

## FICHE DE SYNTHÈSE

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

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

### Extension d'indication 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 laboratoire EUMEDICA a déposé en procédure nationale, le 30 Août 2005, une demande de modification de l'information pour ACTOSOLV UROKINASE 100 000 U.I. poudre pour solution injectable et ACTOSOLV UROKINASE 600 000 U.I. poudre pour solution injectable dont les indications sont les suivantes :

*« 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 ».*

Le libellé de la nouvelle indication initialement proposée par la firme était le suivant : « *Cathéters veineux centraux thrombosés* ». Cette demande d'extension d'indication était basée sur l'usage bien établi de l'urokinase dans cette indication, conformément à l'article R 5121-29 du Code de la Santé Publique, et justifié au travers de nombreuses données bibliographiques présentées dans le dossier dont un extrait est donné dans le Rappe.

Cette demande a été analysée en Groupe cardiologie N°56 du 1er décembre 2005, avec l'intervention de certains experts du groupe thrombose et d'experts en hémodialyse.

Compte tenu du type de la demande et de la spécificité de l'indication, l'ensemble des experts a jugé difficile d'exiger des études cliniques majeures et a estimé que l'on pouvait évaluer le rapport bénéfice/risque dans la nouvelle indication avec les nombreux éléments bibliographiques disponibles dans le dossier. L'urokinase paraît avoir une réelle efficacité pour désobstruer les cathéters centraux occlus et les cathéters de dialyse ; son utilisation paraît sûre. Le libellé retenu par le groupe est le suivant : « *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 principal problème discuté pour cette demande d'extension d'indication est celui des doses à administrer en bolus et en perfusion. En effet, comme souvent pour ces usages traditionnels, de nombreuses posologies ont été utilisées dans la littérature.

Certains experts ont initialement accepté les conclusions de la firme en terme de posologie : injection directe de 10 000 à 50 000 UI/ml ou perfusion, en première intention. Cependant, plusieurs experts ont souligné que ces recommandations paraissaient discordantes par rapport à la bibliographie déposée. En effet, la littérature fournie fait référence principalement à une dose 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. Même si on peut considérer que la position de la firme est claire, on peut lui reprocher de ne pas mentionner la dilution la plus couramment utilisée en bolus dans les essais (5000 UI/ml) et de conclure sur des concentrations plus élevées, certes utilisées dans certaines études, mais supérieures aux concentrations les plus fréquemment mentionnées. Compte-tenu de l'efficacité des concentrations plus faibles et de l'absence de relation concentration-effet dans une étude récente présentée dans le dossier (comparant 5 000 à 15 000 et 25 000 UI/ml) sans différence d'efficacité retrouvée, avec une moins bonne tolérance de la plus forte concentration, le groupe de travail a finalement jugé préférable de préconiser en première intention une injection directe à une concentration de 5 000 à 10 000 UI/ml en fonction du volume du cathéter, renouvelable.

De plus, dans les essais les plus importants de ce dossier, la perfusion était pratiquement toujours utilisée en seconde intention, en cas d'échec du bolus. Des guidelines publiés préconisent également un bolus pouvant être répété, en première intention et la perfusion en cas d'échec répété seulement. En pratique, pour certains, la perfusion est peu fréquemment nécessaire, une désobstruction au guide après injection directe d'urokinase étant fréquemment couronnée de succès.

Finalement, le groupe dans son ensemble a estimé préférable de préciser le recours en seconde intention à la perfusion, en cas d'échec répété d'une désobstruction par bolus (contrairement au texte initialement proposé par la firme qui proposait la perfusion en 1<sup>ère</sup> intention également), à cause du surcroît de risque hémorragique potentiel de la perfusion et du peu de patients traités en première intention avec une perfusion à dose standardisée.

Par ailleurs, une mise à jour d'autres rubriques du RCP a également été discutée ; les principales modifications apportées sont précisées ci-après :

En rubrique 4.1, certains experts ont initialement émis le souhait de conserver uniquement la nouvelle indication retenue, l'utilisation de l'urokinase dans l'indication initiale étant jugée peu fréquente et parfois discutable au vu des données plus récentes obtenues avec d'autres thrombolytiques ; cependant le groupe dans sa majorité a estimé que les arguments donnés n'étaient pas suffisants pour justifier un éventuel retrait d'indication.

En rubrique 4.2, après avis d'experts en ophtalmologie, la posologie relative à l'administration par lavage, injection rétrobulbaire ou injection sous-conjonctivale dans les hémorragies intraoculaires a été supprimée, car ne semblant pas correctement étayée.

En rubrique 4.3, le groupe a souhaité d'ajouter en contre-indication le traitement par AVK et les ulcères gastroduodénaux non cicatrisés, comme pour d'autres thrombolytiques.

En rubrique 4.4, le groupe a estimé nécessaire d'inclure les informations suivantes :

- 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 ; l'efficacité de l'urokinase n'a été démontrée que sur les occlusions d'origine thrombotique.
- L'administration sous forme de perfusion doit être réservée en cas d'échec de plusieurs tentatives de désobstruction par injection directe dans le cathéter. Bien que la dose administrée en perfusion soit très inférieure aux doses délivrées dans les autres indications, s'agissant de l'administration d'un thrombolytique, il existe un risque potentiel de saignement et les contre-indications à l'administration de l'urokinase doivent être respectées.

En rubrique 4.9, en cas d'hémorragie grave, une transfusion de culots globulaires " plasma semble préférable à l'administration (qui était initialement mentionnée) d'inhibiteurs de protéase et de l'acide tranexamique. En l'absence d'hémorragie, la demi-vie du produit étant très courte, il semble préférable de surveiller et d'attendre, sans conseiller de traitement systématique. Les modifications correspondantes ont été apportées à cette rubrique.

#### En conclusion :

Après discussion initiale portant principalement sur la posologie proposée, un consensus a finalement été obtenu sur cette demande, en en modifiant le libellé, en mettant en exergue qu'il était nécessaire de distinguer le bolus et la perfusion réservée à l'échec du bolus, en modifiant la posologie proposée afin de la rendre plus cohérente avec la bibliographie disponible, et en précisant que la posologie énoncée correspond à la dose à administrer sur une lumière. La posologie retenue est précisée dans le Rappe. Des modifications d'autres rubriques du RCP en rapport avec cette extension d'indication et/ou avec l'indication initiale ont également été retenues par l'ensemble des experts et membres du groupe de travail.

Cette extension d'indication officialise une pratique recommandée par certaines sociétés savantes concernées et déjà largement mise en pratique en France.