incluses. Les résultats à 6 et 12 mois ont été similaires. Les auteurs soulignent le faible niveau de preuve de ces données.

Parmi ces 5 études, 3 avaient évalué l'urokinase (n=768/1292) :

- **Ouriel et al. 1994**<sup>82</sup> : étude contrôlée randomisée monocentrique ayant inclus 114 patients atteints d'une occlusion artérielle périphérique aiguë avec une ischémie menaçant un membre < 7 jours. Les patients ont été randomisés dans un groupe (n=57) traité par thrombolyse dirigée par cathéter (4000 UI/min puis 2000UI/min et 100 UI/min, 48h de traitement maximum) et un groupe (n=57) traité par chirurgie. Le taux de sauvetage des membres était similaire entre les deux groupes 82 % à 12 mois. Le taux de survie cumulative était supérieur dans le groupe traité

<sup>74</sup> Marini C, Di Ricco G, Rossi G, Rindi M, Palla R, Giuntini C. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Respiration* 1988;54:162–173.

<sup>75</sup> Robertson I, Kessel DO, Berridge DC. Fibrinolytic agents for peripheral arterial occlusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;(3):CD001099.

<sup>76</sup> Robertson I, Kessel DO, Berridge DC. Fibrinolytic agents for peripheral arterial occlusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 19;(12):CD001099.

<sup>77</sup> Meyerovitz MF, Goldhaber SZ, Reagan K, et al. Recombinant tissue-type plasminogen versus urokinase in peripheral arterial and graft occlusions: A randomized trial. *Radiology* 1990;175:75–8.

<sup>78</sup> Schweizer J, Altmann E, Stoblein F, Florek HJ, Kaulen R. Comparison of tissue plasminogen activator and urokinase in the local infiltration thrombolysis of peripheral arterial occlusions. *European Journal of Radiology* 1996;22:129–32.

<sup>79</sup> Mahler F, Schneider E, Hess H, Steering Committee, Study on Local Thrombolysis. Recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase for local thrombolysis of femoropopliteal occlusions: A prospective, randomized multicenter trial. *Journal of Endovascular Therapy* 2001;8 (6):638–47.

<sup>80</sup> Ouriel K, Kandarpa K, Krishna MD, et al. Prourokinase vs urokinase for recanalization of peripheral occlusions, safety and efficacy: The PURPOSE trial. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 1999;10(8):1083–91.

<sup>81</sup> Darwood R, Berridge DC, Kessel DO, et al. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.: CD002784.

<sup>82</sup> Ouriel K, Shortell CK, DeWeese JA, et al. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *Journal of Vascular Surgery* 1994;19(6):1021-30.

par thrombolytique (84 % vs 58 % à 12 mois,  $p=0,01$ ). Ces deux critères étaient définis comme des critères de jugement principaux. Des complications hémorragiques majeures ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe thrombolytique (11 % vs 2 %).

- **Ouriel et al. 1996**<sup>83</sup> : étude de phase I de recherche de dose, randomisée, multicentrique (79 centres), en double aveugle, ayant inclus 213 patients atteints d'une ischémie aiguë du membre inférieur < 14 jours. L'étude a évalué la thrombolyse par urokinase dirigée par cathéter à 3 doses différentes (2000 UI/min, 4000 UI/min ou 6000 UI/min pendant 4 heures, suivi de 2000 UI/min pour une durée totale de 48 heures) *versus* un traitement chirurgical. La reperméabilisation artérielle et la lyse du thrombus (complète ou incomplète) étaient les critères de jugement principaux. La reperméabilisation a été obtenue chez 75,5 % à 76 % des patients selon la posologie d'urokinase. La lyse complète (> 95 %) du thrombus a été obtenue chez 71 % des patients ayant reçu 4000 UI/min, 67 % des patients ayant reçu 2000 UI/min et 60 % de ceux ayant reçu 6000 UI/min. Les complications hémorragiques sont survenues chez 2 % des patients ayant reçu 4000 UI/min *versus* respectivement 13 % et 16 % de ceux ayant reçu 2000 UI/min et 6000 UI/min ( $p \leq 0,05$ ). La posologie de 4000 UI/min a donc été choisie comme la plus appropriée. Il n'a pas été mis en évidence de différence ( $p>0,05$ ) sur la mortalité à 1 an (14 % vs 16 %) ou le taux de survie sans amputation (75 % vs 65 %) entre le groupe urokinase 4000 UI/min et le groupe chirurgical.
- **Ouriel et al. 1998a**<sup>84</sup> : étude randomisée multicentrique (113 centres) qui visait à comparer la thrombolyse locale dirigée par cathéter par urokinase recombinante à la chirurgie vasculaire (thrombectomie ou pontage). Au total 272 patients ayant une occlusion artérielle des membres inférieurs depuis moins de 14 jours ont été inclus dans chacun des groupes. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes sur le taux de survie sans amputation (critère principal) à 6 mois (71,8 % vs 74,8 %, IC95%[-10,5 % ;4,5 %],  $p = 0,43$ ) et à 1 an (65,0 % vs 69,9 %, IC95%[-12,9 % ;3,1 %],  $p=0,23$ ). Les complications hémorragiques majeures ont été plus fréquentes dans le groupe urokinase (12,5 %) que dans le groupe chirurgie vasculaire (5,5 %),  $p=0,005$ .

A noter que l'étude d'Ouriel 1998a contribuait à hauteur d'environ 42,4 % ( $n=548/1292$ ) des patients analysés dans la méta-analyse de Darwood 2018.

