

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

(AVRIL 2006)

ACTOSOLV UROKINASE 100 000 U.I. poudre pour solution injectable

ACTOSOLV UROKINASE 600 000 U.I. poudre pour solution injectable

INTRODUCTION

Une extension d'indication a été octroyée aux laboratoires EUMEDICA le 31 mars 2006 pour les spécialités pharmaceutiques ACTOSOLV UROKINASE 100 000 U.I. poudre pour solution injectable et ACTOSOLV UROKINASE 600 000 U.I. poudre pour solution injectable.

Cette extension d'indication concerne l'utilisation de ces spécialités 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.* »

Le principe actif de ces spécialités est l'urokinase. L'urokinase est un activateur du plasminogène, produit par le rein et excrété dans les urines ; elle entraîne une activation du système fibrinolytique en transformant le plasminogène en plasmine. Etant d'origine humaine, elle ne possède pas le potentiel antigénique des activateurs du plasminogène d'origine non humaine. Elle a été approuvée par procédure nationale en France depuis 1985 comme thrombolytique 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* ».

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier pharmaceutique initial de l'urokinase injectable.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial de l'urokinase injectable.

3. DONNEES CLINIQUES

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.

La prise en charge de ces complications thrombotiques sur le plan du diagnostic, de la prophylaxie ou du traitement fait l'objet de différentes études, en particulier avec l'urokinase. Suite à un arrêt temporaire de commercialisation de l'urokinase survenu en 2003, la réintroduction de l'urokinase avait été demandée par différents services hospitaliers et en particulier par des unités d'hémodialyse, en l'absence d'alternatives thérapeutiques à cette spécialité ayant l'AMM en France dans l'indication de la repeméabilisation des cathéters veineux.

3.1. Etudes publiées depuis au moins 10 ans (usage médical établi)

L'urokinase est utilisée depuis plus de 30 ans pour désobstruer les cathéters veineux centraux, sans que cette indication soit spécifiquement exprimée dans le libellé des indications de l'AMM. Cependant, on peut considérer que le «*traitement des occlusions artérielles et veineuses provoquées par un thrombus*» induit la thrombose vasculaire liée à la présence de cathéters.

L'analyse d'une large revue de la littérature fournie par les laboratoires EUMEDICA permet de conforter l'utilité de l'urokinase dans la repermeabilisation de cathéters rendus non fonctionnels par formation d'un thrombus et de définir une posologie efficace. Cette utilisation est reconnue depuis de nombreuses années, excédant largement la période de 10 ans exigible pour étayer un usage médical bien établi.

La revue bibliographique non exhaustive ci-après présente les principales données publiées concernant les patients hémodialysés (cathéters et fistules artério-veineuses) et les autres types de cathéters veineux (centraux, chambres implantables, ...).

3.1.1. Recherche de dose

Aucune réelle étude de recherche de dose n'a été effectuée dans les études publiées depuis plus de 10 ans.

Cependant, une étude plus récente (Deitcher 2004) a été publiée : il s'agit d'un essai randomisé dans lequel 3 concentrations d'urokinase (5 000 UI/ml; 15 000 UI/ml et 25 000 UI/ml) ont été testées comparativement à un placebo chez 101 patients. Les solutions ont été injectées dans chaque lumière obstruée et la perméabilité a été testée après 5, 15 et 30 min. Si nécessaire, une 2ème injection de la même concentration était pratiquée. L'efficacité des 3 concentrations n'était pas significativement différente et à chaque fois supérieure au placebo ($p < 0,01$). Quatre complications hémorragiques chez 3 patients se sont produites dans le groupe traité à la concentration de 25 000 UI/ml, dont 3 probablement indépendantes du traitement; un seul événement mineur fut considéré comme potentiellement lié au traitement par urokinase.

Les résultats de cette étude randomisée montrent que l'urokinase (utilisée à la dose de 5 000 unités/ml) est significativement supérieure au placebo et que des concentrations de 15 000 unités/ml ou plus ne semblent pas se montrer plus efficaces (absence d'effet-concentration dans cette étude). La tolérance de l'urokinase aux concentrations 5 000 unités/ml et 15 000 unités/ml était également satisfaisante et meilleure que celle de la concentration la plus élevée (25 000 UI/ml).

3.1.2. Efficacité et tolérance dans le cadre des cathéters d'hémodialyse

La formation de thrombi 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. On peut noter également des problèmes de thrombose aiguë au niveau des fistules artério-veineuses.

