COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
23 janvier 2019

Date d'examen par la Commission : 9 janvier 2019

nadroparine calcique

FRAXIPARINE 2 850 UI AXa/0,3 mL, solution injectable SC en seringue préremplie avec système de sécurité

B/2 (CIP : 34009 327 825 6 7)

B/6 (CIP : 34009 333 891 7 8)

B/10 (CIP : 3 4009 327 827 9 6)

FRAXIPARINE 3 800 UI AXa/0,4 mL, solution injectable SC en seringue préremplie avec système de sécurité

B/10 (CIP : 3 4009 300 735 1 3)

FRAXIPARINE 5 700 UI AXa/0,6 mL, solution injectable SC en seringue préremplie avec système de sécurité

B/2 (CIP : 34009 327 828 5 7)

B/6 (CIP : 34009 334 876 1 4)

B/10 (CIP : 3 4009 327 831 6 8)

Laboratoire ASPEN FRANCE

Code ATC	B01AB06 (Antithrombotique)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17), excepté pour les dosages 3 800 UI AXa/0,4 mL en boîte de 10 et 5 700 UI AXa/0,6 mL en boîte de 10 Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Prophylaxie des troubles thromboemboliques chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë (telle que insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales) et dont la mobilité est réduite, à risque thromboembolique veineux augmenté »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Faible
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la faiblesse des preuves cliniques de FRAXIPARINE dans l'indication de l'AMM avec : <ul style="list-style-type: none"> o la démonstration de l'efficacité de FRAXIPARINE par rapport au placebo sur la prévention des TVP chez des patients hospitalisés et sous ventilation mécanique pour BPCO décompensée aiguë (sous-population de l'AMM), o l'absence de démonstration d'une différence statistiquement significative sur la mortalité par rapport au placebo, - l'absence de données d'efficacité comparatives par rapport aux deux autres HBPM, aux HNF ou au fondaparinux, alors que les comparaisons étaient réalisables, - le profil de tolérance similaire de FRAXIPARINE à celui des deux autres HBPM, <p>La Commission considère que FRAXIPARINE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie prophylactique actuelle des troubles thromboemboliques chez les patients immobilisés pour affection médicale aiguë et à risque thromboembolique veineux augmenté, qui comprend les comparateurs pertinents (cf. 06 Comparateurs cliniquement pertinents).</p>
ISP	FRAXIPARINE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>FRAXIPARINE est un traitement de 1^{ère} intention dans la prophylaxie des troubles thromboemboliques veineux chez les patients immobilisés pour affection médicale aiguë et à risque thromboembolique veineux augmenté, au même titre que les deux autres HBPM, les HNF et le fondaparinux.</p> <p>La Commission souligne que l'efficacité de FRAXIPARINE a été démontrée en termes de prévention des TVP uniquement chez des patients de réanimation, immobilisés et sous ventilation mécanique pour décompensation aiguë d'une BPCO. Les données disponibles n'ont pas démontré d'impact de FRAXIPARINE sur la mortalité toutes causes en comparaison au placebo.</p>
Recommandations	<p>Pour la spécialité FRAXIPARINE 3 800 UI AXa/0,4 mL, la Commission souligne que la mise à disposition d'un conditionnement en boîte de 2 ou 6 seringues est souhaitable pour une utilisation en ville dans l'extension d'indication revendiquée, qui peut relever d'un traitement ambulatoire inférieur à 10 jours notamment en cas de relais d'un traitement débuté pendant une hospitalisation.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure nationale) : - dosages 2 850 UI AXa/0,3 mL et 5 700 UI AXa/0,6 mL : 04/03/1985 - dosage 3 800 UI AXa/0,4 ml : 15/12/1989 Extension d'indication chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë, dont la mobilité est réduite et à risque thromboembolique veineux augmenté : - dosages 3 800 UI AXa/0,4 ml et 5 700 UI AXa/0,6 mL : 19/07/2017 - dosage 2 850 UI AXa/0,3 mL : 24/07/2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	B Sang et organes hématopoïétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AB Groupe de l'héparine B01AB06 nadroparine

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités FRAXIPARINE (nadroparine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans l'**extension d'indication « prophylaxie des troubles thromboemboliques du patient immobilisés pour une affection médicale aiguë et dont le risque thromboembolique veineux est augmenté »**.

La nadroparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), déjà autorisée pour la prophylaxie des troubles thromboemboliques en chirurgie et le traitement des thromboses veineuses profondes constituées, la prévention de la coagulation lors de l'hémodialyse et le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q.

Cette extension d'indication est relative à l'harmonisation européenne du libellé des indications de FRAXIPARINE à celles de LOVENOX et FRAGMINE, autres HBPM indiquées à ce jour dans la prophylaxie des troubles thromboemboliques du patient immobilisé pour une affection médicale aiguë. Cette demande repose uniquement sur une revue de la littérature.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Cette héparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Ses indications sont les suivantes :

- **prophylaxie des troubles thrombo-emboliques, notamment :**
 - **chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë (telle que insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales) et dont la mobilité est réduite, à risque thromboembolique veineux augmenté ;**
 - maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé.

- prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse (séance en général d'une durée $\leq$ 4 heures) ;
- traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées ;
- traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

Voie sous-cutanée (en dehors de l'indication en hémodialyse).

Cette présentation est adaptée à l'adulte.

Ne pas injecter par voie I.M.

1 ml de FRAXIPARINE correspond environ à 9 500 UI anti-Xa de nadroparine.

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 prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë :

La nadroparine est administrée une fois par jour par voie sous-cutanée. La dose doit être ajustée en fonction du poids corporel tel qu'indiqué dans le tableau ci-dessous. Le traitement doit être poursuivi pendant toute la période de risque de thrombo-embolie.

Poids corporel (kg)	Une fois par jour	
	Volume injecté (ml)	UI Anti-Xa
< 70	0,4	3 800
> 70	0,6	5 700

Chez les patients âgés, une réduction de la dose à 0,3 ml (2 850 UI Anti-Xa) peut être appropriée.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique :

Une réduction de dose n'est pas nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine $\geq$ 50 ml/mn).

Une insuffisance rénale modérée ou sévère entraîne une augmentation de l'exposition à la nadroparine. Ces patients ont un risque majoré d'évènements thromboemboliques et de saignements. Si le prescripteur estime qu'une réduction de dose est appropriée, en considérant les facteurs de risque individuels de saignements et d'évènements thromboemboliques chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine $\geq$ 30 ml/min et < 50 ml/min), la dose doit être réduite de 25 à 33% (voir rubriques 4.4 et 5.2).

La dose doit être réduite de 25 à 33% chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune étude clinique n'a été conduite chez les patients ayant une insuffisance hépatique.»

Les objectifs de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) sont :

- d'éviter les complications que sont l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique,
- de réduire la mortalité associée à la survenue d'une embolie pulmonaire.

Elle est réalisée habituellement jusqu'à déambulation active du patient et, d'une manière générale, tant que le risque thromboembolique persiste.

La prévention de la MTEV en médecine dépend du risque thromboembolique prenant en compte l'affection médicale aiguë, les facteurs de risque liés au patient et l'immobilisation.

Il existe des situations cliniques à risque élevé de complications thromboemboliques veineuses, parmi lesquelles certaines affections médicales aiguës immobilisant le patient (telles que insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales, associées plus ou moins à d'autres facteurs de risque). Ces situations nécessitent la prescription systématique de mesures thromboprophylactiques. Les patients les plus à risque sont notamment ceux ayant des antécédents de maladie thromboembolique veineuse.

La thromboprophylaxie chez les patients immobilisés pour une affection médicale aiguë et jugés à haut risque thromboembolique^{4,6} peut faire appel à des médicaments (HBPM, HNF ou fondaparinux) et/ou à des moyens mécaniques (contention élastique, compression pneumatique intermittente).

La survenue d'une hémorragie grave pouvant être fatale est le principal risque associé à l'administration de ces médicaments.

Les facteurs accroissant le risque hémorragique sont un âge avancé, un faible poids corporel et un surdosage par accumulation suite à un défaut d'élimination de l'anticoagulant. L'insuffisance rénale est notamment associée à la fois à une augmentation du risque d'événement thromboembolique veineux et du risque hémorragique.

En cas de risque hémorragique supérieur au bénéfice attendu par la thromboprophylaxie médicamenteuse ou de contre-indications aux antithrombotiques, les mesures mécaniques seules sont recommandées.

En cas de risque thromboembolique supérieur au risque hémorragique, une thromboprophylaxie médicamenteuse doit être envisagée, en association avec une contention veineuse : LOVENOX, FRAGMINE, CALCIPARINE ou ARIXTRA 2,5 mg. Le choix de l'antithrombotique doit notamment prendre en compte la fonction rénale du patient.

A ce jour, deux HBPM sont indiquées dans la prophylaxie des troubles thromboemboliques du patient immobilisé pour une affection médicale aiguë : LOVENOX (enoxaparine) et FRAGMINE (daltéparine). Il est à noter que les spécialités INNOHEP (tinzaparine) ont également fait l'objet d'une harmonisation européenne de leur RCP à celui de LOVENOX et FRAGMINE, avec l'ajout de l'extension d'indication chez les patients immobilisés pour une affection médicale aiguë en mai 2017, mais n'ont pas fait l'objet d'une demande de remboursement dans cette indication.

¹ Le Jeune S, Psitorius A-A, Planchon B et al. Mise au point - Risque thromboembolique veineux au cours des affections médicales aiguës. Partie 1 : modèles pathogéniques fondamentaux et cliniques, épidémiologie descriptive et analytique. La Revue de médecine interne 2008 ;29 :452-61.

² AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Novembre 2009.

³ Geerts WH, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:381-453.

⁴ Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:195-226.

⁵ Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:7-47.

⁶ Recommandations COMEDIMS AP-HP. Bon usage des antithrombotiques. Septembre 2016.