## 07.2 Qualité de vie

Aucune des études cliniques déposées par le laboratoire dans les indications de l'AMM n'a évalué la qualité de vie.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

Parmi les études déposées par le laboratoire évaluant l'usage de l'urokinase dans les thromboses de cathéters veineux centraux et périphériques, deux études ont rapporté un total de 5 événements indésirables (EI) dont 3 graves : embolie pulmonaire non mortelle, saignements gastro-intestinaux et saignements rétropéritonéaux.

Dans les autres indications, où THERASOLV est administré par voies systémiques, les principaux EI rapportés étaient de nature hémorragique.

<sup>83</sup> Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. Thrombolysis or peripheral arterial surgery: phase I results. TOPAS Investigators. *Journal of Vascular Surgery* 1996;23(1):64-73: discussion 74-5.

<sup>84</sup> Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS Investigators). *New England Journal of Medicine* 1998;338(16):1105-11.

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Les risques liés à son utilisation mentionnés dans le plan de gestion des risques (PGR) daté du 26 août 2015 sont présentés dans le tableau ci-après.

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hémorragie dont hémorragie intracrânienne, gastrointestinale et hépatique</li><li>- Embolie dont thrombo-embolie, embolie pulmonaire et accident vasculaire cérébral (AVC)</li><li>- Interactions médicamenteuses avec les anticoagulants et les antiplaquettaires</li><li>- Réactions d'hypersensibilité dont urticaire et anaphylaxie</li></ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	Aucun
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Utilisation chez la femme enceinte et allaitante</li><li>- Utilisation chez les patients en insuffisance hépatique</li><li>- Utilisation chez les patients insuffisants rénaux</li><li>- Utilisation chez l'enfant souffrant de maladie vasculaire occlusive thromboembolique</li><li>- Utilisation chez les patients âgés de plus de 75 ans</li></ul>

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Les données de tolérance déposées par le laboratoire reposent sur les 6 derniers rapports périodiques de sécurité (periodic safety update report - PSUR) couvrant la période du 21 septembre 2006 au 21 septembre 2009 et sur le plan de minimisation des risques version 1.1 (risk management plan - RMP) couvrant la période du 8 décembre 2006 au 26 août 2015.

Ces rapports sont alimentés par les données cumulatives de vente au Royaume-Uni dont l'usage de THERASOLV (urokinase) est majoritairement lié à la perméabilisation des cathéters dans les centres d'hémodialyse ou autres établissements de santé.

Ces données ne font état d'aucun événement indésirable (EI) rapporté depuis le lancement de Syner-KINASE (THERASOLV) par voie intraluminale.

### 7.3.4 Données issues du RCP

Les effets indésirables décrits dans le RCP sont issus de données de tolérance limitées par le faible nombre d'essais cliniques contrôlés évaluant l'urokinase. Par conséquent, il n'est pas toujours possible d'estimer la fréquence d'apparition d'un effet indésirable ou de déterminer l'existence d'un lien de causalité entre un événement et l'exposition au médicament.

L'effet indésirable sévère le plus fréquent suite à l'exposition par THERASOLV (urokinase) est l'hémorragie. Des cas d'hémorragies cérébrales fatales ont été notifiés au cours d'un traitement par THERASOLV (urokinase).

THERASOLV (urokinase) ne présente pas de potentiel antigénique important mais seulement des réactions d'hypersensibilité de sévérité légère tel que de l'urticaire, l'éruption cutanée ou de bronchospasme.

Les effets indésirables très fréquents ( $\geq 1/10$ ) sont les troubles vasculaires tels que l'hémorragie, l'épistaxis, la thrombo-embolie, l'embolie ou l'hématurie ; les perturbations des paramètres biologiques tels que la diminution de l'hématocrite sans hémorragie cliniquement détectable ou l'élévation transitoire des transaminases.

Les effets indésirables fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) sont les troubles du système nerveux tels que les accidents vasculaires cérébraux ; les troubles vasculaires tels que l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie intracrânienne, l'hémorragie rétropéritonéale, l'hémorragie urogénitale, l'hémorragie

musculaire, la dissection artérielle ou l'embolie de cholestérol ; les troubles généraux tels que la fièvre ou les frissons.

Les effets indésirables peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) sont les troubles vasculaires tels que les hémorragies intrahépatiques et les troubles rénaux tels que les insuffisances rénales.

Les effets indésirables rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) sont les troubles du système immunitaire tels que les réactions d'hypersensibilité (urticaire, dyspnée, hypotension, bouffées vasomotrices, éruption cutanée) et les troubles vasculaires tels que le pseudo-anévrisme vasculaire ou l'hématurie macroscopique.

Les effets indésirables très rares ( $< 1/10\ 000$ ) sont les troubles du système immunitaire tel que l'anaphylaxie.

Le profil de tolérance de THERASOLV (urokinase) est comparable à celui d'ACTOSOLV (urokinase), spécialité à base d'urokinase et autorisée dans des indications similaires, remboursée en France depuis près de 30 ans.

## 07.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a également déposé les données issues d'un audit réalisé en 2008 au Royaume-Uni, sur lesquelles repose une variation d'AMM validant un nouveau schéma posologique pour la thrombolyse des cathéters en hémodialyse.

### ► Contexte de l'audit

Un audit prospectif a été mené dans 7 centres d'hémodialyse au Royaume-Uni avec pour objectif d'évaluer l'intérêt de l'administration d'une dose plus élevée d'urokinase en perfusion dans le cathéter en cas d'échec d'une première dose de 5 000 UI à 25 000 UI en instillation (solution verrou).