En 1990, Moss a publié les résultats de 4 ans d'expérience sur 308 thrombolyse de cathéter par urokinase. La repermeabilisation par injection de solutions à 5 000 UI/ml dans des volumes suffisants pour remplir la lumière et, si nécessaire, perfusion de 20 000 UI/lumière/h pendant 6h s'est établie dans 81% des cas. Aucune complication hémorragique n'a été observée.

En 1996, Suhocki a passé en revue 163 épisodes de dysfonctionnement de cathéters traités par injection de solutions de 5 000 UI d'urokinase/ml dans des volumes suffisants pour remplir les lumières. Dans les cas résistants à ce traitement, une radiographie de contrôle était pratiquée et si nécessaire le cathéter était repositionné ou soumis à un stripping de manchon de fibrine. Cette pratique a permis de maintenir en place tous les cathéters pendant leur durée de vie programmée, excepté 2 d'entre eux. Aucune complication de la thrombolyse par urokinase ne s'est produite.

Un essai réalisé de 1995 à 1997 portant au total sur 366 patients (Twardowsky, 1998) a montré, chez 162 patients, l'intérêt du traitement par urokinase (125 000 UI par lumière en perfusion sur 3h). Ce traitement administré en première intention, et chez 59 patients en répétition à 2 reprises et 10 patients à 3 reprises a permis dans tous les cas la restauration du flux. Aucun effet secondaire n'a été enregistré. L'auteur signale cependant que les contre-indications à la thrombolyse systémique ont été

respectées et que, en cas de contre-indication, il est préférable d'utiliser une dose de 5 000 à 9 000 UI d'urokinase/ml dans chaque lumière.

Une méta-analyse de 13 études comparatives portant sur 3287 patients, 1850 traités par urokinase et 1437 par alteplase (Packard, 2003), a mis en évidence un taux de repermeabilisation de 97% par urokinase et 81% par alteplase. Les concentrations d'urokinase utilisées étaient en moyenne de 5 460 ± 7 660 UI. Aucune hémorragie majeure n'a été observée sous urokinase contre 0,22% d'hémorragie majeure sous alteplase.

Une revue systématique des études de l'urokinase, de la streptokinase et de l'alteplase dans la désobstruction de cathéters veineux d'hémodialyse (Clase et collaborateurs 2001) dans laquelle les concentrations d'urokinase initialement utilisées en bolus s'échelonnaient de 5 000 à 9 000 UI/ml dans chaque lumière et en perfusion de 125 000 UI par lumière (250 000 UI pour 2 lumières) a montré un taux de repermeabilisation de 70 à 80% sous urokinase et de 44 à 98% sous alteplase; il a été rapporté un seul épisode de saignement mineur sous urokinase et jusqu'à 17% d'effet majeurs sous alteplase.

Les résultats d'une comparaison historique entre urokinase (250 000 UI) et TPA (4mg) dans le traitement des thromboses de fistules prothétiques pour l'hémodialyse a montré (Vogel, 2001) un taux de repermeabilisation identique (95%); le pourcentage de complications graves a été supérieur avec le TPA (2,5%) contre 0% pour l'urokinase; les hématomes mineurs au point de ponction ont été observés dans 20% des cas sous urokinase et 17% sous TPA.

3.1.3 Efficacité et tolérance dans d'autres types de cathéters veineux centraux

Dans les autres domaines thérapeutiques où les cathéters veineux sont utilisés à moyen ou long terme, leur obstruction constitue également un des problèmes majeurs. En chimiothérapie par exemple, l'utilisation de cathéters veineux centraux permet l'administration de médicaments et les prélèvements sanguins. De nombreuses études comparatives, prospectives ou rétrospectives ont été publiées sur l'utilité de la thrombolyse par urokinase dans ce champ d'application qui constitue un premier geste avant d'envisager le remplacement du cathéter.

Une étude rétrospective (Hurtubise, 1980) a montré que sur 352 cathéters occlus, l'utilisation de fibrinolytique (dont l'urokinase dans 59 cas) a permis la repermeabilisation sauf dans un seul cas.

Une étude comparative randomisée en double aveugle contre placebo (Haire, 1994) a montré l'intérêt de l'administration d'urokinase (5 000 UI/ml) dans chaque branche de cathéter thrombosée, en injections pouvant être répétées en cas de non restauration fonctionnelle et si nécessaire en perfusion de 40 000 UI/h pendant 6h, dans 50 cas de thromboses de cathéters (48 patients) comparativement au TPA (2mg). Seulement 3 cathéters n'ont pas recouvré leur perméabilité complète. Aucune complication n'a été notée.