Le besoin médical est actuellement couvert par les deux autres HBPM, les HNF et le fondaparinux. Il existe un besoin médical à disposer en prophylaxie des troubles thromboemboliques veineux de traitements efficaces et bien tolérés sur le plan hémorragique, en particulier chez les sujets à risque, et qui soient dénués du risque de thrombopénie à l'héparine.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de FRAXIPARINE sont les anticoagulants pouvant être prescrits dans la prévention primaire des troubles thromboemboliques chez les patients immobilisés pour une affection médicale aiguë, à risque thromboembolique veineux augmenté.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Héparines de bas poids moléculaires (HBPM)						
LOVENOX 4000 UI/0,4 ml (enoxaparine) Sanofi-Aventis France	Oui	Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA, insuffisance respiratoire aiguë, épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë, associé à au moins un facteur de risque thromboembolique veineux	24/05/2000 (extension d'indication)	Important	ASMR III par rapport à CALCIPARINE	Oui
			04/11/2015 (renouvellement d'inscription)			
FRAGMINE 5000 UI/0,2 ml (daltéparine) Pfizer	Oui		06/07/2005 (extension d'indication)	Important	ASMR V par rapport à LOVENOX 4000 UI (anti Xa)/0,4 ml	Oui
			22/01/2014 (renouvellement d'inscription)			
INNOHEP 2500 UI/0,25 ml, 3500 UI/0,35 ml et 4500 UI/0,45 ml (tinzaparine) Leo Pharma	Oui	Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients adultes immobilisés à cause d'une pathologie médicale aiguë, notamment une insuffisance cardiaque aiguë, une insuffisance respiratoire aiguë, une infection sévère, un cancer actif ainsi qu'une maladie rhumatismale en poussée.	Aucune évaluation de la Commission car le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement dans cette indication.			Non
Autre antithrombotique						
ARIXTRA 2,5 mg/0,2 ml (fondaparinux) Aspen	Non	Prévention des événements thromboemboliques veineux chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë telle que : insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës.	15/05/2013 (réévaluation)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Oui
			02/12/2015 (renouvellement d'inscription)			

Héparine non fractionnée (HNF)						
CALCIPARINE (héparine calcique) <i>Sanofi-Aventis</i> <i>France</i>	Oui	Prévention des accidents thromboemboliques veineux chez les patients alités, présentant une affection médicale aiguë (notamment en post-infarctus, en cas d'insuffisance cardiaque, après un accident vasculaire cérébral ischémique avec paralysie des membres inférieurs). L'utilisation est dans ce cas réservée à l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de moins de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft) comme alternative possible à la prescription d'une héparine de bas poids moléculaire.	09/01/2013 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que la spécialité ARIXTRA 1,5 mg/0,3 ml, également indiquée en prévention primaire de la maladie thromboembolique veineuse du patient alité pour une affection médicale aiguë, n'est pas retenue comme comparateur cliniquement pertinent compte tenu de son SMR jugé insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis de la Commission de la Transparence du 22/03/2017).

06.2 Comparateurs non médicamenteux^{7,8}

Le principe des méthodes mécaniques est de s'opposer à la stase veineuse en suppléant la fonction "pompe" du mollet et de la voûte plantaire pour accélérer le flux sanguin dans les membres inférieurs. Les moyens mécaniques actuellement disponibles sont : la contention élastique (bas, chaussettes ou bandes de contention), la compression pneumatique intermittente et la compression plantaire.

Les moyens mécaniques ne sont pas recommandés seuls en première intention ; ils sont proposés, dans la mesure du possible, en association avec les traitements antithrombotiques ou en cas de contre-indication ou de balance bénéfice/risque défavorable (notamment en raison d'un risque hémorragique particulier) à l'instauration d'un traitement par antithrombotiques.

Ainsi, ces mesures non médicamenteuses n'étant pas au même stade de la stratégie thérapeutique ne sont pas retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

⁷ SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation). Prévention de la maladie thromboembolique veineuse péri-opératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique. 2005.

⁸ Samama CM, Gafsou B, Jeandel T, et al. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Ann Fr Anesth Reanim 2011;30:947-51.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de FRAXIPARINE dans le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse du patient immobilisé pour une affection médicale aiguë repose essentiellement sur 3 études cliniques et une méta-analyse issues d'une revue de la littérature :

- Deux études cliniques, randomisées, en double aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de FRAXIPARINE versus placebo chez des patients hospitalisés présentant une BPCO décompensée aiguë nécessitant une ventilation mécanique (étude de Fraisse et al.⁹) ou chez des patients alités pour une affection médicale aiguë (étude de Mahé et al.¹⁰) ;
- Une étude de tolérance (Aquino et al.¹¹), randomisée, ouverte, dont l'objectif était de comparer la tolérance et l'efficacité de FRAXIPARINE versus HNF chez des patients hospitalisés âgés pouvant bénéficier d'un traitement prophylactique par héparine. Compte tenu de ses limites méthodologiques (étude ouverte, monocentrique, faible nombre de patient et absence d'analyses statistiques), cette étude a été prise en compte uniquement pour l'évaluation de la tolérance (critère de jugement principal).
- Une méta-analyse (Ageno et al.¹²), dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de FRAXIPARINE versus placebo ou comparateurs actifs (fondaparinux, warfarine, HNF) chez des patients non chirurgicaux ;

La méta-analyse d'Alhazzani et al.¹³, qui avait pour objectif de comparer l'efficacité des HBPM (enoxaparine, daltéparine, nadroparine) versus absence de thromboprophylaxie et versus groupe HNF chez des patients chirurgicaux, n'a pas été retenue dans la mesure où elle a été réalisée dans une population différente de celle concernée par l'extension d'indication et qu'elle n'a pas évalué spécifiquement la nadroparine mais l'ensemble des HBPM sans les distinguer.

