AVIS DE LA COMMISSION

29 mai 2002

PROTEXEL 50 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable
Flacon de 10 ml

Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (L.F.B.)

Protéine C humaine

Liste I - Réserve hospitalière

Date de l'AMM (procédure nationale) : 14 décembre 2001

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Protéine C humaine

1.2. Originalité

La protéine C est une glycoprotéine anticoagulante vitamine K-dépendante.

1.3. Indication(s)

Ce médicament est indiqué dans :

- les déficits constitutionnels sévères en protéine C, homozygotes ou hétérozygotes composites du nouveau-né responsables d'une thrombose veineuse sévère et massive et de l'adulte lors du relais héparine/anti-vitamine K pour éviter la nécrose cutanée ;
- la prévention de la thrombose chez l'hétérozygote lors d'interventions chirurgicales et de césariennes, en cas d'inefficacité ou de contre-indication du traitement héparine/antivitamine K.

1.4. Posologie

Les patients doivent être pris en charge ou surveillés par un spécialiste de l'hémostase.

Dans le déficit constitutionnel sévère en protéine C

- A la phase aiguë (purpura fulminans néonatal) : 240 UI/kg/jour administrées 4 fois dès la confirmation diagnostique afin de maintenir un taux plasmatique résiduel minimum de 25% de protéine C.

La dose quotidienne peut être ensuite réduite progressivement, jusqu'à injection de 100 UI/kg/jour à adapter en fonction du taux de protéine C et des marqueurs d'activation de l'hémostase (taux de D-dimères ou de fragment 1+2 de la prothrombine).

- Lors d'épisodes thrombotiques : 100 UI/kg/jour en 1 à 2 perfusions quotidiennes. Le traitement doit être poursuivi tant que l'INR n'a pas atteint un niveau suffisant (> 2,5) ou que l'amélioration clinique n'est pas constatée.

En traitement préventif : 100 UI/kg/jour 1 à 3 fois par semaine.

En cas de situation à risque, les doses à injecter peuvent être de 100 UI/kg/jour administrées en 1 à 2 doses quotidiennes (en association éventuelle avec les antivitamines K).

Dans le traitement du déficit constitutionnel modéré chez l'hétérozygote

La posologie sera adaptée en fonction de différents paramètres, notamment le taux initial de protéine C, la récupération et la durée de vie déterminées ou attendues chez le patient, l'âge et la nature de l'intervention chirurgicale. A titre indicatif, 50 à 100 UI/kg/jour en 1 à 2 injections quotidiennes.

1.5. Propriétés pharmacodynamiques

Néant

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

B : Sang et organes hématopoïétiques
B01 : agents antithrombotiques
B01AX : autres agents antithrombotiques

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison :

- Protéine C humaine :

(CEPROTIN 500 UI/5 ml, poudre et solvant pour solution injectable)

(CEPROTIN 1000 UI/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable)

Ces spécialités sont indiquées dans les *purpura fulminans* et les nécroses cutanées induites par coumarin* chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C et pour la prophylaxie à court terme chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C lorsque l'une ou plusieurs des conditions suivantes sont présentes : lors d'opération chirurgicale ou de traitement invasif imminent ; à l'instauration d'un traitement par coumarin ; lorsque le traitement par coumarin* est insuffisant ; lorsque le traitement par coumarin* est impossible).

* : CEPROTIN a obtenu une AMM européenne ; « coumarin » peut être traduit en français par : « antivitamines K dérivés de la coumarine ou coumariniques ». De plus, en France, deux dérivés de l'indanedione sont utilisés. Il faut lire à la place de *coumarin* : « un antivitamine K ».

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement

Le plus économique en coût de traitement

Sans objet

Le dernier inscrit : CEPROTIN

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Dans le traitement des déficits sévères en protéine C, l'utilisation du *Plasma frais congelé* (produit sanguin labile) peut être envisagée.