Dans un suivi de 1647 occlusions de cathéters veineux centraux (Lawson, 1982) l'urokinase a été utilisée à la concentration de 5 000 UI/ml, sous un volume dépendant de la lumière du cathéter et la perméabilité testée après 15 min; si l'occlusion persistait l'instillation d'urokinase était répétée. Sur les 1647 cas, 1624 (98,7%) ont été désobstrués. Le nombre d'instillations nécessaires pour arriver au débouchage des cathéters a été répertorié dans 475 cas: 1 instillation dans 386 cas (81%), 2 instillations dans 65 cas (14 %), 3 instillations dans 22 cas (5%), 4 instillations dans 2 cas (0,4%). Le temps moyen pour retrouver la fonctionnalité variait entre 13,8 min pour 1 instillation à 98,2 min pour 3 instillations. Aucun effet secondaire n'a été décrit.

3.1.4 Données spécifiques chez l'enfant

Un cathéter veineux central est indispensable pour le traitement de la majorité des pathologies lourdes des enfants et des adolescents (antibiothérapie des infections chroniques, chimiothérapie, thérapie génique, alimentation parentérale, compensation de déficit congénital entre autres). Le cathéter doit "tenir" plusieurs mois à plusieurs années dans la majorité des pathologies.

Chez l'enfant, le nouveau-né et le nourrisson, il paraît primordial d'éviter une anesthésie générale pour la pose d'un nouveau cathéter. Ces manœuvres s'avèrent douloureuses et difficiles à faire accepter par les jeunes patients sous sédation-analgésie, et «à risque» puisque nécessitant souvent une

anesthésie générale, et il est important d'éviter une nouvelle "lésion" pariétale veineuse chez un patient dont la vie dépend d'un capital veineux restreint.

L'efficacité de l'urokinase dans le débouchage des cathéters a également été évaluée dans la population pédiatrique.

Sur 21 occlusions (14 enfants de 2 mois à 19 ans), l'administration de 2 500 UI/ml d'urokinase dans chaque lumière de cathéter (Winthrop, 1984) a montré son efficacité (perméabilité est testée après 2h: 12 désobstructions immédiates, 2 restent partiellement obstrués, 4 cathéters sont enlevés, 3 cathéters rompus mais patents après réparation), en l'absence de complication.

Dans une étude portant sur 434 enfants suivis d'octobre 1988 à septembre 1992 en soins intensifs (Wever, 1995), 26 cas de thromboses de cathéters veineux centraux ont été évalués. Tous les cas ont été traités par l'urokinase en bolus de 4 400 UI/kg en 10min, puis perfusion de 4 400 UI/kg/h. La perfusion a été maintenue soit jusqu'à thrombolyse complète soit en cas de réponse partielle jusqu'à stabilisation du thrombus à l'échographie, pendant 2 à 3 jours. On a constaté une thrombolyse complète chez 50% des patients, partielle chez 12% et aucun effet dans 38% des cas. Seuls 2 patients ont présenté une légère complication hémorragique et aucun autre effet secondaire n'a été observé.

Une étude (Bagnall, 1989) a été menée chez 227 enfants (en hématologie/oncologie) soit 254 cathéters pendant 1 an. Dès la suspicion d'une occlusion de cathéter une solution d'urokinase 5 000 UI/ml a été injectée dans chaque lumière de cathéter et la reperméabilisation a été testée après 4h ; si l'occlusion persistait, une deuxième administration est réalisée et la perméabilité était à nouveau testée après 4h. Si le cathéter n'avait pas retrouvé sa fonctionnalité, une perfusion d'urokinase 200 UI/kg/lumière/h pendant 24h est mise en place. Cet essai a évalué 58 occlusions de cathéters enregistrées sur cette période. 14 des 58 cathéters obstrués n'ont pas retrouvé leur fonctionnalité après 2 administrations: 13 ont été traités par perfusion de 24h avec l'urokinase 200 UI/kg/h; 1 par urokinase 100 UI/kg/h. L'analyse portant sur 12 patients traités par 200 UI/kg/h a montré que la fonctionnalité du cathéter a été obtenue dans 11 cas sur 12 (92%) avec un temps moyen de 28,7h. Aucun trouble de la coagulation et aucun signe hémorragique n'a été associé à l'administration d'urokinase.

