

**MÉLAGATRAN AstraZeneca 3 mg / 0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
EXANTA 24 mg, comprimé pelliculé**

Rapport public d'évaluation (Mise à jour de Février 2006)

INTRODUCTION

En France, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été octroyée le 23 décembre 2003 au laboratoire Astra-Zeneca, pour les spécialités pharmaceutiques Mélagatran Astrazeneca[®] 3 mg / 0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, et Exanta[®] 24 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication « *Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée pour prothèse de hanche ou de genou* ». Les principes actifs de ces médicaments sont respectivement le mélagatran et le ximélagatran.

Par la suite, cette AMM a été étendue, avec quelques modifications, à 13 pays européens en date du 4 mai 2004. Une ré-évaluation du rapport bénéfice/risque dans les indications court-terme octroyées au niveau européen a abouti en juin 2005 à un maintien de l'AMM assorti de modifications du RCP.

En date du 14 02 2006, AstraZeneca[®] a pris la décision de retirer du marché ses spécialités Exanta[®] 24 mg, comprimé (ximelagatran) et Melagatran AstraZeneca[®] 3 mg/0.3 mL (melagatran), solution injectable dans l'indication approuvée en chirurgie orthopédique programmée (prothèse de hanche ou de genou) en prévention des thromboses veineuses, pour une durée n'excédant pas 11 jours. Cet arrêt de commercialisation est accompagné d'une demande d'abrogation des AMM octroyées pour ces 2 spécialités.

En Europe, les autres anticoagulants ayant déjà obtenu cette indication sont les héparines de bas poids moléculaire, les héparines non fractionnées, le fondaparinux et la désirudine.

Données pharmaceutiques

Les données chimiques et pharmaceutiques satisfont aux exigences actuelles et n'appellent pas de commentaire particulier.

Données toxicologiques

Les données précliniques issues des études classiques de pharmacologie, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité sur la reproduction ont révélé des malformations fœtales après administration de mélagatran et de ximélagatran à très fortes doses chez la rate gravide (anomalies fœtales non spécifiques associées à une toxicité chez la mère). Chez la lapine gravide, le ximélagatran a provoqué une diminution dose-dépendante de la taille des portées ainsi qu'une augmentation des pertes pré et post implantatoires, des avortements et des anomalies fœtales, associés à une toxicité (hémorragie) chez la mère.

Ces médicaments ne doivent donc pas être utilisés en cas de grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité.

Données pharmacologiques

Les études effectuées sur des modèles de thrombose ont confirmé que le mélagatran est un inhibiteur puissant et sélectif de la thrombine. Il agit par inhibition compétitive et réversible ; il interrompt la cascade de coagulation et prévient la formation de fibrine.

L'utilisation par voie orale du ximélagatran est justifiée par une faible biodisponibilité du mélagatran administré par cette voie. Le ximélagatran administré par voie orale est rapidement transformé dans l'organisme en mélagatran, qui en représente la forme active.

Après administration sous-cutanée, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du mélagatran est atteinte en 30 minutes environ puis diminue avec une demi-vie de 2-3 heures.

Après administration orale, le ximélagatran est rapidement absorbé et transformé en mélagatran ; la C_{max} du mélagatran étant atteinte en 2 heures environ. La biodisponibilité est de 23% et l'état d'équilibre est atteint dans les 24 heures.

La demi-vie du mélagatran après administration orale sous forme de ximélagatran est plus longue qu'après administration par voie sous-cutanée. Deux métabolites intermédiaires, l'un actif (ayant une activité inhibitrice de la thrombine similaire à celle du mélagatran) et l'autre inactif, sont présents à faibles concentrations et sont rapidement transformés en mélagatran.

Le mélagatran n'est pas transformé dans l'organisme et est éliminé essentiellement sous forme inchangée par voie urinaire, à un débit correspondant à celui de la filtration glomérulaire.

La biodisponibilité du mélagatran après administration orale de ximélagatran est plus élevée chez les patients insuffisants rénaux que chez les sujets sans insuffisance rénale ; de plus, il existe une relation linéaire entre la fonction rénale et la clairance du mélagatran. En cas d'insuffisance rénale sévère (Cl Cr < 30 ml/min), l'exposition au ximélagatran administré par voie orale est environ 6 fois supérieure (4 fois supérieure pour le mélagatran administré par voie sc) et la demi-vie environ 3 fois supérieure à celle observée dans une population sans insuffisance rénale.