07.1 Efficacité

► Étude de Fraisse et al. (2000)

Cette étude française, de supériorité, randomisée, en double aveugle, multicentrique (34 unités de soins intensifs en France), avait pour objectif de comparer l'efficacité thromboprophylactique et la tolérance de la nadroparine à celle d'un placebo chez des patients hospitalisés pour décompensation aiguë d'une BPCO.

Les patients inclus étaient âgés de 40 à 80 ans, pesés entre 45 et 110 kg et ils nécessitaient une ventilation mécanique $\geq$ 48 heures.

Les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par nadroparine ajusté en fonction du poids (3 800 UI anti-Xa chez les patients pesant entre 45 et 70 kg ou 5 700 UI anti-Xa pour les plus de 70 kg) ou un placebo, administrés en sous-cutané une fois par jour jusqu'au sevrage de la ventilation mécanique ou jusqu'à un maximum de 21 ($\pm$ 1) jours.

Le critère de jugement principal était l'incidence des TVP confirmées par veinographie.

Un total de 200 patients était nécessaire dans chaque groupe de traitement sur la base des hypothèses suivantes : incidence potentielle de TVP symptomatique réduite à 3 et 8%, une erreur bêta de 10% et une erreur alpha de 5%. Une analyse intermédiaire était prévue au protocole pour

⁹ Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1109-14.

¹⁰ Mahé I, Bergmann JF, d'Azémar P et al. Lack of effect of a low-molecular-weight heparin (nadroparin) on mortality in bedridden medical in-patients: a prospective randomised doubleblind study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:347-51.

¹¹ Aquino J-P, Gambier A, Ducros JJ. Prevention of Thromboembolic accidents in elderly subjects with Fraxiparine. Schattauer, New York. 1990; 51-4.

¹² Ageno W, Bosch J, Cucherat M, et al. Nadroparin for the prevention of venous thromboembolism in nonsurgical patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2016;42:90-8.

¹³ Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, et al. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*. 2013;41:2088-98.

déterminer si l'étude devait se poursuivre après l'inclusion des 100 premiers patients dans chaque groupe. L'étude a été arrêtée après que 223 patients aient été inclus.

Résultats

Parmi les 223 patients inclus, 221 ont reçu au moins une dose de traitement (population ITT) : 108 patients dans le groupe nadroparine et 113 patients dans le groupe placebo.

Sur les 221 patients traités, 169 (76,5%) ont été évalués par veinographie : 84 dans le groupe nadroparine et 85 dans le groupe placebo (population d'efficacité).

Les caractéristiques des patients étaient globalement comparables entre les deux groupes de traitement (78% d'hommes, poids moyen=68,5 kg), excepté sur l'âge : moyenne de 69,4 ans dans le groupe nadroparine et de 66,8 ans dans le groupe placebo.

Les patients présentaient des facteurs de risque thromboemboliques tels qu'une insuffisance cardiaque congestive (32% dans le groupe nadroparine contre 25% dans le groupe placebo), une obésité (26% contre 21%), une insuffisance veineuse (14% contre 11,5%), des antécédents de troubles thromboemboliques (5% contre 3,5%) ou un cancer (2,8% contre 7%).

La durée moyenne de traitement a été de 11 jours.

Un total de 54 patients (24%) ont arrêté prématurément l'étude : 25 (23%) dans le groupe nadroparine et 29 (26%) dans le groupe placebo. Les principaux motifs d'arrêt ont été : une TVP (12% contre 38%), une hémorragie (8% contre 10%), une thrombocytopénie (28% contre 14%), un décès (32% contre 28%).

L'incidence des TVP (critère de jugement principal) a été significativement plus faible dans le groupe nadroparine que dans le groupe placebo : 15,5% (n=13) contre 28,2% (n=24), soit une différence absolue de 12,7% (p=0,045). Parmi les TVP rapportées, une TVP proximale a été observée chez 3 patients du groupe nadroparine et 7 patients du groupe placebo (critère exploratoire).

► **Étude de Mahé et al. (2005)**

Cette étude, randomisée, en double aveugle, multicentrique (39 centres en Europe), avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de la nadroparine à celle d'un placebo chez des patients hospitalisés et immobilisés pour une affection médicale aigue.

Les patients inclus devaient être âgés de plus de 40 ans, hospitalisés au cours des dernières 24 heures pour une affection médicale aigue et être immobilisés (incapables de marcher plus de 10 mètres seuls).

Il est à noter qu'aucune précision n'était apportée sur les facteurs retenus pour définir l'affection médicale aigue, nécessaire à l'inclusion des patients.

Les patients étaient randomisés pour recevoir 2 850 UI anti-Xa de nadroparine ou un placebo administrés une fois par jour par voie sous-cutanée pendant 21 jours ou pendant la durée de l'hospitalisation si elle était inférieure. La première injection a été administrée dans les 24 heures suivant l'hospitalisation.

