



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

30 juin 2010

**FRAGMINE 7 500 U.I anti-Xa/0,3ml, solution injectable en seringue pré-remplie**

- Boîte de 10 seringues (CIP 397 430-0)

**FRAGMINE 12 500 U.I anti-Xa/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie**

- Boîte de 5 seringues (CIP 397 432-3)

**FRAGMINE 15 000 U.I anti-Xa/0,6ml, solution injectable en seringue préremplie**

- Boîte de 5 seringues (CIP 397 434-6)

**FRAGMINE 18 000 U.I anti-Xa/0,72ml, solution injectable en seringue préremplie**

- Boîte de 5 seringues (CIP 397 435-2)

**Laboratoire PFIZER**

Daltéparine sodique

Liste I

Date de l'AMM initiale (procédure nationale) : 20 janvier 2010

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Daltéparine sodique

### 1.2. Indication

« Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences chez les patients cancéreux. »

Note. Le dosage à 7500UI anti-Xa/0,75ml de FRAGMINE est aussi indiquées dans « le traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées (avec relais précoce par anticoagulant oral) et dans le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine. »

### 1.3. Posologie

« Cette présentation de FRAGMINE est adaptée à l'adulte. La surveillance régulière de la numération plaquettaire est impérative pendant toute la durée du traitement en raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

#### **Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences pendant le 1er mois suivant l'événement**

Fréquence d'administration : 1 injection par jour.

Dose administrée : la dose par injection est de 200 U.I. anti-Xa/kg. La dose maximale quotidienne ne doit pas excéder 18 000 U.I.

Le flacon sera utilisé avec des seringues d'un volume maximum de 1 ml et graduées de 0,01 ml en 0,01 ml. Le tableau ci-dessous présente des exemples de volumes à administrer par jour en fonction du poids corporel du patient. Les seringues préremplies pourront être également utilisées lorsque le poids des patients correspond aux dosages.

Poids corporel (kg)	Volume (ml) de daltéparine recommandé par injection Flacon multidose 25 000 U.I. /ml	Seringue pré-remplie correspondante 25 000 U.I. /ml
40-42	0,32	
43-47	0,36	
48-52	0,40	Seringue pré-remplie 10 000
53-56	0,44	
57-59	0,47	
60-64	0,50	Seringue pré-remplie 12 500
65-68	0,53	
69-72	0,56	
73-77	0,60	Seringue pré-remplie 15 000
78-82	0,64	
83-87	0,68	
≥88	0,72*	Seringue pré-remplie 18 000*

\*Cette posologie maximale de 0,72ml (18000 U.I.) a été utilisée chez des patients pesant jusqu'à 132 kg dans l'étude CLOT.

## Prévention des récurrences des événements thromboemboliques veineux du 2ème au 6ème mois suivant l'événement

Fréquence d'administration : 1 injection par jour.

Dose administrée : la dose par injection est de 150 UI anti-Xa/kg. La dose maximale quotidienne ne doit pas excéder 18000 UI.

Les seringues préremplies seront utilisées à l'aide du tableau ci-dessous.

<b>Poids corporel (kg)</b>	<b>Dose de daltéparine recommandée (U.I. /j) Seringue pré-remplie à 25000 U.I. /ml</b>
40-56	7500 U.I. dans 0,3 ml
57-68	10000 U.I. dans 0,4 ml
69-82	12500 U.I. dans 0,5 ml
83-98	15000 U.I. dans 0,6 ml
>99	18000 U.I. dans 0,72 ml

Durée de traitement : la durée recommandée est de 6 mois. L'intérêt de poursuivre le traitement au-delà de cette période sera évalué en fonction du rapport bénéfice/risque individuel, en prenant notamment en compte l'évolutivité du cancer. Si le traitement anticoagulant doit être poursuivi, aucune donnée n'étant disponible avec la daltéparine au-delà de 6 mois de traitement, un relais par les antagonistes de la vitamine K sera envisagé selon les règles usuelles de prescription.

### Insuffisance rénale

- ◆ Clairance de la créatinine  $\leq 30$  ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft : en l'absence de données, ce médicament est contre-indiqué sauf au cours de l'hémodialyse.
- ◆ Clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min : la dose de daltéparine doit être adaptée en tenant compte de l'activité anti-Xa.