Une étude cinétique a montré une augmentation de 50 à 60% de l'aire sous la courbe (AUC) et de plus de 20% de la C_{max} du mélagatran chez les sujets âgés de 56 à 71 ans par rapport aux sujets jeunes. Chez le sujet âgé, la diminution observée de la clairance du mélagatran est corrélée à la diminution de la clairance de la créatinine.

Données cliniques

Le programme de développement européen repose sur une étude de phase II (étude METHRO II) et sur 2 études de phase III (étude pivot METHRO III et étude EXPRESS).

Ces 3 études sont multicentriques, randomisées, en double-aveugle versus daltéparine (METHRO II) ou énoxaparine (METHRO III et EXPRESS). Elles ont des critères d'éligibilité et de jugement ainsi qu'une posologie post-opératoire similaires mais diffèrent principalement par la dose pré-opératoire de mélagatran. Le critère principal d'inclusion était une intervention pour prothèse totale de hanche ou de genou. Le critère principal de jugement était un critère composite comportant des événements thromboemboliques veineux phlébographiques. La durée totale du traitement était de 8-11 jours et la période de suivi de 4-6 semaines.

Recherche de dose

L'étude METHRO II a permis de sélectionner initialement les doses de 3 mg de mélagatran et de 24 mg ximélagatran avec le schéma suivant : une injection sc de 3 mg de mélagatran en pré-opératoire immédiat, suivie de deux injections quotidiennes pendant un ou deux jours, jusqu'à ce que le patient puisse prendre le traitement oral de ximélagatran à la posologie de un comprimé, dosé à 24 mg, deux fois par jour.

La tolérance n'était cependant pas satisfaisante (augmentation importante des saignements sévères et des transfusions par rapport à la daltéparine). Ce schéma d'administration ne fut donc pas retenu pour les études de phase III.

Efficacité

□ *Etude EXPRESS :*

Dans cette étude, la dose initiale (sc) de mélagatran en pré-opératoire immédiat a été réduite à 2 mg, le schéma posologique post-opératoire restant inchangé.

En termes d'efficacité, la supériorité du traitement par mélagatran/ximélagatran par rapport à l'énoxaparine a été démontrée sur un critère d'évaluation composite comportant les événements thromboemboliques veineux totaux.

Cependant, ce schéma posologique a induit une augmentation jugée non acceptable des saignements sévères et des transfusions dans la population globale, en cas de prothèse totale de hanche et tout particulièrement chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux.

En conséquence, le rapport bénéfice/risque de cette posologie a été jugé défavorable en raison d'un surcroît d'accidents hémorragiques graves non compensé par un bénéfice clinique tangible.

□ *Etude METHRO III:*

L'étude METHRO III est l'étude pivot sur laquelle a été basé le schéma d'administration de mélagatran/ ximélagatran retenu pour l'AMM française initiale. Dans cette étude, la prise préopératoire de mélagatran a été supprimée : la prise initiale avait lieu 4 heures à 12 heures après la fin de l'intervention, le schéma posologique post-opératoire restant par ailleurs inchangé.

Cette étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle a comparé un traitement par mélagatran/ximélagatran à un traitement de référence par l'énoxaparine chez 2874 patients subissant une opération chirurgicale orthopédique programmée de prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG). Les patients du groupe mélagatran/ximélagatran (n=1439) ont reçu une première injection de mélagatran (3 mg sc) 4 à 12 heures après la fin de la chirurgie, suivie de deux injections quotidiennes pendant un ou deux jours, puis un traitement oral dès la reprise du transit (un comprimé de 24 mg de ximélagatran 2 fois par jour). Les patients du groupe enoxaparine (n=1435) ont reçu une injection sc quotidienne de 40 mg d'énoxaparine, la première prise ayant lieu la veille de l'intervention. Les deux traitements ont été administrés sur une durée totale de 8 à 11 jours.