Il est à noter que la posologie utilisée a été plus faible que celle recommandée (correspond à la posologie utilisée chez les personnes âgées) et n'a pas été adaptée au poids du patient.

Le critère de jugement principal était la mortalité globale au 21^{ème} jour.

Une analyse intermédiaire était prévue au protocole après l'inclusion de 2 000 patients sur les 3 000 nécessaires. **L'étude a été arrêtée prématurément sur demande du Comité de surveillance des données pour manque de puissance.**

Résultats

Au moment de l'analyse intermédiaire, un total de 2 474 patients a été inclus dans la population ITT : 1 230 dans le groupe nadroparine et 1 244 dans le groupe placebo.

La majorité des patients étaient des femmes (59,5%). L'âge moyen était de 76 ans et le poids moyen de 59,5 kg. A l'inclusion, 22% des patients avaient une maladie pulmonaire aigue, 23% un sepsis (non pulmonaire), 14% un cancer, 14% une maladie cardiovasculaire aigue et 12% une fibrillation atriale. Les facteurs de risque thromboemboliques étaient une insuffisance cardiaque chronique (26%), une maladie pulmonaire chronique (18%), un tabagisme (15%), un alcoolisme (9%), un antécédent d'AVC (8%) et un antécédent de MTEV (2%).

La durée moyenne du traitement a été de $13,1 \pm 6,5$ jours.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur la mortalité globale au 21^{ème} jour après instauration traitement (critère de jugement principal) entre la nadroparine et le placebo : 10,1% contre 10,3% (RR=0,02 ; IC95% [-0,27 ; 0,25] ; NS).

► **Méta-analyse d'Ageno et al. (2016)**

Il s'agit d'une méta-analyse de 10 études cliniques randomisées ayant pour objectif de comparer l'efficacité thromboprophylactique de la nadroparine ($\leq 5\ 700$ UI anti-Xa) versus placebo/absence de traitement (4 études) et versus « autres anticoagulants » (1 étude versus fondaparinux, 1 étude versus warfarine et 4 études versus HNF). La population concernée était constituée de 7 658 patients non chirurgicaux présentant un risque de survenue d'événement thromboembolique veineux (EDEV).

Les différents critères de jugements étaient : EDEV majeurs (TVP proximales asymptomatiques, TVP ou EP symptomatiques, décès reliés à un EDEV), EDEV symptomatiques incluant les décès reliés à un EDEV, TVP symptomatiques, EP fatales ou non fatales, EP fatales, EDEV symptomatiques et décès toutes causes, décès toutes causes, décès reliés à un EDEV, décès non reliés à un EDEV et TVP proximales asymptomatiques.

Aucun ajustement du risque alpha n'a été appliqué pour les comparaisons multiples. Le bénéfice clinique net a été estimé à partir d'un critère combiné associant les EDEV symptomatiques, les décès toutes causes et les hémorragies majeures.

Résultats d'efficacité de la nadroparine versus placebo/absence de traitement

L'utilisation de la nadroparine a été associée à une incidence plus faible de survenue d'événements thromboemboliques veineux majeurs en comparaison au placebo/absence de traitement (RR=0,48 ; IC95% [0,24 ; 0,97] ; $I^2=0\%$).

Aucune différence statistique n'a été observée entre la nadroparine et le placebo sur les autres critères évalués.

Aucune différence n'a été mise en évidence sur le bénéfice clinique net entre les deux groupes de traitement (RR=0,97 ; IC95% [0,80 ; 1,17], $I^2=0\%$).

Résultats d'efficacité de la nadroparine versus traitements actifs

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la nadroparine et les autres anticoagulants sur les différents critères évalués.

Aucune différence n'a été mise en évidence sur le bénéfice clinique net entre les deux groupes de traitement (RR=0,96 ; IC95% [0,55 ; 1,69] ; $I^2=47\%$).

Les conclusions de cette méta-analyse doivent être interprétées avec précaution au regard des limites méthodologiques :

- Inclusion d'études ayant porté sur des populations non concernées par l'extension d'indication (patients cancéreux ambulatoires, patients non chirurgicaux alités pour traumatisme des membres inférieurs,...) ;
- Utilisation dans la plupart des études de posologies non adaptées selon l'âge et le poids du patient comme recommandées par l'AMM (5 études ont utilisé une faible dose de 2 850 UI anti-Xa de nadroparine sans notion de personnes âgées) ;
- Hétérogénéité sur la méthodologie des études (risques sous-jacents d'EDEV, durées de traitement, doses utilisées de nadroparine ou des comparateurs, méthodes de dépistage des EDEV, définitions des hémorragies,...).

07.2 Tolérance

7.2.1 Données issues des études cliniques

► Étude d'Aquino et al. (1990)

Cette étude, descriptive, randomisée, ouverte, monocentrique (France), avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance d'une prophylaxie par nadroparine à celle par HNF dans la prévention des maladies thromboemboliques chez des patients âgés et hospitalisés dans un service de gériatrie. Les patients inclus étaient des patients âgés de plus de 70 ans, pesant plus de 45 kg et présentant des facteurs de risques thromboemboliques supplémentaires (tels que obésité, insuffisance veineuse, antécédents de troubles thromboemboliques, cancer, arythmie, troubles limitant la mobilité).