Modalité d'administration : FRAGMINE doit être injectée par voie SC (et non par voie IM) à raison d'une seule injection par jour : 1 ml de FRAGMINE 12 500 U.I. anti-Xa/0,5 ml correspond environ à 25 000 U.I. anti-Xa de daltéparine sodique.

Une surveillance régulière du poids des patients cancéreux est nécessaire pour ajuster le traitement en fonction d'un poids récent.

### Technique de l'injection sous-cutanée

- Ne pas purger la bulle d'air dans les seringues préremplies.
- L'injection sous-cutanée de la daltéparine doit être réalisée de préférence chez le patient en décubitus, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche ou sur la face antérieure des cuisses en cas d'intolérance locale.
- L'aiguille doit être introduite perpendiculairement et non tangentiellement, sur toute sa longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

B	Sang et organes hématopoïétiques
B01	Antithrombotiques
B01A	Antithrombotiques
B01AEB	Groupe de l'héparine
B01AB04	Daltéparine

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les anticoagulants oraux (Antivitamines K).

Selon une recommandation de bonne pratique clinique (Afssaps, novembre 2009), chez les patients adultes ayant un cancer évolutif, trois HBPM sont recommandés : la daltéparine (FRAGMINE) et, avec un niveau de preuve plus faible (et sans AMM), la tinzaparine (INNOHEP) et l'énoxaparine (LOVENOX).

Des spécialités à base d'une héparine non fractionnée (HNF : CALCIPARINE et Héparine sodique CHOAY) ou d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sont indiqués dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire à court terme. Elles ne sont pas indiqués en traitement prolongé (prévention secondaire), un relais précoce par anticoagulant oral est préconisé (cf. leur RCP). Idem pour le fondaparinux (ARIXTRA).

Cf. Annexe 1 pour les indications des comparateurs.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Données d'efficacité issues de l'étude CLOT

L'étude CLOT avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de 6 mois de traitement anticoagulant par daltéparine (FRAGMINE) à celles d'un antivitamine K (AVK) après survenue d'un premier événement thromboembolique veineux symptomatique chez des patients ayant un cancer.

Il s'agit d'une étude ouverte prospective randomisée, comparative à deux bras versus AVK qui a concerné 8 pays (pas d'inclusion en France).

##### Critères d'évaluation

- Le critère principal de jugement a été le délai de survenue de la première récurrence thromboembolique symptomatique dans les 6 mois, objectivée par échographie ou doppler veineux pour les TVP et par angiographie pulmonaire, scintigraphie ou angioscanner spiralé pour les EP.
- L'incidence des saignements majeurs et mineurs et la mortalité à 6 et 12 mois ont été des critères secondaires.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été fondé sur un risque estimé de thrombose récurrente de 20% à six mois parmi des patients traités par anticoagulant oral. Pour détecter une réduction de 50% du risque avec une puissance de 0,85 et un risque alpha de 0,05, il a été déterminé que 70 événements du critère principal étaient nécessaires. La taille de l'échantillon a été augmentée de 20% pour pallier le risque de sortie d'essai pour cause de décès prématuré. Une réévaluation a conduit à augmenter le nombre de sujets nécessaires cibles de 90 patients supplémentaires. En conséquence, un nombre de 676 patients a été retenu.

L'analyse des critères d'efficacité a été réalisée en intention de traiter en incluant tous les patients randomisés ayant eu un événement thromboembolique aigu symptomatique et un cancer actif. L'analyse principale d'efficacité a été basée sur le délai de survenue du premier événement thromboembolique récurrent. Le risque de survenue d'un événement thromboembolique récurrent a été estimé selon la méthode de Kaplan-Meier et les groupes de traitement ont été comparés à l'aide d'un test du log-rank bilatéral. Un modèle de régression de Cox a été utilisé pour examiner l'influence potentielle de facteurs pronostics (par exemple, l'âge, ECOG, le type d'événement thrombotique et la présence ou l'absence de métastases) sur le risque thromboembolique récurrent. Les interactions entre le groupe de traitement et les covariables ont été évaluées dans le modèle. Les pourcentages de décès toutes causes confondues ont été calculés selon la méthode de Kaplan-Meier et comparés à l'aide d'un test du log-rank bilatéral. Les patients ayant reçu au moins une dose du médicament ont été inclus dans les analyses de tolérance. Les proportions de patients dans chaque groupe qui avaient eu une hémorragie majeure après la première dose et jusqu'à 48 heures après l'arrêt du médicament de l'étude ont été comparées à l'aide du test de Fisher bilatéral.