- Dans le traitement des déficits modérés et lors de situations à risque, en prévention des accidents thrombotiques : héparine/relais antivitamine K.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Données rétrospectives :

- obtenues sur une période de 5 ans (1994 à 2000) pour 31 évènements cliniques chez 10 patients ayant un déficit constitutionnel en protéine C ;
- 23 cures pour traitement curatif ;
- 8 cures pour traitement préventif.

Critères de jugement

Evaluation globale par l'investigateur au vu des résultats cliniques et biologiques

Résultats :

3.1.1 Traitement curatif :

- 1 nouveau-né a été traité avec succès pour un épisode de *purpura fulminans* ; *durée moyenne de traitement : 43 jours*
- 4 patients (19 évènements) pour récurrences de *purpura fulminans* : *2 succès et 2 échecs partiels ; durée moyenne de traitement : 7 jours.*
- 3 patients ont été traités avec succès pour thrombose veineuse sévère (dont deux confirmées radiologiquement) ; *durée moyenne de traitement : 17,5 jours*

L'investigateur a jugé globalement efficace le traitement par protéine C chez 6 patients.

3.1.2 Traitement préventif de la maladie thrombo-embolique (8 traitements):

- lors d'un relais par héparine/AVK (3 patients) ; *durée moyenne de traitement : 3,7 jours.*
- après arrêt d'un AVK (3 patients) ; *durée moyenne de traitement : 17,3 jours.*
- 1 patient en prophylaxie au long cours (352 administrations).
- 1 traitement n'a pas été évalué.

7 cures sur 8 ont été jugées globalement efficaces par les investigateurs.

3.2. Effets indésirables

Aucun effet indésirable grave n'a été observé au cours des 31 cures (924 injections). Une séro-conversion pour le parvovirus B19 a été observée chez un enfant, une contamination naturelle ne peut être exclue.

3.3. Conclusion

Les investigateurs jugent globalement efficace le traitement par PROTEXEL aussi bien en curatif qu'en préventif.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le déficit constitutionnel en protéine C engage le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif à court terme.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important.

Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention (en curatif) ou d'un médicament de recours (en prophylaxie à court terme).

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu par PROTEXEL est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

L'amélioration du service médical rendu par PROTEXEL est comme pour CEPROTIN majeure (niveau I) par rapport au plasma frais congelé qui entraîne un risque de surcharge volémique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'administration intraveineuse de PROTEXEL entraîne une augmentation immédiate mais temporaire (quelques heures) du taux plasmatique de protéine C. Chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C, PROTEXEL est indiqué dans les purpura fulminans et les nécroses cutanées induites par un antivitamine K. Néanmoins, dans certains cas, il peut s'agir d'un déficit néonatal acquis, dont la distinction avec un déficit congénital ne peut être faite à priori.

Dans le cadre de la prophylaxie à court terme sont concernés les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C ; patients déjà identifiés comme «à risque» du fait de leurs antécédents familiaux ou cliniques.

Le taux de Protéine C doit atteindre au moins 70% de la norme au pic et le taux résiduel doit être supérieur à 25%.

4.4. Population cible

Selon les données d'ORPHANET, le déficit congénital en protéine C :

- est une maladie orpheline ;
- sa transmission se fait généralement sur le mode autosomique dominant ;
- la forme homozygote, rapidement fatale en l'absence de traitement, est très rare ;
- la forme hétérozygote est beaucoup plus fréquente et se traduit cliniquement par l'apparition (dans 30 à 50% des cas) de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires pouvant être récidivantes à partir de l'âge de 20 ans.

En l'absence de données épidémiologiques sur la fréquence du déficit congénital en protéine C et compte tenu du caractère très ciblé de l'indication, la population cible de PROTEXEL est difficile à estimer.

Dans ces conditions, on ne peut s'appuyer que sur des avis d'experts lesquels estiment la population susceptible d'être traitée par PROTEXEL à moins de **50 patients par an**.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1 Périmètre de remboursement et posologies correspondantes

Sans objet

4.5.2 Conditionnement

Sans objet

4.5.3 Taux de remboursement

Sans objet

4.5.4 Médicament d'exception

Sans objet