Le critère de jugement principal était l'incidence des réactions indésirables majeures (hémorragies majeures¹⁴ ou chute de l'hémoglobine > 2 g/l par rapport à l'inclusion, et développement d'une thrombocytopénie) et mineures (hématomes au site d'injection).

Un total de 99 patients a été randomisé pour recevoir soit 0,3 ml de nadroparine (2 850 UI anti-Xa) administrée une fois par jour par voie SC (n=49) soit 0,2 ml ou 0,3 ml d'héparine calcique selon le poids (7 500 UI pour les patients > 60 kg ou 5 000 UI pour les patients < 60 kg) administrée deux fois par jour par voie SC (n=50), pendant une période de 10 jours.

Résultats

L'âge moyen des patients était de 84,2 ans et le poids de 57,5 kg. La majorité des patients étaient des femmes (85%), avec une proportion d'hommes deux fois plus élevée dans le groupe nadroparine (20% contre 10% dans le groupe HNF). Les facteurs de risque thromboembolique supplémentaires à l'inclusion étaient : mobilité réduite (90% dans le groupe nadroparine contre 86% dans le groupe HNF), insuffisance veineuse (38% contre 34%), insuffisance cardiaque congestive (24% contre 22%), obésité (22% contre 12%), antécédent de MTEV (16% contre 10%), arythmie cardiaque (8% contre 16%) et cancer (14% contre 6%).

Deux hémorragies majeures ont été rapportées dans le groupe HNF (4%) et aucune dans le groupe nadroparine ; il s'agit d'un méléna qui a entraîné l'arrêt précoce du traitement et d'une hémorragie occulte qui a évolué en méléna avec hémorragie gastrique.

Aucun hématome n'a été observé au site d'injection.

Trois décès ont été rapportés : 1 dans le groupe nadroparine (insuffisance cardiaque aigüe) et 2 dans le groupe HNF (choc septique, inhalation de nourriture et maladie liée à la pneumonie) ; aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

► Étude de Fraisse et al.

Parmi les 221 patients français traités, 95 (43%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) :

- EI totaux : 50 patients sous nadroparine (46%) contre 45 patients sous placebo (40%) ;
- EI graves : 27 patients (25%) contre 22 patients (19,5%) ;
- EI ayant entraîné un arrêt prématuré du traitement : 13 patients (12%) contre 10 patients (9%) ;
- Décès : 8 patients dans chaque groupe (7%).

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été des hémorragies (30% dans le groupe nadroparine contre 23% dans le groupe placebo), dont 6 hémorragies majeures dans le groupe nadroparine et 3 dans le groupe placebo, et des thrombocytopénies (12% contre 9%).

Les EI graves ont été considérés comme liés au traitement chez 21% des patients du groupe nadroparine (5 hémorragies, 1 thrombocytopénie et 1 pneumonie) et chez 11% des patients du groupe placebo (2 hémorragies et 1 thrombocytopénie).

Une thrombocytopénie¹⁵ a été observée chez 6 patients du groupe nadroparine (9,3% ; dont 3 jugés graves) et 7 patients du groupe placebo (6,2% ; dont 2 jugés graves).

¹⁴ Une hémorragie majeure était définie comme une hémorragie intracrânienne, rétro-péritonéale ou extériorisée.

¹⁵ Numération plaquettaire < 100 000/mm³ ou diminution ≥ 50% par rapport à leur valeur initiale.

► Étude de Mahé et al.

Parmi les 2 474 patients inclus dans l'analyse intermédiaire, 68 patients du groupe nadroparine (5,5%) et 49 patients du groupe placebo (3,9%) ont rapporté au moins un EI. Ces EI ont conduit à l'arrêt prématuré du traitement chez respectivement 3,3% (n=40) et 1,9% (n=23) des patients.

Des événements hémorragiques sont survenus chez 2,8% des patients sous nadroparine (n=34) et 2,0% des patients sous placebo (n=25). Les autres EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe nadroparine ont été : symptômes digestifs (n=6), éruption (n=4) et événements cardiovasculaires (n=3). Une thrombocytopénie est survenue chez 4 patients sous nadroparine et 1 patient sous placebo.

► Méta-analyse d'Agno et al.

L'utilisation de la nadroparine a été associée à un taux d'hémorragie majeure plus élevé en comparaison au placebo ou à l'absence de traitement (RR=1,51 ; IC95% [0,40 ; 5,79] ; I²=25%).

Aucune différence n'a été observée sur l'incidence d'hémorragie majeure entre la nadroparine et le groupe « autres prophylaxies pharmacologiques » (RR=0,60 ; IC95% [0,24 ; 1,50], I²=0%).

Ces conclusions doivent être interprétées avec précaution compte tenu des limites méthodologiques de la méta-analyse (cf.07.1 Efficacité), notamment de l'utilisation d'une posologie plus faible que celle recommandée dans la moitié des études.

7.2.2 Données internationales de pharmacovigilance

La nadroparine est autorisée en France depuis 1985 et est actuellement approuvée dans 99 pays pour le traitement curatif et préventif des événements thromboemboliques, la prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse et le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë.