##### Traitements reçus

Tous les patients ont d'abord reçu 200 UI/kg x1/j de daltéparine par voie SC. Puis, ceux randomisés dans le groupe AVK ont poursuivi la daltéparine pendant au moins 5 j pendant laquelle un chevauchement avec la warfarine (ou l'acénocoumarol pour les centres en Espagne et aux Pays-Bas) était effectué. La daltéparine était interrompue lorsque 2 valeurs thérapeutiques d'INR (international normalized ratio) supérieures à 2,0 étaient obtenues à 24h d'intervalle. Le traitement oral était poursuivi 6 mois. Les patients randomisés dans le groupe daltéparine ont poursuivi le traitement d'abord à la même posologie pendant 1 mois puis à la posologie de 150 UI/kg x1/j jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois.

Parmi les critères de non inclusion, on relève un poids < 40 kg, un score du statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 3 ou 4, un antécédent de saignement actif ou majeur dans les 2 semaines précédant la randomisation et une créatininémie supérieure à 3 fois la limite supérieure de la valeur usuelle.

### Caractéristiques de la population évaluée

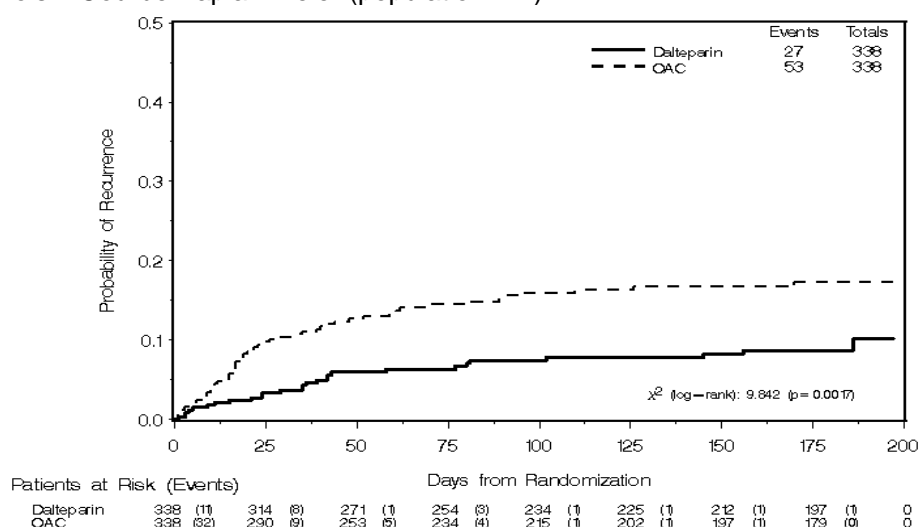
Entre mai 1999 et octobre 2002, 676 patients ont été randomisés. A l'inclusion, 90% des patients avaient une tumeur solide et 67% des métastases. Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués ont été gastro-intestinaux et pancréatiques (23,7%), génito-urinaires – prostate, testicules, ovaires, col utérin, endomètre et vessie- (21,5%), sein (16,0%), du poumon (13,3%) ; 10,4% des patients avaient un cancer hématologique ; 75,1% des métastases.

La durée moyenne de traitement a été de 125 jours dans le groupe daltéparine et de 115 jours dans le groupe AVK. Pour les patients sans événement clinique pendant la période d'étude, la durée moyenne de traitement d'étude a été de 170 jours dans les deux groupes. Dans le groupe AVK, l'INR moyen a été de  $2,5 \pm 0,75$ .