Cette étude avait initialement pour objectif de rechercher une supériorité ou à défaut une non-infériorité (avec une marge de non-infériorité pré-définie) sur un critère primaire composite comportant la présence d'une thrombose veineuse profonde (TVP) proximale ou distale (détectée par phlébographie) et/ou une embolie pulmonaire fatale ou non et/ou un décès inexpliqué. A la fin de l'étude et avant la levée de l'aveugle, le critère préconisé par les recommandations européennes du « Committee for Human Medicinal Products » (CHMP), c'est à dire la présence d'une TVP proximale (détectée par phlébographie) et/ou une embolie pulmonaire fatale ou non ou un décès inexpliqué, a été ajouté pour l'analyse de la non-infériorité (avec une marge de non-infériorité pré-définie de 2%).

Le taux d'événements thromboemboliques veineux proximaux a été de 5,68% (IC : 4,30-7,07%) dans le groupe mélagatran/ximélagatran contre 6,20% (IC : 4,74-7,66%) dans le groupe enoxaparine. La non-infériorité selon les recommandations européennes du CHMP a donc été démontrée. Le taux d'événements TVP totaux (proximaux et distaux) observé lors de la phlébographie était légèrement mais non statistiquement augmenté dans le groupe mélagatran/ximélagatran, en relation avec une augmentation significative du taux de TVP distales. L'incidence des événements thromboemboliques cliniques dans les 4 à 6 semaines de suivi était similaire dans les deux groupes (1,8% pour le mélagatran/ximélagatran et 2,2% pour l'énoxaparine).

Lors de la procédure européenne, l'étude METHRO III a soulevé pour certains pays le problème de la signification clinique éventuelle de l'augmentation statistiquement significative des TVP distales dans le groupe mélagatran/ximélagatran par rapport à l'énoxaparine lors de l'évaluation phlébographique planifiée entre J8 et J11 ; bien que ces TVP distales aient un moindre risque en termes de morbi-mortalité que les TVP proximales, il ne peut pas être exclu qu'une augmentation des TVP distales puisse avoir des répercussions cliniques non négligeables (certaines d'entre elles pouvant s'étendre en proximal et être alors responsables d'une embolie pulmonaire). Ainsi, la posologie retenue dans l'AMM finalisée à l'issue de la Procédure de Reconnaissance Mutuelle correspond à un sous-groupe de METHRO III qui a été choisi *a posteriori* (1ère administration 4 à 8 heures au lieu de 4 à 12 heures après la fin de l'intervention) afin de diminuer l'incidence des TVP distales observées à J8-11 dans l'étude METHRO III ; dans ce sous-groupe, on retrouve alors une non-infériorité à la fois sur le critère composite comportant les TVP proximales et sur celui comportant les TVP totales ; la différence entre les groupes en termes d'augmentation de la fréquence des thromboses distales n'est alors plus significative.

Tolérance

La tolérance du mélagatran/ximélagatran à une posologie journalière au moins égale à la dose préconisée, a été évaluée en chirurgie programmée pour prothèse de hanche ou de genou, chez 5735 patients traités pendant une durée allant jusqu'à 11 jours, dans des études avec un groupe contrôle traité par HBPM. Les événements indésirables les plus fréquents étaient l'anémie, les épanchements séreux post-opératoires, les saignements ou hématomes au niveau du site chirurgical, et les saignements gastro-intestinaux ou urinaires. Les événements indésirables non liés à un saignement ont été observés avec une fréquence comparable dans l'ensemble des études.

L'incidence des saignements, des saignements sévères et des transfusions était plus élevée dans l'étude clinique EXPRESS ayant utilisé une administration pré-opératoire de mélagatran par rapport à l'étude METHRO III, en particulier chez les sujets âgés, insuffisants rénaux, opérés pour PTH et/ou en cas de rachianesthésie.

Dans l'étude METHRO III, la fréquence de saignements sévères a été comparable entre les 2 groupes de traitement : 1,4% (IC 95% 0,88-2,2%) dans le groupe mélagatran/ximélagatran contre 1,7% (IC 95% : 1,05-2,47%) dans le groupe énoxaparine. Le taux de transfusion homologue a été significativement plus faible dans le groupe mélagatran puis ximélagatran (33,3%; IC 95% : 30,8-35,8%) que dans le groupe énoxaparine (39,3%; IC 95% : 36,7-41,9%). Un taux numériquement plus élevé de saignements sévères a été observé chez les patients ayant reçu la première dose de traitement 4 à 8 heures après la fin de l'intervention (1,6%), par rapport à ceux ayant reçu la première dose plus de 8 heures après l'intervention (1,23%). Cette légère augmentation ne s'est cependant pas traduite par un recours plus fréquent à une transfusion homologue.