Une étude rétrospective sur 63 patients âgés de 4 à 22 ans a porté sur 103 épisodes d'occlusions de cathéters (Wachs, 1990). L'urokinase a été administrée à la concentration de 5 000 UI/ml dans chaque chambre de cathéter ou dans les sites implantables. Dans 101 cas le cathéter a retrouvé sa fonctionnalité (98% d'efficacité). Aucun effet secondaire n'a été rapporté.

3.2. Etudes plus récemment publiées

Outre les publications datant de plus de 10 ans et l'étude de recherche de dose publiée en 2004 (décrites ci-dessus), l'utilité de l'urokinase dans la reperméabilisation des cathéters veineux centraux, a été confirmée par des études publiées plus récemment:

En 1999, Whigham a évalué 391 patients porteurs de cathéters veineux centraux ayant présenté au total 137 occlusions. Dans ces cas, une injection d'urokinase à la concentration de 5 000 UI/ml était pratiquée. Si la reperméabilisation n'était pas obtenue dans les 15 min une 2ème voire une 3ème injection à la même concentration était réalisée (maximum 15 000 UI/ml au total). Si la reperméabilisation n'était pas obtenue dans les 15 min suivant la dernière injection, une instillation de 40 000 UI par lumière était pratiquée. Ce protocole a permis une reperméabilisation dans 99% des cas. Aucune complication attribuable au traitement n'a été observée.

Les résultats de cette étude montrent que l'urokinase injectée à la concentration de 5 000 unités/ml et éventuellement répétée est efficace et bien tolérée.

En 2004, Haire et collaborateurs ont publié les résultats d'une étude randomisée, contrôlée par placebo dans laquelle des solutions de 5 000 UI/ml d'urokinase ont été injectées en volume suffisant pour remplir les lumières obstruées. Si nécessaire, les instillations étaient répétées. Après un traitement allant jusqu'à 2 instillations l'urokinase a procuré une reperméabilisation chez 54% des 180 patients (80 % d'adultes) et s'est révélée supérieure au placebo (30 %, $p=0.002$); chez les nourrissons le taux de reperméabilisation était de 69%. Aucune complication hémorragique grave ne s'est produite; le groupe urokinase a présenté 5% de saignements mineurs.

Les résultats de cette étude, réalisée en double aveugle contre placebo montrent que l'urokinase (utilisée à la dose de 5 000 unités/ml) est significativement supérieure au placebo. La tolérance de l'urokinase à cette dose était également satisfaisante.

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

L'utilisation de l'urokinase est fréquente, en particulier en hémodialyse ; il apparaît nécessaire de faciliter son utilisation par une extension d'indication.

Compte tenu du type de la demande et de la spécificité de l'indication, il est difficile d'exiger des études cliniques majeures et l'on peut donc se contenter des nombreux éléments disponibles dans le dossier.

La large revue bibliographique fournie (dont une partie seulement est citée) permet de considérer l'urokinase comme d'usage médical établi attesté par des publications depuis plus de dix ans et ayant une réelle efficacité pour désobstruer les cathéters centraux occlus et les cathéters de dialyse ; l'urokinase s'est montrée efficace dans près de 80-90 % des cas et avec peu d'accidents hémorragiques ; son utilisation paraît sûre.

Son efficacité et sa tolérance ont été évaluées dans des études non comparatives et dans des études comparatives contre placebo et contre d'autres thrombolytiques. L'urokinase se compare positivement aux autres alternatives : l'utilisation de la streptokinase est à déconseiller, étant associée à un risque allergique trop important surtout en utilisation répétée. L'altéplase a également été étudiée dans cette indication ; cependant, indépendamment de son coût, elle n'a pas d'autorisation de mise sur le marché pour cette indication en France et son conditionnement n'est pas adapté.

Le seul réel problème discuté par les experts pour cette demande d'extension d'indication était celui des doses à administrées en bolus et en perfusion, proposées par la firme. Comme souvent pour ces usages traditionnels, de nombreuses posologies ont été proposées, car les équipes ont chacune leurs habitudes. La littérature fournie fait cependant principalement référence à une administration par injection à la concentration de 5 000 UI/ml à 10 000 UI/ml par lumière (en fonction du volume du cathéter) éventuellement répétée 1 à 3 ou 4 fois, la dilution la plus couramment utilisée en bolus dans les essais étant de 5000 UI/ml. La firme proposait initialement une utilisation à la dose de 10 000 à 50 000 UI/ml, ce qui paraît discordant par rapport à la bibliographie déposée. Par ailleurs, compte-tenu de l'efficacité des concentrations plus faibles et de l'absence de relation concentration effet dans l'une des études randomisées présentées, il est apparu préférable de préconiser en première intention une concentration de 5 000 à 10 000 unités/ml en fonction du volume du cathéter, renouvelable 3 à 4 ou 5 fois, avec une concentration maximale de 10 000 unités/ml. De plus, dans les essais les plus importants de ce dossier, la perfusion était le plus souvent utilisée en seconde intention, en cas d'échec du bolus. Les guidelines qui ont été publiés sont également en faveur du bolus pouvant être répété, en première intention et de la perfusion en cas d'échec répété seulement. Compte-tenu du risque plus important de la perfusion, lié au passage systémique, il a donc semblé préférable de préciser l'utilisation souhaitable en seconde intention de la perfusion, en cas d'échec répété d'une désobstruction par bolus, alors que le texte proposé par la firme ne positionnait pas la perfusion en cas d'échec, malgré le surcroît de risque hémorragique de la perfusion et le peu de patients traités en première intention de cette manière.