	Daltéparin N=338		AVK N=338	
	n	%	n	%
<b>Qualification de l'ETV</b>				
TVP	235	69,5	230	68,0
EP	64	18,9	65	19,2
EP et TVP	39	11,5	43	12,7
<b>Antécédent d'EVT</b>				
Ancun	299	88,5	302	89,3
TVP	21	6,2	21	6,2
EP	10	3,0	7	2,1
EP et TVP	4	1,2	4	1,2
Information manquante	4	1,2	4	1,2

### **Résultats d'efficacité**

Délai de survenue de la première récurrence thromboembolique symptomatique dans les 6 mois – Courbe Kaplan-Meier (population ITT)



### Événement thromboembolique récurrent (population en ITT)

	Daltéparine	AVK	Valeur de p
	N=338 n	N=338 n	
TVP/EP	27 (8,8%)	53 (17,4%)	0,0017
TVP	14 (4,1%)	37 (10,9%)	
EP non fatal	8 (2,4%)	9 (2,7%)	
EP fatal	5 (1,5%)	7 (2,1%)	

Une récurrence d'ETEVE a été observée chez 27 des 338 patients (8,0%) du groupe daltéparine et chez 53 des 338 patients (15,7%) du groupe AVK, soit une réduction de 52% du risque de survenue de la première récurrence thromboembolique symptomatique (TVP et/ou EP) en faveur du traitement par daltéparine (RR 0,48 ; IC 95% [0,30 ; 0,77]; p=0,0016).

Selon ces résultats, 13 patients en moyenne devraient être traités par FRAGMINE (daltéparine) pour prévenir un ETEVE (NNT = 13).

### 3.2 Effets indésirables

Données de l'étude CLOT : dans le groupe daltéparine, 19 patients (5,6%) ont eu 22 hémorragies majeures ; 12 patients du groupe AVK (3,6%) ont eu 13 hémorragies majeures (p=0,27).

Le nombre des décès n'a pas différé entre les patients des deux groupes à 6 mois (38,8% sous daltéparine vs 40,9% sous AVK) et à 12 mois (56,2% vs 57,9%).

Près de 90% des décès ont été consécutifs à la progression du cancer.

### 3.3 Autres données cliniques

Extrait de la RBP de l'Afssaps (novembre 2009) :

**Tableau 74.** Méta-analyse des quatre essais comparant HBPM et AVK en traitement prolongé de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients atteints de cancer.

Essais randomisés	HBPM versus AVK	Récidive thromboembolique à 3 mois		Hémorragie majeure à 3 mois		Hazard Ratio Mortalité
		HBPM	AVK	HBPM	AVK	
Meyer, CANTHANOX [347]	N = 148	2/67 3.0%	3/71 4.2%	5/71 7.0%	12/75 16%	0.72 [0.41; 1.26]
Lee, CLOT [348]	N = 872	27/336 8.0%	53/336 15.8%	19/338 5.6%	12/338 3.5%	0.93 [0.73; 1.18]
Deitcher, ONCENOX [349]	N = 102	4/61 6.5%	3/30 10%	6/67 8/9%	1/34 2.9%	1.19 [0.56; 2.51]
Hull, LITE [350]	N = 200	6/100 6%	10/100 10%	7/100 7%	7/100 7%	0.97 [0.65; 1.46]
<i>Total</i>	<i>N = 1120</i>	<i>RR = 0.54 [0.37 ; 0.79] RRR=46%, P &lt; 0.001 P<sub>Het</sub> = 0.96</i>		<i>RR = 1.08 [0.67 ; 1.76] ARR=8%, P = 0.74 P<sub>Het</sub> = 0.15</i>		<i>HR = 0.92 [0.77; 1.11] RRR = 8%, P = 0.4 P<sub>Het</sub> = 0.78</i>

\* résultats à 6 mois

A noter que l'INR cible n'a été atteint que pendant 46% de la durée de l'étude selon une analyse par interpolation linéaire sur le temps selon les données publiées.