L'audit a porté sur 148 patients dans 7 unités de dialyse, qui ont participé sur la base du volontariat. Pour recueillir les données, un formulaire a été distribué aux infirmières spécialisées en hémodialyse et en pose d'accès vasculaires afin de collecter les informations suivantes : identification du patient, date, posologie, dosage, durée et type de perfusion (entre les dialyses « inter-dialyse » et/ou pendant les dialyses « intra-dialyse »).

### ► Résultats de l'audit

L'ensemble des patients ( $n= 148$ ) a reçu au total 233 perfusions de THERASOLV (urokinase) pour rétablir ou maintenir un débit sanguin suffisant pour assurer une séance d'hémodialyse. Parmi ces patients, 70,9 % (105/148) ont reçu une seule perfusion de THERASOLV (urokinase), 17,6 % (26/148) ont reçu deux perfusions de THERASOLV (urokinase) et 11,5 % (17/148) ont reçu trois perfusions ou plus de THERASOLV (urokinase). Il est à noter que ces patients avaient reçu des injections ad hoc de THERASOLV (urokinase) avant et pendant l'audit et avaient subi plusieurs autres interventions telles que le nettoyage (brossage intraluminal) et le remplacement de leurs cathéters à plusieurs reprises.

THERASOLV (urokinase) a été utilisé en perfusion inter-dialyse dans 46,8 % (109/233) des cas, en perfusion intra-dialyse dans 49,8 % (116/233) des cas et en perfusion inter-dialyse et intra-dialyse dans 3,4 % (8/233) des cas. La perfusion inter-dialytique était initiée pour obtenir un flux sanguin ( $\geq 150$  ml/min) puis une perfusion intra-dialytique pouvait être instauré pour améliorer le flux sanguin au cours de la séance de dialyse.

La dose la plus fréquemment utilisée au cours de l'audit était celle de 200 000 UI et la dose de 250 000 UI est apparue la plus efficace pour la restauration de la perméabilité des CVC. Les perfusions inter-dialytiques de THERASOLV (urokinase) administrées pendant 90 minutes, ont conduit à la variation de l'AMM de THERASOLV (urokinase). Cette modification du RCP rend possible

l'administration d'une dose pouvant aller jusqu'à 250 000 UI de THERASOLV (urokinase) pendant 90 à 180 minutes.

Sur l'ensemble de l'audit, 7 patients traités par THERASOLV (urokinase) ont maintenu un débit sanguin inférieur à 150 ml/min et ont nécessité le changement de leur cathéter par une intervention chirurgicale. Parmi ces patients, 5 sujets avaient un flux sanguin insuffisant pour débiter la dialyse. Les patients ont vu le débit sanguin de leur pompe du générateur d'hémodialyse augmenté entre 28 % et 116 % après la perfusion de THERASOLV (urokinase).

L'audit révèle que la séance de dialyse a été réussie pour 97 % (143/148) des patients, indépendamment de leur statut de débit sanguin avant et après la perfusion de THERASOLV (urokinase).

Aucun événement indésirable grave comme non grave n'a été rapporté lors de l'utilisation de THERASOLV (urokinase) dans le cadre de cet audit.

A noter que le laboratoire a mené un nouvel audit en 2018 avec pour objectif de démontrer l'efficacité et la tolérance de l'administration d'urokinase dans différents protocoles. Les résultats sont en attente de publication.

## 07.5 Résumé & discussion

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

#### **Thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques**

Le laboratoire sollicite la prise en charge de THERASOLV (urokinase) uniquement dans l'indication de la lyse de thrombose de cathéters veineux centraux et périphériques. L'AMM de la spécialité THERASOLV (urokinase) s'appuie sur une revue bibliographique qui confirme un usage médical bien établi.

Les études fournies par le laboratoire sont nombreuses, anciennes pour la majorité, d'un niveau de preuve hétérogène et le plus souvent réalisées sur de faibles effectifs.

Chez l'adulte, le taux de reperméabilisation au moins partielle des cathéters occlus rapporté dans les études et méta-analyses fournies était compris entre 57 % et 90 %. Chez l'enfant, ce taux était compris entre 62 % et 92 %.

D'après la méta-analyse de Van Miert et al. 2012, l'efficacité de l'urokinase est supérieure à celle du placebo dans la restauration de la perméabilité des cathéters centraux occlus chez l'enfant et l'adulte (2 études, RR = 2,09, IC95% [1,47 - 2,95]).

Deux études randomisées ont comparé l'efficacité de l'urokinase à celle de l'altéplase (1 étude) : l'une conclut à la supériorité de l'altéplase (RR = 1,51, IC95% [1,04 - 2,19]), l'autre ne met pas en évidence de différence (92 % (n=42/44) dans le groupe altéplase et 82 % (n=46/56) dans le groupe urokinase ; p = 0,06).

Le laboratoire a par ailleurs déposé les résultats d'un audit réalisé en 2008 dans 7 centres de dialyse au Royaume-Uni afin d'évaluer quelle dose d'urokinase administrer en perfusion en cas d'échec d'une première dose de 5 000 UI à 25 000 UI en instillation (solution verrou). Les conclusions de cet audit ont abouti à une variation de l'AMM initiale de THERASOLV (urokinase) validant l'administration d'une dose allant jusqu'à 250 000 UI en perfusion dans les cathéters en cas d'échec de l'administration en solution verrou.

Aucune donnée permettant d'évaluer l'impact de THERASOLV (urokinase) sur la qualité de vie des patients n'a été fournie.