Le rapport bénéfice/risque de l'urokinase 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* ». » s'avère donc favorable sur la base :

- d'un usage médical établi depuis plus de 10 ans
- d'une efficacité démontrée versus placebo et versus autres thrombolytiques
- d'un profil de tolérance très acceptable dans cette indication.

Par ailleurs, depuis longtemps certaines sociétés savantes (en particulier dans le cadre de l'hémodialyse) recommandent l'administration d'urokinase qui fait partie de l'usage médical bien établi.

CONCLUSION

Une extension d'indication a été octroyée pour les spécialités pharmaceutiques ACTOSOLV UROKINASE 100 000 U.I. poudre pour solution injectable et ACTOSOLV UROKINASE 600 000 U.I. poudre pour solution injectable 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».

Cette extension d'indication, est basée sur un usage bien établi de l'urokinase dans cette indication, conformément à l'article R 5121-29 du Code de la Santé Publique et est justifiée par les résultats de nombreux essais réalisés depuis 30 ans.

La posologie retenue dans la restauration de la perméabilité des cathéters veineux (cathéters veineux centraux et cathéters de dialyse) est la suivante:

Avant administration de l'urokinase, il est important de s'assurer au préalable que le dysfonctionnement du cathéter n'est pas lié à une malposition ou à une obstruction d'origine mécanique.

Chez l'adulte :

En première intention :

- Vérifier l'occlusion du cathéter en essayant d'aspirer le sang à l'aide d'une seringue
- En cas d'échec aspirer puis injecter l'urokinase selon la posologie préconisée
- Injection d'une solution de concentration 5 000 à 10 000 UI/ml, en quantité fonction du volume du cathéter et devant être injectée dans chaque branche obstruée.
- Attendre au moins 15 à 30 minutes et tenter d'aspirer le cathéter
- Vérification de la repeméabilisation après au minimum 15 à 30 minutes.
- L'opération est renouvelable si nécessaire 1 à 4 fois.

En cas d'échec :

Si la repeméabilisation n'est pas obtenue, et après vérification du positionnement du cathéter et de l'absence de contre-indication à l'administration d'urokinase par voie générale, une perfusion peut être initiée comme décrit ci-dessous.

- Perfusion chez l'adulte de 20 000 UI/h pour les cathéters d'hémodialyse et de 40 000 UI/h pour les autres cathéters pendant minimum 1h ou jusqu'à repeméabilisation sans dépasser une dose maximale de 250 000 UI. »

Chez l'enfant :

En première intention :

- Vérifier l'occlusion du cathéter en essayant d'aspirer le sang à l'aide d'une seringue
- En cas d'échec aspirer puis injecter l'urokinase selon la posologie préconisée
- Injection d'une solution de concentration 5 000 UI/ml à 10 000 UI/ml en quantité fonction du volume du cathéter ou 4 400 UI/kg, et devant être injectée dans chaque branche obstruée.
- Vérification de la repeméabilisation après au minimum 15 à 30 minutes.
- L'opération est renouvelable si nécessaire 1 à 4 fois.

En cas d'échec :

Si la repeméabilisation n'est pas obtenue, et après vérification du positionnement du cathéter et de l'absence de contre-indication à l'administration d'urokinase par voie générale, une perfusion peut être initiée comme décrit ci-dessous.

- Perfusion chez l'enfant de 4 400 UI/kg/h en fonction de l'évolution échographique ou pendant 4 h au maximum.

Cette extension d'indication officialise une pratique recommandée par certaines sociétés savantes, également reconnue par l'octroi d'une indication dans certains pays et déjà largement mise en pratique par les praticiens concernés en France.