### 3.5 Conclusion

L'étude CLOT randomisée ouverte a comparé deux traitements prolongés par anticoagulant daltéparine ou antivitamine K, traitement actuel de référence chez 676 patients ayant un

cancer actif et ayant eu un événement thromboembolique aigu symptomatique (thrombose veineuse profonde [TVP] et/ou embolie pulmonaire [EP]). Les patients ont été randomisés pour recevoir soit 200 UI/kg x1/j (voie SC) (maximum 18 000 UI/j) pendant 1 mois, puis 150 UI/kg/j du 2ème au 6ème mois, soit l'AVK prescrit pendant 6 mois (avec un INR cible entre 2 et 3), précédé d'un traitement par daltéparine à la dose de 200 UI/kg x1/j (voie SC), (maximum 18000 I.U. / j) pendant 5 à 7 jours. Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués ont été gastro-intestinaux et pancréatiques, génito-urinaires, du sein, du poumon ; 75,1% des patients avaient des métastases. L'événement thromboembolique pour l'inclusion a été une TVP isolée dans près de 70% des cas et une EP avec ou sans TVP dans 30% des cas.

Un total de 27 patients sur 338 (8,0%) dans le groupe daltéparine et de 53 patients sur 338 (15,7%) dans le groupe AVK ont eu un nouvel événement thromboembolique (TVP ou EP). Une réduction significative de 52% à 6 mois du risque de récurrence d'événement thromboembolique a été observée en faveur du groupe daltéparine (RR=0,48, IC 95% [0,30-0,77], p=0,0016). Dans le groupe daltéparine, 19 patients (5,6%) ont eu au moins un épisode d'hémorragie majeure comparé à 12 patients dans le groupe AVK (3,6%). La probabilité cumulative de survenue d'un épisode d'hémorragie majeure à 6 mois a été de 6,5% dans le groupe daltéparine versus 4,9% dans le groupe AVK. Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes en termes de décès, à 6 comme à 12 mois.



## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

En cas de cancer, le risque de récurrence thrombo-embolique veineuse est environ trois fois plus élevé pendant et après arrêt du traitement par AVK. Chez les patients ayant un cancer, la fréquence d'une récurrence est de 10 à 20% dans l'année suivant l'arrêt du traitement anticoagulant, particulièrement chez les patients au stade métastatique ou sous chimiothérapie. Certaines formes anatomopathologiques, comme les adénocarcinomes, pourraient être à plus fort risque de récurrence. Dans ces conditions, la présence d'un cancer évolutif ou sous traitement doit être considérée comme un facteur de risque persistant majeur.

FRAGMINE est un médicament de 1<sup>ère</sup> intention à visée curative et préventive.

#### Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est important. Celui représenté par la maladie cancéreuse est majeur. Toutefois, le fardeau de santé publique représenté par les patients concernés par l'indication de l'AMM (patients atteints de cancer ayant eu un ETV) est faible du fait de leur nombre plus restreint.

L'amélioration de la prise en charge du cancer constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies [Loi de santé publique 2004<sup>1</sup>, Plan Cancer, GTNDO<sup>2</sup>]. De plus, disposer, en prophylaxie des événements thromboemboliques veineux, de traitements efficaces et bien tolérés sur le plan hémorragique, en particulier chez ces sujets très à risque, constitue aussi un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles (notamment les résultats de l'étude CLOT et les recommandations de l'AFSSAPS-INCA), il est attendu de la spécialité FRAGMINE, pour cette population de patients et par rapport aux traitements existants, un impact en termes de morbi-mortalité [réduction des ETV, facilitation de la surveillance biologique avec moindre risque de iatrogénie et d'interactions médicamenteuses]. Cet impact est au mieux modéré.

Toutefois, la transposabilité de ces données en situation réelle de traitement en France est difficilement assurée à partir d'une seule étude clinique, ancienne, internationale et non réalisée en France.

On peut cependant considérer que la spécialité FRAGMINE sera en mesure d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité FRAGMINE dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Le rapport efficacité/effets indésirables de FRAGMINE est important.  
Il existe un traitement anticoagulant alternatif: les anticoagulants oraux.

Le service médical rendu par FRAGMINE dans le « traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences chez les patients cancéreux » est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

FRAGMINE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux anticoagulants oraux dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et dans la prévention de ses récurrences chez les patients ayant un cancer évolutif.

<sup>1</sup> Loi de santé publique 2004 –n°2004-806 du 9 août 2004 [rapport\_DREES\_indicateurs - juillet 2005]

<sup>2</sup> GTNDO : Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

### 4.3. Place de FRAGMINE dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge thérapeutique d'un ETEV symptomatique a pour objectif de prévenir le décès du patient (notamment en cas d'EP), la migration embolique, l'extension du thrombus, les récurrences précoces et tardives de TVP et EP, l'apparition d'un syndrome post-thrombotique et d'une hypertension artérielle pulmonaire chronique.

