omedit ILE DE FRANCE

JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale

PROTEINE C HUMAINE

Nom commercial

CEPROTIN®

OMEDIT IDF 2023

Version : 9

Création : Novembre 2006
Révision : Octobre 2023

EMA/EPAR Ceprotin

Indications AMM

- Traitement des purpura fulminans, des nécroses cutanées induites par la coumarine et des évènements thrombotiques veineux chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C.

AMM européenne ■ 15/07/2001 ; 16/12/2022 (modification libellé d'AMM : ajout « évènements thrombotiques veineux »)
Avis HAS/CT ■ 21/11/2001 (purpura fulminans, nécroses cutanées induites par la coumarine)
SMR important Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif à court terme. Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important. Traitement de 1ère intention (en curatif) ou médicament de recours (en prophylaxie à court terme).
ASMR I majeure par rapport au plasma frais congelé (en particulier à cause du risque de surcharge volémique).

Agrément aux collectivités ■ 30/01/2002
Inscription liste en sus ■ 10/05/2005

- Prophylaxie des purpura fulminans, des nécroses cutanées induites par la coumarine et des événements thrombotiques veineux chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C.

Pour mémoire, ancienne indication AMM : **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 la coumarine
- Lorsque le traitement par la coumarine est insuffisant
- Lorsque le traitement par la coumarine est impossible

AMM européenne ■ 15/07/2001 ; 16/12/2022 (extension AMM prophylaxie long terme + modification du libellé d'AMM)
Avis HAS/CT ■ 21/11/2001 (uniquement prophylaxie court terme)
■ **19/07/2023** (prophylaxie long terme)

Prophylaxie court terme :
SMR important Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif ou préventif à court terme. Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important. Traitement de 1ère intention (en curatif) ou médicament de recours (en prophylaxie à court terme).
ASMR I majeure par rapport au plasma frais congelé (en particulier à cause du risque de surcharge volémique).

Prophylaxie long terme :
SMR important, ASMR IV mineure
Place dans la stratégie thérapeutique : malgré le faible niveau de preuve des données fournies et les incertitudes qui en découlent sur l'efficacité et la tolérance au long terme, la Commission considère que CEPROTIN (protéine C humaine) est un traitement prophylactique à long terme de 1ère intention afin d'éviter le risque de purpura fulminans, de nécroses cutanées induites par la coumarine et d'évènements thrombotiques veineux chez les patients atteints de déficit congénital sévère en protéine C et ne présentant pas de complications d'accès des voies veineuses. Il est impératif qu'un contrôle de l'accès de la voie veineuse soit réalisé régulièrement

Agrément aux collectivités ■ 30/01/2002 (uniquement prophylaxie court terme)
Inscription liste en sus ■ 10/05/2005 (uniquement prophylaxie court terme)

Pertinence clinique :
► **Etude pivot 400101** : prospective, multicentrique, en ouvert, non randomisée, en trois parties, de phase II/III, menée auprès de patients atteints d'un déficit congénital sévère en protéine C (n=18 ; taux d'activité de protéine C < 20 %) et évaluant l'efficacité et la sécurité du concentré de protéine C. Un total de 24 épisodes de purpura fulminans (PF), de nécrose cutanée induite par la coumarine (*coumarin-induced skin necrosis*, CISN) et d'autres événements thromboemboliques vasculaires ont été traités par CEPROTIN chez 11 patients. 7 traitements de prophylaxie à court terme en amont de la chirurgie ou de l'initiation d'un traitement par anticoagulants et 8 traitements de prophylaxie à long terme ont été évalués. Les résultats de cette étude démontrent que CEPROTIN est efficace pour le traitement des épisodes thrombotiques aigus et soutiennent l'utilisation de CEPROTIN à la fois pour la prophylaxie thromboembolique à court terme et à long terme.

Situation hors AMM pour laquelle l'insuffisance des données ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfice/risque

- Correction du déficit en protéine C lié au traitement par la L-asparaginase lorsque le taux de protéine C < 60% chez l'adulte et < 55% chez l'enfant

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU 04/2008
Il n'y a pas eu d'étude réalisée pour démontrer l'intérêt de la protéine C lors du traitement par la L-asparaginase. En revanche, la diminution des facteurs anticoagulants notamment la protéine C induite par la L-asparaginase est établie.
Les LAL (Leucémies Aigües Lymphoblastiques) sont nettement plus fréquentes chez l'enfant avec une incidence annuelle de trois à quatre nouveaux cas pour 100 000 enfants et adolescents de moins de 16 ans. Il existe cependant un second pic de fréquence de LAL après 60 ans. Les LAL de l'enfant représentent la forme la plus fréquente des cancers de l'enfant (30-35%). Les chances de guérison sont actuellement de 75-80%. **Trois types de L-asparaginase sont utilisées en thérapeutique** (deux obtenues à partir de cultures d'*Escherichia coli*, l'autre d'*Erwinia carotovora*). Les effets indésirables résident notamment dans les troubles de la coagulation fréquents : hypofibrinémie, abaissement des facteurs de la coagulation, thrombopénie, diminution de l'antithrombine III. La diminution des facteurs de la coagulation touche surtout les facteurs V et VIII, plus rarement les facteurs VII, IX et X, et est liée à une réduction de la synthèse protéique. Elle nécessite une surveillance en raison du risque hémorragique.
Pertinence scientifique : Bezeaud A et al, 1986 ; Castaman G et al, 1993 ; Mall V et al, 1999 ; Risseeuv-Appel IM et al, 1994 ; Ruud E et al, 2006 ; Saito M et al, 1989 ; Vigano D'Angelo S et al, 1990.

Références

Bezeaud A, Drouet L, Leverger G, Griffin GH, Guillin MC. Effect of L-asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukaemia on plasma vitamin K- dependent coagulation factors and inhibitors.J Pediatr. 1986 May;108(5 Pt 1):698-701.

Castaman G, Rodeghiero F. Erwinia- and E.coli-derived L-asparaginase have similar effects on hemostasis. Pilot study in 10 patients with acute lymphoblastic leukaemia. Haematologica. 1993 Nov-Dec;78(6 Suppl 2):57-60.

Mall V, Thomas KB, Sauter S, Niemeyer CM, Sutor AH. Effects of glucocorticoïdes, E.Coli and Erwinia L-Asparaginase on hemostatic proteins in children with acute lymphoblastic leukaemia. Klin Pädiatr. 1999 Jul-Aug;211(4):205-10.

Risseeuw-Appel IM, Dekker I, Hop WC, Hahlen K. Minimal effects of E. coli and Erwinia asparaginase on the coagulation system in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Med Pediatr Oncol. 1994;23(4):335-43.

Ruud E, Holmstrom H, de Lange C, Natvig S, Albertsen BK, Wesenberg F. Thrombotic effects of asparaginase in two acute lymphoblastic leukaemia protocols (NOPHO ALL-1992 versus NOPHO ALL-2000): a single-institution study.: Pediatr Hematol Oncol. 2006 Apr-May;23(3):207-16.

Saito M, Asakura H, Jokaji , Uotani C, Kumabashiri I, Ito K, Matsuda T. Changes in haemostatic and fibrinolytic proteins receiving L-asparaginase therapy.: Am J Hematol. 1989 Sep;32(1): 20-3.

Vigano D'Angelo S, Gugliotta L, Mattioli Belmonte M, Cascione ML, Pattarini E, D'Angelo A. L-asparaginase treatment reduces the anticoagulant potential of the protein C system without affecting vitamin K-dependent carboxylation. Thromb Res. 1990 Sep 15; 59(6):985-94.