Le dernier PSUR disponible, couvrant la période du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2015, a déjà été pris en compte par la Commission dans son dernier avis de renouvellement d'inscription (avis du 22 juin 2016).

Pour rappel, au cours de cette période, deux signaux de tolérance ont été suivis et clôturés :

- réactions cutanées sévères, incluant l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique,
- problème de qualité du produit/manque d'efficacité/médicament inefficace.

Ces signaux ont été classés comme risques potentiels importants.

Les risques importants identifiés sont la thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) et l'anesthésie neuraxiale.

Certains événements indésirables ont fait l'objet d'une évaluation, à savoir les effets indésirables liés à des réactions hépatiques graves, à un trouble hémolytique et à une hémorragie surrénalienne, les cas pendant la grossesse ou l'allaitement ou impliquant la population pédiatrique, et les surdosages/erreurs médicamenteuses. Ces analyses n'ont pas conduit à modifier le RCP.

7.2.3 Données issues du RCP

Effets indésirables

« Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : manifestations hémorragiques pouvant toucher différents sites, qui surviennent essentiellement en présence :

- De facteurs de risques associés : lésions organiques susceptibles de saigner, certaines associations médicamenteuses, âge, insuffisance rénale, faible poids.
- De non-respect des modalités thérapeutiques, notamment durée de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids.

Rare :

- Hématomes intrarachidiens qui peuvent survenir lors de l'administration d'héparine de bas poids moléculaire au cours d'une rachianesthésie, d'une analgésie ou d'une anesthésie péridurale.
- Thrombopénies. Elles sont de deux types :
 - o Les plus fréquentes, de type I, sont habituellement modérées (> 100 000/mm³) précoces (avant le 5^{ème} jour) et ne nécessitant pas l'arrêt du traitement,
 - o Rarement des thrombopénies immuno-allergiques graves de type II (TIH) parfois compliquées de thromboses artérielles ou veineuses. Leur prévalence est encore mal évaluée.
- Thrombocytose (élévation asymptomatique et réversible des plaquettes).

Très rare : hyperéosinophilie, isolée ou associée à des effets cutanés, réversible à l'arrêt du traitement.

Affections du système immunitaire

Très rare : réactions d'hypersensibilité immédiate (incluant des réactions cutanées, des angio-œdème, des bronchospasmes voire des chocs de type anaphylactique) qui sont susceptibles, dans certains cas, de conduire à l'arrêt du traitement.

Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée : maux de tête, migraine.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare : hyperkaliémie réversible due au freinage de la sécrétion d'aldostérone par l'héparine, particulièrement chez les patients à risque.

Affections hépatobiliaires

Fréquent : augmentation des transaminases généralement transitoire

Affections des organes de reproduction et du sein

Très rare : Priapisme

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : Rash, urticaire, érythème, prurit

Très rare : Nécrose cutanée, le plus souvent au point d'injection.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Le risque d'ostéoporose ne peut être exclu, comme avec les héparines non fractionnées, lors de traitement prolongé.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : hématomes au point d'injection

Ils sont majorés par le non-respect de la technique d'injection ou l'utilisation d'un matériel d'injection inadéquat.

Dans certains cas, l'apparition de nodules fermes traduisant un processus inflammatoire et non liée à un enkystement de l'héparine peut être observée. Ces nodules disparaissent généralement en quelques jours et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement.

Fréquent : réactions au point d'injection (incluant inflammation, prurit, érythème).

Plus rarement, des réactions de type IV ou hypersensibilité retardée, se présentant comme un eczéma de contact ont également été rapportées.

Rare: calcinose au point d'injection

La calcinose est plus fréquente chez les patients présentant un produit phosphocalcique anormal, tels que dans certains cas d'insuffisance rénale chronique.

Très rare: nécrose cutanée au point d'injection

Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux. La suspension du traitement doit être immédiate. »

07.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de FRAXIPARINE (nadroparine) dans le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse du patient immobilisé pour une affection médicale aiguë repose principalement sur 3 études cliniques et une méta-analyse issues d'une revue de la littérature : deux études comparatives versus placebo (Fraisie et al.⁹ et Mahé et al.¹⁰), une étude de tolérance comparative versus HNF (Aquino et al.¹¹) et une méta-analyse comparative versus placebo et versus traitement actif (Ageno et al.¹²).

Efficacité

Les deux études cliniques, randomisées, en double aveugle, multicentriques, comparatives versus placebo, avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité thromboprophylactique de la nadroparine chez des patients hospitalisés sous ventilation mécanique pour BPCO décompensée aiguë (Fraisie et al.) ou chez des patients hospitalisés et immobilisés pour une affection médicale aiguë (Mahé et al.).

Dans la première étude, 223 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par nadroparine ajusté en fonction du poids (3 800 UI anti-Xa chez les patients pesant entre 45 et 70 kg ou 5 700 UI anti-Xa pour les plus de 70 kg) ou un placebo, administrés en sous-cutané une fois par jour jusqu'au sevrage de la ventilation mécanique ou jusqu'à un maximum de 21 jours.