Selon des recommandations de bonne pratique française récente<sup>3,4</sup>, le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) par anticoagulant oral (AVK) en cas de cancer évolutif est moins efficace et moins bien toléré que chez les patients indemnes de cancer.

Le traitement prolongé par HBPM permet une réduction significative et importante du risque de récurrence sans augmentation du risque hémorragique. Ces résultats ont été obtenus avec des posologies d'HBPM légèrement inférieures aux posologies curatives habituelles, sauf pour la tinzaparine.

Devant une MTEV confirmée objectivement survenant au cours d'un cancer, une HBPM en relais du traitement initial est recommandée (Grade A).

L'Afssaps recommande d'utiliser les posologies évaluées dans les études citées dans les SOR de l'INCa :

- daltéparine 200 UI/kg x 1/j pendant un mois puis 150 UI/kg une fois par jour ;
- tinzaparine 175 UI/kg x 1/j ;
- énoxaparine 150 UI/kg x 1/j.

En cas de thrombopénie survenant au décours d'une chimiothérapie (plaquettes < 50 G/L), il est recommandé d'interrompre le traitement par HBPM et de le reprendre quand la concentration des plaquettes est à nouveau supérieure à cette valeur (Accord professionnel).

#### Durée du traitement antithrombotique en cas de cancer

La durée du traitement par HBPM doit être de 3 à 6 mois en fonction de la tolérance, de l'évolution du cancer et des modifications du traitement. Au delà de 6 mois, si le cancer est toujours traité et si le patient tolère le traitement héparinique, il est recommandé de poursuivre les HBPM. Si le cancer n'est plus traité ou si le patient ne tolère plus les HBPM, il est recommandé d'instaurer un relais par AVK (Accord professionnel).

Le choix entre HBPM et AVK dépend du rapport bénéfice-risque (interactions médicamenteuses, chimiothérapie, procédures invasives, état général) et de l'acceptabilité du traitement (Accord professionnel).

#### Modalités de prise en charge du traitement initial ambulatoire des TVP proximales et des EP

Il est recommandé d'hospitaliser (Accord professionnel) les TVP proximales avec syndrome obstructif sévère ou de localisation ilio-cave et les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/mn), nécessitant un traitement anticoagulant et ayant une pathologie à risque hémorragique, avec embolie pulmonaire, en état de choc et hémodynamiquement instables ou dont le contexte psycho-social et l'environnement géographique et médical ne permettent pas une prise en charge optimale à domicile.

Dans les autres cas, les patients avec TVP proximales peuvent être traités par HBPM en ambulatoire ou après une courte hospitalisation après avoir évalué les risques de récurrences thrombo-emboliques et hémorragiques (Grade A). Un traitement ambulatoire des patients avec embolie pulmonaire stable peut être envisagé avec les mêmes précautions (Grade C).

Si un traitement ambulatoire de la MTEV est envisagé, il est recommandé (Grade A) :

- d'obtenir un diagnostic de certitude de la pathologie thrombo-embolique ;

<sup>3</sup> Recommandations de bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Agence française de Sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), novembre 2009.

<sup>4</sup> Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer. Prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de cancer. Recommandations de l'institut national du cancer, avril 2008.

- de rappeler l'absolue nécessité de prévoir un temps d'éducation des patients à leur traitement médicamenteux et non médicamenteux, comme cela a été réalisé dans toutes les études ayant évalué le traitement ambulatoire des TVP proximales ;
- de prescrire et d'organiser la surveillance des traitements anticoagulants en concertation avec le médecin traitant et l'infirmière ;
- d'évaluer les facteurs de risque de récurrences thrombo-emboliques et hémorragiques et d'évaluer les facteurs psycho-sociaux limitant cette prise en charge.

#### 4.4. Population cible

Définition qualitative : la population cible est définie par les patients adultes ayant un cancer avec un événement thromboembolique veineux symptomatique (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).