Les données de tolérance obtenues chez les sujets âgés et les patients ayant une insuffisance rénale modérée traités à la posologie préconisée semblent comparables à celles observés avec l'énoxaparine, mais portent sur un effectif limité.

Compte tenu de l'interaction pharmacocinétique observée avec l'érythromycine (inhibiteur de la P-gp), une surveillance clinique étroite est recommandée en cas d'association avec les inhibiteurs de la P-gp en raison du risque hémorragique potentiellement augmenté (par augmentation de l'exposition au mélagatran). Les inducteurs de la P-gp (rifampicine) pourraient induire une diminution de l'exposition au mélagatran.

Il n'existe pas d'antidote connu pour le mélagatran. Le mélagatran est dialysable.

Rapport bénéfice/risque

- ***Evaluation du rapport bénéfice/risque lors de l'octroi initial de l'AMM européenne***

L'efficacité dans l'indication *Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée pour prothèse de hanche ou de genou* et la tolérance clinique de Mélagatran AstraZeneca® 3 mg / 0,3 ml, solution pour injection, et Exanta® 24 mg, comprimé sont comparables à celles de l'énoxaparine.

L'octroi de cette AMM a été assorti de l'obligation de réaliser une étude d'interaction *in vitro* avec les macrolides, compte tenu de l'interaction pharmacocinétique observée en cas d'association avec l'érythromycine) et une étude clinique complémentaire visant à :

- vérifier la non-infériorité du mélagatran/ximélagatran par rapport à l'énoxaparine, dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez des patients nécessitant une intervention chirurgicale de la hanche. Cette étude (EXTEND) pourrait permettre d'obtenir des données d'efficacité et de tolérance en cas d'administration plus prolongée (4-5 semaines) dans la chirurgie de la hanche (prothèse de hanche programmée ou suites d'une fracture du col du fémur).
- obtenir des données supplémentaires de tolérance chez les patients âgés de plus de 70 ans (avec ou sans insuffisance rénale modérée) au vu du faible effectif traité à la posologie préconisée et de l'élimination principalement rénale du mélagatran.

- ***Ré-évaluation du rapport bénéfice/risque (Rapport de décembre 2005)***

Des études cliniques réalisées dans le cadre d'autres indications ont montré que l'utilisation prolongée de ximélagatran a été associée à la survenue de lésions hépatocellulaires aiguës (élévation des transaminases). Ces réactions ont été observées typiquement entre 1 et 6 mois après instauration du traitement et ont été le plus souvent asymptomatiques et souvent transitoires. Il n'existe aucune donnée en faveur d'une réaction d'hypersensibilité. En conséquence, une ré-évaluation du rapport bénéfice/risque de l'indication (court-terme) octroyée au niveau européen a alors été initiée ; elle a abouti au maintien de l'avis favorable pour l'AMM dans les indications initialement octroyées en Europe, sous réserve des ajouts suivants:

- Renforcement de l'information sur l'existence d'un risque hépatique lors des traitements prolongés de plus de 11 jours (en rubrique 4.4 et 4.8 du RCP).
- Ajout d'une information (en rubrique 4.8 du RCP) sur l'augmentation du nombre et de la fréquence des infarctus du myocarde dans le groupe mélagatran/ximélagatran comparativement au groupe HBPM, signal dont la pertinence clinique demeure cependant incertaine.

Ces modifications ont été approuvées au niveau européen et par la Commission d'AMM de l'AFSSAPS en date du 29 juin 2005.

- ***Données complémentaires en date de février 2006***

En date du 14 02 2006, après information de l'AFSSAPS, AstraZeneca® a pris la décision de retirer du marché ses spécialités Exanta® 24 mg, comprimé (ximélagatran) et Melagatran AstraZeneca® 3 mg/0.3 mL (melagatran), solution injectable dans l'indication approuvée en chirurgie orthopédique programmée (prothèse de hanche ou de genou) en prévention des thromboses veineuses, pour une durée n'excédant pas 11 jours.

Cette décision survient à la suite d'un cas d'hépatite grave identifié au cours d'un essai clinique (Etude EXTEND) évaluant, dans cette indication, un traitement prolongé par Exanta® jusqu'à 35 jours, soit au-delà de la durée actuellement autorisée par l'AMM. Ce cas est survenu 3 semaines après l'arrêt du traitement chez un patient qui avait été traité 35 jours.