#### **Thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue**

Le laboratoire a présenté une méta-analyse dont l'objectif était de comparer l'efficacité de la thrombolyse associée à une anticoagulation *versus* celle de l'anticoagulation seule. Parmi les 17 études incluses seules 3 avaient évalué l'urokinase. Il s'agit de 3 études anciennes et de faible

niveau de preuve (faibles effectifs, monocentriques, en simple aveugle pour 2 d'entre elles), qui ont évalué des posologies d'urokinase très éloignées de celles validées par l'AMM et la localisation des veines affectées par la thrombose était mal ou pas précisée. Elles ne permettent donc pas de documenter l'efficacité de l'urokinase dans la TVP proximale aiguë étendue.

### **Embolie pulmonaire aiguë massive**

Parmi les données fournies, le laboratoire a présenté une méta-analyse visant à comparer l'efficacité de la thrombolyse au placebo, à l'héparine ou à une thrombectomie, en cas d'embolie pulmonaire aiguë confirmée. Parmi les 8 études incluses une seule avait évalué l'urokinase, l'étude UPET (1970). Il s'agissait d'une étude de phase I, multicentrique, randomisée, en double-aveugle. Cette étude a inclus 160 patients traités pour une EP aiguë survenue dans les 5 jours, en majorité dans un état stable (11 patients choqués), traités par urokinase ou héparine non fractionnée (HNF). Les deux groupes recevaient ensuite une HNF pour un minimum de 5 jours dont la posologie n'était pas clairement précisée. A J14, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes en termes de mortalité hospitalière, de récurrence de l'embolie pulmonaire, mais une augmentation du risque d'hémorragies graves dans le groupe urokinase OR=2,23 IC95% [1,00 - 4,99].

### **Artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre**

Le laboratoire a déposé une méta-analyse publiée en 2018 dont l'objectif était de comparer la thrombolyse à la chirurgie en cas d'ischémie artérielle aiguë nécessitant une désobstruction immédiate. Cinq études randomisées ont été incluses, pour un total de 1 292 patients, dont 3 études ayant évalué l'urokinase. Il s'agit de 3 études randomisées, ayant inclus entre 114 et 272 patients, qui ont toutes comparé la thrombolyse locale dirigée par cathéter à la chirurgie. Globalement ces études ne mettent pas en évidence de différence entre ces deux stratégies en termes de taux de sauvetage de membre ou de mortalité (sauf l'étude ayant inclus le moins de patients, en faveur de l'urokinase). Néanmoins deux ont mis en évidence un risque plus élevé de complications hémorragiques majeures sous urokinase (données non présentées pour la 3<sup>ème</sup>).

#### **► Tolérance**

Les risques importants identifiés dans le plan de gestion de risque de THERASOLV (urokinase) sont notamment des risques hémorragiques ou emboliques.

Les données déposées par le laboratoire montrent que l'administration d'urokinase est bien tolérée en cas d'administration en « solution verrou » pour la lyse des thromboses de cathéters veineux centraux et périphériques, compte tenu du faible risque de passage dans la circulation sanguine. Au cours de l'audit évaluant une dose plus élevée administrée en perfusion en cas d'échec de la solution verrou de THERASOLV (urokinase), aucun événement indésirable grave comme non grave n'a été rapporté (n= 148 patients inclus).

Le risque le plus sévère et le plus fréquent suite à l'administration de THERASOLV (urokinase), avant tout par voie systémique, est l'hémorragie. Il a également été identifié un risque d'embolies (embolie pulmonaire et AVC), qui peuvent survenir à la suite de la libération des fragments de thrombus.

Les données issues des études disponibles dans les indications TVP, EP et ischémie artérielle, lorsque THERASOLV (urokinase) est administré par voie systémique en association à l'héparine, sont en faveur d'une augmentation du risque d'hémorragies majeures par rapport à la prise en charge par héparine seule.

#### **► Discussion**

### **Thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques**

Les données disponibles semblent confirmer l'efficacité de l'urokinase dont l'usage est reconnu pour la perméabilisation des cathéters centraux chez l'enfant et l'adulte, supérieure au placebo, bien que les études disponibles soient anciennes et globalement de faible niveau de preuve (non comparatives, ou non randomisées, ou sur de faibles effectifs). Les études comparant l'efficacité de l'urokinase à l'altéplase montrent des résultats discordants, dont il est difficile de tirer des conclusions compte tenu de leur faible qualité méthodologique.

**Compte tenu des données disponibles, l'impact de THERASOLV (urokinase) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. De plus, il n'est pas attendu d'impact de THERASOLV (urokinase) sur l'organisation des soins.**

**En conséquence, THERASOLV (urokinase) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical déjà couvert.**

#### **Thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue**

Aucune étude évaluant l'urokinase dans la prise en charge des thromboses ilio-fémorales, indication de l'AMM, n'a été déposée. Son efficacité n'est pas donc pas démontrée dans cette indication.

**Compte tenu des données disponibles, l'impact de THERASOLV (urokinase) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. De plus, il n'est pas attendu d'impact de THERASOLV (urokinase) sur l'organisation des soins.**

**En conséquence, THERASOLV (urokinase) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.**

#### **Embolie pulmonaire aiguë massive**

Aucune étude évaluant l'urokinase dans la prise en charge des embolies pulmonaires à haut risque, indication de l'AMM, n'a été déposée. Les données cliniques disponibles avec l'urokinase reposent essentiellement sur une étude ancienne qui n'a inclus qu'une minorité de patients avec EP à haut risque (n=11). L'efficacité de l'urokinase n'est donc pas démontrée dans cette indication.