#### Proposition d'estimation quantitative de la population cible

Le taux d'incidence annuel de la MTEV dans la population générale est estimé entre 1 et 2 pour 1 000<sup>5,6</sup>. D'après une publication de Heit JA et al. le risque de thrombose veineuse chez un patient cancéreux serait multiplié par 4 par rapport à la population générale et par 6 en cas de traitement par chimiothérapie<sup>7</sup>. Ainsi, on peut estimer entre 0,4 et 1,2% l'incidence annuelle des MTEV chez les patients atteints de cancer.

D'après les données du PMSI-MCO, 951 366 malades ont été hospitalisés avec un diagnostic de cancer en 2007<sup>8</sup>.

Ainsi, le nombre de patients atteints de cancer chez lesquels surviendrait une MTEV serait compris entre 4 000 et 12 000 par an.

#### 4.5. Conclusion

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursés aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics de FRAGMINE dans le « traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences chez les patients cancéreux. »

Note. Les spécialités concernées sont :

FRAGMINE 7 500 U.I anti-Xa/0,3ml, solution injectable en seringue pré-remplie

- Boîte de 10 seringues (CIP 397 430-0)

FRAGMINE 12 500 U.I anti-Xa/0,5ml, solution injectable en seringue préremplie

- Boîte de 5 seringues (CIP 397 432-3)

FRAGMINE 15 000 U.I anti-Xa/0,6ml, solution injectable en seringue préremplie

- Boîte de 5 seringues (CIP 397 434-6)

FRAGMINE 18 000 U.I anti-Xa/0,72ml, solution injectable en seringue préremplie

- Boîte de 5 seringues (CIP 397 435-2)

**Conditionnement** : adapté aux conditions de prescription.

**Taux de remboursement** : 65%.

<sup>5</sup> Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000 ; 83 : 657-60

<sup>6</sup> Silverstein MA and al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158(6): 585-93

<sup>7</sup> Heit JA and al. Risk factors for deepvein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-815

<sup>8</sup> INCA 2009. La situation du cancer en France en 2009

**ANNEXE 1 : MEDICAMENTS DE COMPARAISON selon les RCP**

	DCI	INDICATIONS	POSOLOGIES
<b>AVK</b>	Acénocoumarol Warfarine Fluindione	Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.	En raison d'une importante variabilité interindividuelle, la posologie d'AVK par voie orale est strictement individuelle. Elle est à adapter en fonction de l'INR.
<b>HNF</b>	Héparine calcique	Traitement curatif des TVP constituées et de l'EP, à la phase aiguë.	On peut administrer en même temps que la première injection sous-cutanée, un bolus de 50 à 100 UI/kg d'héparine IV, par voie intraveineuse directe, pour atteindre dès le début du traitement une héparinémie efficace. La dose initiale est de 500 UI/kg par 24 h par voie sous-cutanée, répartie en deux (toutes les 12 h) ou trois (toutes les 8 h) injections par jour, en fonction du volume à injecter. En effet, l'injection par voie sous-cutanée d'un volume supérieur à 0,6 ml pourrait diminuer la résorption de l'héparine. La dose d'héparine sera ensuite adaptée en fonction des résultats du contrôle biologique. Relais de l'héparine par les anticoagulants oraux (AVK) : - Chaque fois que cela est possible, les AVK seront introduites entre le 1er et le 3e jour de traitement, de façon à ce que la durée totale de l'héparinothérapie n'excède pas 7 à 10 jours. En raison du temps de latence précédant le plein effet de l'AVK utilisé, l'héparine ne sera interrompue que lorsque l'INR sera 2 jours consécutifs dans la zone thérapeutique souhaitable. Celle-ci est variable selon la pathologie traitée. Pendant cette période, la surveillance du TCA sera particulièrement attentive pour éviter un risque d'hémorragie.
	Héparine sodique	Traitement curatif des TVP constituées et de l'EP, à la phase aiguë.	La dose initiale est de 20 UI/ kg /heure par voie IV puis est adaptée ensuite en fonction du TCA
<b>HBPM</b>	Enoxaparine	Solution injectable à 6000 UI anti-Xa/0,6 ml, 8000 UI anti-Xa/0,8 ml, 10 000 UI anti-Xa/1 ml et 30 000 UI anti-Xa/3 ml : Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées, avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique, à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.	2 injections/j de 100 UI anti-Xa/kg espacées de 12 h (voie SC). La posologie des HBPM n'a pas été évaluée en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids > 100 kg ou < 40 kg. Il peut apparaître une moindre efficacité des HBPM pour les patients de poids supérieur à 100 kg, ou un risque hémorragique accru pour les patients de poids inférieur à 40 kg. Une surveillance clinique particulière s'impose. Durée de traitement des TVP : le traitement par HBPM doit être relayé rapidement par les anticoagulants oraux, sauf contre-indication. La durée du traitement par HBPM ne doit pas excéder 10 jours, délai d'équilibration par les AVK inclus, sauf en cas de difficultés d'équilibration. Le traitement anticoagulant oral doit donc être débuté le plus tôt possible.
	Daltéparine	Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences chez les patients cancéreux.	- Traitement pendant le 1er mois suivant l'événement Fréquence d'administration : 1 injection par jour. Dose administrée : la dose par injection est de 200 U.I. anti-Xa/kg. La dose maximale quotidienne ne doit pas excéder 18 000 U.I. - Prévention des récurrences des événements thromboemboliques veineux du 2ème au 6ème mois suivant l'événement : Fréquence d'administration : 1 injection par jour. Dose administrée : la dose par injection est de 150 UI anti-Xa/kg. La dose maximale quotidienne ne doit pas excéder 18000 UI.
	Tinzaparine	- Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées. - Traitement curatif des embolies pulmonaires sans signes de gravité, en l'absence de	1 injection/j de 175 UI anti-Xa/kg (voie SC) La posologie des HBPM n'a pas été évaluée en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids supérieur à 100 kg ou inférieur à 40 kg. Il peut apparaître chez ces patients une moindre efficacité des HBPM pour les patients de plus de 100 kg ou un

