

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

21 novembre 2001

CEPROTIN 500 UI/5 ml, poudre et solvant pour solution injectable
Boîte de 1flacon de poudre et de 1 flacon solvant

CEPROTIN 1000 UI/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable
Boîte de 1flacon de poudre et de 1 flacon solvant

Laboratoire BAXTER

Protéine C humaine

Liste I

Médicament à prescription restreinte : réserve hospitalière

Date de l'AMM : 16 juillet 2001

Motif de la demande : inscription sur les listes Collectivités

I -CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif

Protéine C

Originalité

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

Indications thérapeutiques

CEPROTIN est indiqué dans les *purpura fulminans* et les nécroses cutanées induites par coumarin* chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C.

De plus, CEPROTIN est indiqué 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
- A l'instauration d'un traitement par coumarin
- Lorsque le traitement par coumarin* est insuffisant
- Lorsque le traitement par coumarin* est impossible

Dans la mesure où le rapport bénéfice/risque n'a été évalué que pour le déficit congénital sévère en protéine C, l'utilisation de ce médicament doit être réservée à cette indication.

* : 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 ».

Posologie

Le traitement par CEPROTIN doit être instauré sous la responsabilité d'un médecin expert des traitements substitutifs par des facteurs ou des inhibiteurs de la coagulation et lorsque le contrôle de l'activité de la protéine C est réalisable.

La posologie doit être adaptée en fonction des résultats des dosages pour chaque patient.

Une activité en protéine C de 100% doit être atteinte initialement puis l'activité doit se maintenir au-dessus de 25% durant tout le traitement.

Une dose initiale de 60 à 80UI/kg est conseillée pour déterminer la récupération et la demi-vie.

Chez les patients recevant une administration prophylactique de protéine C, des taux plus élevés peuvent être nécessaires dans les cas de risque élevé de thromboses (tels qu'infections, traumatismes ou intervention chirurgicale).

Chez les patients avec un déficit congénital sévère en protéine C combiné à une résistance à la protéine C activée, les données cliniques permettant d'établir le rapport bénéfice/risque sont limitées.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC 2001

B : Sang et organes hématopoïétiques
B01 : Antithrombotiques
B01A : Antithrombotiques
B01AX : Autres antithrombotiques

Classement dans la nomenclature ACP

B : Sang, organes hématopoïétiques
C5 : Autres pathologies hématopoïétiques
P1 : Anticoagulants, Autres anticoagulants

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison à même visée thérapeutique :

Il n'existe pas *stricto sensu* de médicaments de comparaison, mais il faut prendre en compte l'utilisation de :

PROTEINE C LFB 500 UI/10ml (ATU de cohorte)

Plasma frais congelé (produit sanguin labile)

III -CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques et données comparatives

Efficacité

Trois études en ouvert sont disponibles.

1. Etude IMAG-098 :

- Etude de pharmacocinétique (toujours en cours) chez des sujets atteints d'un déficit congénital en protéine C (homozygotes ou doubles hétérozygotes) asymptomatiques et sans traitement depuis 30-36h
- 13 patients inclus - Résultats préliminaires disponibles pour 8 patients

2. Etude de phase I/II (1989-1992)

- Données disponibles pour 6 patients atteints de déficit congénital dont un avec une nécrose cutanée.
- Résultats d'efficacité pour le patient ayant une nécrose cutanée : signe clinique amélioré ou disparu.

3. Compilation de résultats rétrospectifs :

Methodologie

Rapport d'études portant sur 79 patients ayant un déficit congénital ou acquis en protéine C; données disponibles pour 60 patients.

Le traitement par la protéine C était administré soit comme traitement curatif, soit en prophylaxie à court terme (6 patients : 12 traitements).

Résultats :

Efficacité

Parmi les 60 patients retenus pour l'analyse de ces données, l'efficacité clinique est évaluée chez 22 patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C, dont :

- 16 épisodes de purpura fulminans (10 patients) et 6 épisodes de nécroses cutanées induites par la warfarine (4 patients) sont améliorés ou guéris.
- l'efficacité de 11 sur 12 traitements prophylactiques à court terme (6 patients) (en cas d'intervention chirurgicale, de traitement invasif ou de situation à risque accru de thrombose) est jugée excellente.

Effets indésirables

Aucun effet indésirable grave lié à la prise de CEPROTIN n' a été rapporté (76 patients).

Service médical rendu

Le déficit congénital sévère 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 (il n'existe pas *stricto sensu* de médicaments de comparaison, mais il faut prendre en compte l'utilisation possible de PROTEINE C LFB ou du plasma frais congelé).

Le niveau de service médical rendu par CEPROTIN dans ses indications actuelles est important.

Amélioration du service médical rendu

L'amélioration du service médical rendu est majeure (niveau I) par rapport au plasma frais congelé (en particulier à cause du risque de surcharge volémique).

Stratégie thérapeutique recommandée

L'administration intraveineuse de CEPROTIN entraîne une augmentation immédiate mais temporaire du taux plasmatique de protéine C. Chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C, CEPROTIN 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 a 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, et dans certaines situations 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%

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 (le gène de la protéine C se situe sur le chromosome 2)
- 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 quantitatives précises sur la fréquence du déficit congénital en protéine C et compte tenu du caractère très ciblé de l'indication, la population cible de CEPROTIN 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 CEPROTIN à moins de **50 patients par an**.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

La firme s'est engagée au plan européen (EMA) à réaliser une étude de pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance de CEPROTIN dans ses indications actuelles. La Commission souhaite être informée des résultats de cette étude.