**Compte tenu des données disponibles, l'impact de THERASOLV (urokinase) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. De plus, il n'est pas attendu d'impact de THERASOLV (urokinase) sur l'organisation des soins.**

**En conséquence, THERASOLV (urokinase) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical couvert.**

#### **Artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre**

Les données disponibles ne mettent pas en évidence de différence en termes d'efficacité entre la thrombolyse par urokinase et la chirurgie en cas d'ischémie artérielle aiguë, mais suggèrent un risque de complications hémorragiques plus élevé. Bien qu'il existe des incertitudes quant à l'intérêt de l'urokinase dans la prise en charge de l'ischémie artérielle aiguë liées au regard du faible niveau de preuve de ces données (études anciennes sur de faibles effectifs), ce thrombolytique est néanmoins celui dont l'efficacité et la tolérance sont le mieux documentés dans la littérature.

**Compte tenu des données disponibles, l'impact de THERASOLV (urokinase) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. De plus, il n'est pas attendu d'impact de THERASOLV (urokinase) sur l'organisation des soins.**

**En conséquence, THERASOLV (urokinase) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.**

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

### 08.1 Thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques<sup>85,86,87</sup>

La prise en charge de la thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques varient en fonction du contexte clinique, l'objectif étant de rétablir le flux sanguin en préservant le cathéter. Il est tout particulièrement délicat de devoir recourir au retrait du cathéter thrombosé et à la pose d'un nouveau cathéter chez le nourrisson et les enfants, ces manipulations nécessitant une intervention chirurgicale sous anesthésie générale pouvant être à l'origine de complications.

En cas d'obstruction du cathéter, l'utilisation d'un agent thrombolytique est recommandée afin d'éviter le retrait puis la pose d'un nouveau dispositif. Cette option ne doit être envisagée qu'après vérification de l'absence d'occlusion d'origine positionnelle (déplacement secondaire, pinch-off syndrome) et, dans certaines situations où cela peut être indiqué, après échec d'un flush de sérum physiologique. Le retrait du cathéter est envisagé après échec de la thrombolyse.

Dans les unités d'hémodialyse, la survenue de thrombose sur cathéters veineux centraux et périphériques est traitée par des agents fibrinolytiques (urokinase, altéplase) administrés par verrouillage du cathéter ou, en cas d'échec, par perfusion systémique à des doses plus élevées. En cas d'échec du traitement par fibrinolytiques, le retrait du cathéter et l'instauration d'une anticoagulation curative sont envisagés en fonction du risque infectieux et du risque embolique. D'autres techniques mécaniques (décapage, extraction, dislocation) par procédures endovasculaires sont possibles.

Dans les autres contextes cliniques tels que les patients traités par chimiothérapie injectable ou les patients recevant une alimentation parentérale, le recours aux agents fibrinolytiques est précédé par la mise en place d'une anticoagulation curative en cas de cathéter fonctionnel, bien positionné et non infectieux. Le recours à la thrombolyse doit se faire dans un milieu spécialisé et en l'absence de contre-indications.

Deux thrombolytiques sont actuellement autorisés et remboursés dans la lyse des caillots en cas de thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques, y compris dans la population pédiatrique : ACTOSOLV (urokinase) et ACTILYSE (altéplase).

#### **Place de THERASOLV (urokinase) dans la stratégie thérapeutique :**

Compte tenu :

- de l'usage médical bien établi de l'urokinase documenté par de nombreuses études, notamment chez l'enfant, bien qu'anciennes et de niveau de preuve hétérogène,
- de l'efficacité de l'urokinase observée dans les études fournies, avec un taux global de reperméabilisation des cathéters compris entre 57 % et 90 %,
- de l'administration en « solution verrou », privilégiée en pratique courante, qui est associée à une bonne tolérance du fait d'un faible passage systémique,

la Commission considère que THERASOLV (urokinase) est un traitement de première intention en cas de thrombose de cathéters veineux centraux et périphériques au même titre que les autres agents thrombolytiques actuellement disponibles dans cette indication.

<sup>85</sup> SFAV. Comment gérer une thrombose de cathéter. Mai 2019.

<sup>86</sup> InCA. Recommandations Thrombose et cancer. Méthode SOR. Septembre 2008.

<sup>87</sup> SFNEP. Prévention et traitement de la thrombose sur cathéter veineux central en nutrition parentérale. 2012.

## 08.2 Thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue<sup>88</sup>

Le traitement curatif initial de la TVP repose sur un traitement anticoagulant à dose curative parmi les HNF, les HBPM, le fondaparinux ou les anticoagulants oraux directs. Cette stratégie thérapeutique s'applique également en cas d'EP. Après confirmation du diagnostic, un relais per os par un traitement antivitamine K peut être débuté dès le premier jour de traitement parentéral. La compression élastique par des chaussettes ou des bas est recommandé dès que possible après le diagnostic de TVP et l'instauration du traitement anticoagulant.

En cas de TVP proximale avec syndrome obstructif sévère ou de localisation iliocave, la prise en charge se fera en milieu hospitalier.

L'usage d'un thrombolytique n'est pas recommandé de façon systématique mais limité à certaines situations rares mais graves. Son usage (systémique par voie IV ou local par cathéter) est ainsi généralement restreint au sauvetage de membre en cas de TVP aiguë ilio-fémorale avec ischémie artérielle (phlegmentia caerulea), situation qui nécessite un geste de reperfusion vasculaire en urgence dans un centre ayant une expertise multidisciplinaire sur cette technique. Cette repermeabilisation en urgence peut également être obtenue par thrombectomie chirurgicale.