		<p>pathologie cardiopulmonaire pré-existante et à l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.</p> <p>Lorsque des signes d'instabilité hémodynamique sont présents, l'héparine non fractionnée et éventuellement la thrombolyse ou l'embolectomie chirurgicale doivent être préférées.</p> <p>Ce traitement n'est pas indiqué chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale récente.</p>	<p>risque hémorragique accru pour les patients de poids inférieur à 40 kg. Une surveillance clinique particulière s'impose.</p> <p>- Durée de traitement des TVP : le traitement par HBPM doit être relayé rapidement par les anticoagulants oraux, sauf contre-indications. La durée du traitement ne doit pas excéder 10 jours, délai d'équilibration par les AVK inclus, sauf en cas de difficultés d'équilibration. Le traitement anticoagulant oral doit donc être débuté le plus tôt possible.</p> <p>- Durée de traitement dans l'embolie pulmonaire non grave : la durée moyenne de traitement est de 7 jours.</p>
	Nadroparine	Traitement curatif des TVP constituées.	<p>FRAXIPARINE : 2 injections/j de 85 UI anti-Xa/kg (voie SC) espacées de 12 h</p> <p>FRAXODI : 1 injection/j de 171 UI anti-Xa/kg</p> <p>La posologie des HBPM n'a pas été évaluée en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids supérieur à 100 kg ou inférieur à 40 kg. Il peut apparaître une moindre efficacité des HBPM pour les patients de poids supérieur à 100 kg, ou un risque hémorragique accru pour les patients de poids inférieur à 40 kg. Une surveillance clinique particulière s'impose.</p> <p>- Durée du traitement des TVP : le traitement par HBPM doit être relayé rapidement par les anticoagulants oraux, sauf contre-indication. La durée du traitement par HBPM ne doit pas excéder 10 jours, délai d'équilibration par les AVK inclus, sauf en cas de difficultés d'équilibration. Le traitement anticoagulant oral doit donc être débuté le plus tôt possible.</p>
<b>Antithrombotique</b>	Fondaparinux	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.	<p>La posologie recommandée de fondaparinux est 1 injection/j de 7,5 mg (voie SC) pour les patients dont le poids est compris entre 50 et 100 kg</p> <p>Pour les patients dont le poids est inférieur à 50 kg, la posologie recommandée est de 5 mg. Pour les patients dont le poids est supérieur à 100 kg, la posologie recommandée est de 10 mg.</p>