A ce jour, l'utilisation d'Exanta® pour une durée de traitement n'excédant pas 11 jours, dans le cadre de l'indication prévue par son AMM, n'a pas mis en évidence de risque hépatique.

Toutefois, de nouvelles recommandations en chirurgie orthopédique préconisent actuellement dans certaines indications (comme la chirurgie de la hanche) un traitement anticoagulant d'une durée de 35 jours.

Compte tenu du risque hépatique observé dans les essais cliniques au long cours, AstraZeneca® a préféré retirer du marché melagatran/ximelagatran et arrêter les essais cliniques en cours.

Cet arrêt de commercialisation est accompagné d'une demande d'abrogation des AMM octroyées pour ces 2 spécialités.

CONCLUSION

Une AMM a été accordée au mélagatran/ximélagatran avec l'indication : « *Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée pour prothèse de hanche ou de genou* ».

Dans cette indication, la difficulté est de trouver un équilibre entre d'une part le bénéfice de la prévention des événements thromboemboliques veineux et d'autre part le risque de saignement lié à l'intervention qui est augmenté par le traitement anticoagulant.

Le rapport bénéfice/risque du mélagatran/ximélagatran (à la posologie correspondant à un sous-groupe de l'étude pivot METHRO III, soit une administration de la première dose 4 à 8 heures après la fin de l'intervention) a été considéré comme positif sur la base d'une non-infériorité démontrée sur un critère composite pertinent (taux d'événements thromboemboliques veineux proximaux et/ou embolie pulmonaire fatale ou non et/ou décès inexpliqué) et d'un profil de sécurité comparable à celui du groupe énoxaparine traité à la posologie recommandée.

La durée totale de traitement recommandée est de 8 à 11 jours. Le traitement par ximélagatran ne doit pas être prolongé au-delà de 11 jours, en raison d'une hépatotoxicité, pouvant être temps-dépendante, observée lors du traitement au long cours dans d'autres situations cliniques. Si un traitement anticoagulant prolongé est nécessaire, le relais sera pris par un traitement pour lequel un rapport bénéfice/risque positif a été démontré en prophylaxie prolongée.

Dans l'indication octroyée et à la posologie préconisée, l'expérience clinique est limitée chez certains patients à risque : âge ≥ 75 ans et/ou insuffisance rénale modérée et/ou poids < 50 kg.

L'expérience clinique est également limitée en cas d'indice de masse corporelle (IMC) supérieur à $35 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$: une diminution de l'efficacité du traitement chez ces patients ne peut pas être écartée.

Ce traitement n'a pas été évalué chez les patients nécessitant une chirurgie de la hanche après fracture (fracture du col du fémur en particulier).

L'AMM est assortie de l'obligation par la firme de réaliser une étude clinique en prévention prolongée dans la chirurgie de la hanche et une étude d'interactions médicamenteuses avec les macrolides.

En date du 14 02 2006, AstraZeneca® a pris la décision de retirer du marché ses spécialités Exanta® 24 mg, comprimé (ximelagatran) et Melagatran AstraZeneca® 3 mg/0.3 mL (melagatran), solution injectable dans l'indication approuvée en chirurgie orthopédique programmée (prothèse de hanche ou de genou) en prévention des thromboses veineuses, pour une durée n'excédant pas 11 jours.

Cette décision est survenue à la suite d'un cas d'hépatite grave identifié au cours d'un essai clinique évaluant, dans cette indication, un traitement prolongé par Exanta® jusqu'à 35 jours, soit au-delà de la durée actuellement autorisée par l'AMM.

L'utilisation d'Exanta® pour une durée de traitement n'excédant pas 11 jours, dans le cadre de l'indication prévue par son AMM, n'a pas mis en évidence de risque hépatique. Cependant, compte tenu des nouvelles recommandations en chirurgie orthopédique qui préconisent actuellement dans certaines indications un traitement anticoagulant d'une durée de 35 jours et du risque hépatique observé dans les essais cliniques au long cours, AstraZeneca® a choisi de retirer du marché melagatran/ximelagatran.

Cet arrêt de commercialisation est accompagné d'une demande d'abrogation des AMM octroyées pour ces 2 spécialités.