Une désobstruction vasculaire interventionnelle est également suggérée par différentes recommandations de bonne pratique en l'absence de signes d'ischémie associée à la TVP pour certains patients sélectionnés présentant une TVP ilio-fémorale avec des critères de mauvaise tolérance (obstruction majeure, douleur, œdème) et en l'absence d'amélioration dans les 15 jours malgré un traitement anticoagulant bien conduit.

Chez les patients traités par thrombolyse, l'anticoagulant à privilégier pour la suite du traitement est l'HNF compte tenu de la plus grande expérience acquise dans ce contexte.

Quand un thrombolytique est indiqué, seul ACTOSOLV (urokinase) est actuellement autorisé et remboursé dans le traitement des occlusions artérielles et veineuses provoquées par un thrombus en formation ou récemment formé. La STREPTASE (streptokinase) n'est plus commercialisée depuis 2015 et son AMM a été abrogée en 2017.

### **Place de THERASOLV (urokinase) dans la stratégie thérapeutique :**

Compte tenu :

- de l'absence d'étude ayant évalué l'urokinase dans le traitement des thromboses veineuses profondes aiguës étendues,
  - de l'existence d'une alternative non médicamenteuse, la thrombectomie chirurgicale,
- la Commission considère que THERASOLV (urokinase) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue.

## 08.3 Embolie pulmonaire aiguë massive<sup>89,90,91</sup>

La stratégie thérapeutique d'une EP grave repose sur une anticoagulothérapie à dose curative complétée par une oxygénothérapie voire une ventilation invasive, un soluté de remplissage ou un agent inotrope et une surveillance en unité de soins intensif ou service de réanimation (surveillance cardio-respiratoire).

L'usage des agents fibrinolytiques est fait au cas par cas chez les patients atteints d'EP sous-massive (EP à risque intermédiaire chez les patients normotendus présentant un dysfonctionnement du ventricule droit) présentant un risque faible de complications hémorragiques.

<sup>88</sup> Streiff et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. J Thromb Thrombolysis. 2016.

<sup>89</sup> Sanchez et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Revue des Maladies Respiratoires. 2019.

<sup>90</sup> Konstantinides et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal. 2019.

<sup>91</sup> Streiff et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. J Thromb Thrombolysis. 2016.

Le traitement thrombolytique intraveineux (urokinase ou altéplase) est recommandé chez les patients atteints d'une EP à haut risque (état de choc ou instabilité hémodynamique) et en l'absence de contre-indication absolue (recommandation de grade 1+). Les recommandations européennes<sup>31</sup> considèrent préférable une administration IV accélérée d'altéplase à une perfusion prolongée d'un thrombolytique de 1<sup>ère</sup> génération (urokinase). Les recommandations américaines suggèrent la thrombolyse IV systématique uniquement en présence d'une hypotension artérielle (pression artérielle systolique <90 mm Hg) et en l'absence de risque hémorragique élevé.

En cas d'EP de risque faible ou intermédiaire, il est recommandé de ne pas administrer un traitement thrombolytique IV en première intention (grade 1-).

L'embolectomie chirurgicale ou, en alternative, une reperfusion percutanée est suggérée chez les patients atteints d'EP à haut risque et ayant une contre-indication ou après échec de la thrombolyse (grade 2+), après avis d'un centre expert (grade 1+). Le choix entre ces deux techniques dépend notamment des moyens et de l'expertise locale.

La mise en place d'un filtre cave est à discuter au cas par cas chez les patients ayant une contre-indication formelle au traitement anticoagulant curatif ou après une thrombolyse.

Deux thrombolytiques sont actuellement autorisés et remboursés dans l'embolie pulmonaire aiguë massive : ACTOSOLV (urokinase) et ACTILYSE (altéplase).

#### **Place de THERASOLV (urokinase) dans la stratégie thérapeutique :**

Compte tenu :

- de l'absence de donnée permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une thrombolyse par urokinase en cas d'embolie pulmonaire à haut risque,
- de l'existence d'alternatives thérapeutiques,

la Commission considère que THERASOLV (urokinase) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'embolie pulmonaire aiguë massive.

## **08.4 Artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre<sup>92,93</sup>**

La prise en charge d'une ischémie aiguë des membres inférieurs dans un contexte d'AOMI repose sur le sauvetage du membre avec contrôle de la douleur physique et morale dans un premier temps et sur la prévention du risque de complications cardio-vasculaires et la prise en charge de la maladie athéromateuse dans un second temps. Le choix de la stratégie thérapeutique va dépendre principalement de la présence de déficits neurologiques.

Lorsque l'AOMI est à l'origine d'une ischémie aiguë des membres inférieurs (interruption brutale du flux artériel responsable d'une hypoxie tissulaire abrupte), le pronostic vital du membre est engagé. L'objectif thérapeutique immédiat est le sauvetage du membre ischémié et le contrôle de la douleur. Dès le diagnostic, un traitement anticoagulant par héparine et un antalgique sont alors instaurés. L'ischémie aiguë requiert une intervention de désobstruction rapide, pharmacologique ou chirurgicale. Le choix de la stratégie dépendra notamment de la présence de signes neurologiques, de la durée de l'ischémie et de la présence de comorbidités. La thrombolyse systématique n'est pas recommandée. D'après les dernières recommandations de l'ESC de 2017<sup>40</sup>, une solution chirurgicale par thrombectomie, thromboaspiration ou pontage est indiquée en urgence en présence de déficits neurologiques. Dans les cas les moins sévères sans déficit neurologique associé, une revascularisation est indiquée au cas par cas dans les heures suivant l'imagerie, et la thrombolyse locale guidée par cathéter est considérée comme plus appropriée que la thrombectomie ou le pontage. En cas de revascularisation tardive, une aponévrotomie de décompression est effectuée

<sup>92</sup> HAS. Guide – affection de longue durée – Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Mars 2007.

<sup>93</sup> Aboyans et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery (ESVS). European Heart Journal. 2018.

pour éviter le syndrome des loges. En cas d'échec de la revascularisation, l'amputation du membre ischémique est décidée.

D'autres techniques chirurgicales sont possibles telles que le pontage, la thrombo-endartériectomie ou l'allogreffe de la veine saphène. En cas de revascularisation tardive, une aponévrotomie de décompression est effectuée pour éviter le syndrome des loges.

L'amputation du tissu ischémié est envisagée après échec de la revascularisation ou de tout traitement médical et lorsqu'il existe un risque vital pour le patient.

### **Place de THERASOLV (urokinase) dans la stratégie thérapeutique :**

Compte tenu :

- du fait que l'urokinase soit l'agent thrombolytique le mieux évalué dans cette situation, bien que les données disponibles soient de faible niveau de preuve et ne permettent pas de conclure à un bénéfice en comparaison à la chirurgie en termes de taux d'amputation ou de mortalité,
- et du besoin médical partiellement couvert dans cette indication,

la Commission considère que THERASOLV (urokinase) représente un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans la prise en charge de l'ischémie artérielle aiguë uniquement en l'absence de déficit neurologique. Conformément au RCP et aux recommandations en vigueur, THERASOLV (urokinase) devra être administrée localement par cathéter. La voie intraveineuse ne doit pas être utilisée.

## **09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### **09.1 Service Médical Rendu**

#### **9.1.1 Thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques**

► La présence de thrombus dans la lumière du cathéter entraîne une diminution ou un arrêt du flux sanguin nécessitant soit une intervention conservatrice (thrombolyse) soit le remplacement du cathéter. Le retrait d'un cathéter thrombosé et la pose d'un nouveau cathéter présentent un risque de morbi-mortalité. De plus, chez l'enfant, pour des raisons de sécurité et de confort pour la pose d'un nouveau cathéter il est nécessaire de recourir à une sédation suivie le plus souvent d'une anesthésie générale qui a des risques propres.

► THERASOLV (urokinase) est un traitement à visée curative de la thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques.

► Compte tenu des données disponibles qui documentent l'efficacité et la bonne tolérance de l'urokinase pour la reperméabilisation des cathéters centraux chez l'enfant et l'adulte, le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives qui sont ACTOSOLV (urokinase).

► Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention au même titre que les autres traitements thrombolytiques disponibles dans cette indication.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- des complications potentiellement graves liées à l'obstruction des cathéters,
- de sa faible prévalence, difficilement estimable,
- du besoin médical actuellement couvert,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...),
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié,

THERASOLV (urokinase) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par THERASOLV est important dans cette indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de lyse des caillots sanguins en cas de thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques et aux posologies de l'AMM.**

### 9.1.2 Thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue

► La thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue est une maladie grave, susceptible d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie, de mettre en jeu le pronostic du membre et d'engager le pronostic vital du patient par suite de complications cardiovasculaires.

► THERASOLV (urokinase) est un traitement à visée curative de la thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue.

► Compte tenu de l'absence d'étude ayant évalué l'urokinase dans la prise en charge des thromboses ilio-fémorales, le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être établi dans cette indication.

► Il existe une alternative médicamenteuse qui est ACTOSOLV (urokinase).

► THERASOLV (urokinase) n'a pas de place dans le traitement de la thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue,
- de sa prévalence difficilement estimable,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...),
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié,

THERASOLV (urokinase) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par THERASOLV est insuffisant dans cette indication de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.**

**La Commission donne avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de lyse des caillots sanguins en cas de thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue et aux posologies de l'AMM.**

### 9.1.3 Embolie pulmonaire aiguë massive

► L'embolie pulmonaire aiguë massive est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital du patient.

► THERASOLV (urokinase) est un traitement à visée curative de l'embolie pulmonaire aiguë massive.

► Compte tenu de l'absence d'étude ayant évalué l'urokinase dans la prise en charge des embolies pulmonaires massives, le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être établi dans cette indication.

► Il existe des alternatives qui sont ACTOSOV (urokinase) et ACTILYSE (altéplase).

► THERASOLV (urokinase) n'a pas de place dans le traitement de l'embolie pulmonaire aiguë massive.

### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de l'embolie pulmonaire aiguë massive,
  - de sa prévalence difficilement estimable,
  - du besoin médical actuellement couvert,
  - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...),
  - de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié,
- THERASOLV (urokinase) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par THERASOLV est insuffisant dans cette indication de l'AMM pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.**

**La Commission donne avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de lyse des caillots sanguins en cas d'embolie pulmonaire aiguë massive et aux posologies de l'AMM.**

#### **9.1.4 Artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre**

► L'artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre est une maladie grave, susceptible d'entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie, de mettre en jeu le pronostic du membre et d'engager le pronostic vital du patient par suite de complications cardiovasculaires.

► THERASOLV (urokinase) est un traitement à visée curative de l'artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre.

► Compte tenu des données cliniques disponibles dans l'ischémie aiguë des membres, issues d'études de faible niveau de preuve, qui ne mettent pas en évidence de différence entre l'urokinase et la chirurgie en termes d'efficacité mais qui suggèrent un sur-risque hémorragique avec l'urokinase, le rapport efficacité/effets indésirables de l'urokinase est faible dans cette indication.

► Il existe une alternative médicamenteuse qui est ACTOSOLV (urokinase).

► THERASOLV (urokinase) représente un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans la prise en charge de l'ischémie artérielle aiguë uniquement en l'absence de déficit neurologique.

### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de l'artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre,
  - de sa prévalence faible,
  - du besoin médical partiellement couvert,
  - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins,
  - de l'absence de réponse supplémentaire au besoin partiellement couvert identifié,
- THERASOLV (urokinase) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par THERASOLV est faible dans cette indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de lyse des caillots sanguins en cas d'artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre et aux posologies de l'AMM.**

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

### 9.2.1 Thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques

En l'absence d'étude démontrant un bénéfice clinique de la thrombolyse par urokinase par rapport aux alternatives disponibles, et au regard du besoin médical couvert dans cette indication, la Commission considère que THERASOLV (urokinase) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des thromboses des cathéters veineux centraux et périphériques.

### 9.2.2 Artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre

En l'absence d'étude démontrant un bénéfice clinique de la thrombolyse par urokinase par rapport aux alternatives disponibles, et considérant le risque d'hémorragie associé à l'usage des thrombolytiques, la Commission considère que THERASOLV (urokinase) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de l'artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre.

### 9.2.3 Thrombose veineuse profonde proximale aiguë étendue

Sans objet.

### 9.2.4 Embolie pulmonaire aiguë massive

Sans objet.

## 09.3 Population cible

La population cible de THERASOLV (urokinase) correspond aux patients ayant une lyse des caillots sanguins dans les cas suivants :

- Thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques ;
- Artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre.

### **Thrombose des cathéters veineux centraux et périphériques**

La population cible des patients dans cette indication est estimée à partir du nombre de patients ayant un cathéter veineux (central ou de dialyse), c'est-à-dire :

- patients hémodialysés (cathéters et fistules artérioveineuses),
- patients ayant des cathéters veineux centraux en chimiothérapie, alimentation parentérale, antibiothérapie, greffes, soins intensifs, réanimations ou avec des sites implantables,

justifiant d'un traitement par fibrinolytique pour restauration de la perméabilité du cathéter obstrué par un thrombus en formation ou récemment formé.

Selon les données du rapport annuel de 2017 REIN (Réseau, Epidémiologie, Information et Néphrologie), 47 985 patients étaient dénombrés en dialyse au 31/12/2017 dont 6 % en dialyse péritonéale (DP) et 94 % en hémodialyse (HD), soit 45 106 patients HD.

Ce rapport précise par ailleurs que 18,6 % des patients chroniques en HD possédaient un cathéter chronique comme abord vasculaire, en 2017. Ainsi, il est estimé qu'environ 8 400 patients HD sont donc porteurs de cathéters au long cours, en 2019. Considérant qu'un tiers de ces dispositifs est affecté par un dysfonctionnement lié à une thrombose (Little ; Walshe 2002 ; Raaf 1985), il est estimé que le nombre de patients en hémodialyse est d'environ 3 000 patients.

Par ailleurs, environ 150 000 chambres implantables et 40 000 cathéters de longue durée sont posés chaque année en France. Une obstruction surviendrait dans 3 à 5 % des cas au moins une fois par an, soit de 5 700 à 9 500 épisodes d'obstruction<sup>94</sup>.

Au total, compte tenu de ces données, la population cible dans cette indication est estimée à un maximum de 13 000 patients par an.

### **Artériopathie périphérique oblitérante aiguë avec menace d'ischémie d'un membre**

Il existe peu de données épidémiologiques documentant l'ischémie aiguë de membre mais son incidence peut être estimée entre 10 et 22 pour 100 000 habitants et par an<sup>95</sup>. En France, la démographie générale en 2019 est estimée à 66,6 millions d'habitants<sup>96</sup>. Ainsi, chaque année, il est au maximum 14 650 nouveaux cas d'ischémie aiguë des membres en France.

**Au total la population cible de THERASOLV (urokinase) est estimée à un maximum de 28 000 patients par an.**

---

<sup>94</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à ACTILYSE. 23 septembre 2009.

<sup>95</sup> Couture et al. Prise en charge en urgence d'un patient en ischémie aiguë de membre inférieur. EMC 2019.

<sup>96</sup> Bilan démographique 2016 en France. Insee. Cité le 24/01/2020.

<https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892117?sommaire=1912926>

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen : 22 janvier 2020 Date d'adoption : 5 février 2020
<b>Parties prenantes</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>THERASOLV 10 000 UI, poudre pour solution injectable/pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 8 ml (CIP : 34009 550 675 5 9) <u>THERASOLV 25 000 UI, poudre pour solution injectable/pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 8 ml (CIP : 34009 550 675 4 2) <u>THERASOLV 100 000 UI, poudre pour solution injectable/pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 8 ml (CIP : 34009 550 675 3 5) <u>THERASOLV 250 000 UI, poudre pour solution injectable/pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 8 ml (CIP : 34009 550 675 2 8) <u>THERASOLV 500 000 UI, poudre pour solution injectable/pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 8 ml (CIP : 34009 550 675 1 1)
<b>Demandeur</b>	THERADIAL SAS
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (reconnaissance mutuelle) : 2 juillet 2019 – Pays rapporteur : Royaume-Uni
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier
<b>Classification ATC</b>	B Sang et organes hématopoïétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AD Enzymes B01AD04 Urokinase