Cette étude a montré, après une durée moyenne de traitement de 11 jours, une incidence significativement plus faible des TVP (critères de jugement principal) dans le groupe nadroparine que dans le groupe placebo : 15,5% contre 28,2%, soit une différence absolue de 12,7% (p=0,045).

Les limites de cette étude sont principalement liées au comparateur utilisé (placebo), au nombre non négligeable de patients n'ayant eu aucune évaluation de l'efficacité par veinographie (23,5%) et à l'absence de données pertinentes sur la prévention des embolies pulmonaires (critères secondaires exploratoires).

Dans la seconde étude (analyse intermédiaire), un total de 2 474 patients a été randomisé pour recevoir 2 850 UI anti-Xa de nadroparine ou un placebo, administré une fois par jour par voie sous-cutanée pendant 21 jours ou pendant la durée de l'hospitalisation si elle était inférieure.

Cette étude n'a montré aucune différence statistiquement significative sur la mortalité globale au 21^{ème} jour après l'instauration du traitement (critère de jugement principal) entre la nadroparine et le placebo : 10,1% contre 10,3% (RR=0,02 ; IC95% [-0,27 ; 0,25] ; NS).

Les limites de cette étude sont liées au comparateur (placebo), à la posologie de nadroparine plus faible que celle recommandée (correspond à la posologie utilisée chez les personnes âgées), et à son caractère non concluant.

La méta-analyse d'Ageno et al., ayant inclus 10 études randomisées, avait pour objectif de comparer l'efficacité thromboprophylactique de la nadroparine versus placebo/absence de traitement (4 études) ou versus un groupe « autres anticoagulants » (6 études) chez 7 658 patients non chirurgicaux présentant un risque de survenue d'événement thromboembolique veineux (ETEV). Les résultats de cette méta-analyse sont à prendre avec précaution et ne seront pas détaillés dans ce chapitre compte tenu des nombreuses limites méthodologiques, principalement liées à la mise en commun de données provenant d'études basées sur des méthodes et des populations de patients très différentes (inclusion des populations non concernées par l'extension d'indication), et à l'utilisation d'une posologie de nadroparine plus faible que celle recommandée.

Tolérance

L'étude d'Aquino et al., descriptive, randomisée, ouverte, monocentrique, avait pour objectif d'évaluer la tolérance d'une prophylaxie par nadroparine (0,3 ml une fois par jour en SC pendant 10 jours) à celle par héparine calcique (0,2 ml ou 0,3 ml deux fois par jour en SC selon le poids pendant 10 jours) chez 99 patients âgés hospitalisés. Les patients inclus étaient des patients âgés de plus de 70 ans, pesant plus de 45 kg, et présentant des facteurs de risques thromboemboliques

supplémentaires (tels que obésité, insuffisance veineuse, antécédents de troubles thromboemboliques, cancer, arythmie, troubles limitant la mobilité).

Au cours de cette étude, deux hémorragies majeures ont été rapportées sous héparine calcique (4%) et aucune sous nadroparine. Aucun hématome n'a été observé au site d'injection.

Les limites de cette étude sont principalement liées à son caractère descriptif, au faible nombre de patients et au faible nombre d'événements survenus.

Le profil de tolérance observé dans les études bibliographiques est similaire à celui déjà connu de la nadroparine, notamment marqué par des hémorragies et des thrombocytopenies.

Discussion

L'efficacité de FRAXIPARINE a été démontrée sur la prévention des TVP en comparaison au placebo dans une sous-population de l'AMM, correspondant à des patients de réanimation, immobilisés et sous ventilation mécanique pour décompensation aiguë d'une BPCO. A noter que l'efficacité de l'énoxaparine, de la daltéparine et du fondaparinux 2,5 mg, qui sont des comparateurs cliniquement pertinents, a été démontrée sur un critère combiné de morbi-mortalité dans la population large de l'AMM (patients immobilisés pour une affection médicale aiguë, telle qu'insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales).

Comme pour l'énoxaparine, la daltéparine et le fondaparinux 2,5 mg, les données disponibles pour la nadroparine n'ont pas démontré d'impact sur la mortalité toutes causes en comparaison au placebo.

De plus, l'impact de FRAXIPARINE sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins n'est à ce jour pas démontré.

La Commission regrette qu'aucune étude de comparaison directe de FRAXIPARINE versus les deux autres HBPM, les HNF ou le fondaparinux n'ait été réalisée pour estimer la valeur ajoutée en termes d'efficacité ou de tolérance de FRAXIPARINE par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents, dans un contexte où ces comparaisons étaient réalisables.

En conséquence, FRAXIPARINE n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié, déjà couvert par les alternatives.

07.4 Programme d'études

Aucune étude n'est en cours ou à venir.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{2,3,4,6}

Thromboprophylaxie chez les patients immobilisés pour une affection médicale aiguë et jugés à haut risque de complications thromboemboliques

L'objectif de la prévention de la MTEV est d'éviter la survenue d'une embolie pulmonaire et les complications qui lui sont associées, tout en contrôlant la survenue d'hémorragies.

Chez les patients immobilisés ayant une affection médicale aiguë et jugé à haut risque thromboembolique, la prescription de mesures thromboprophylactiques est systématique.

La thromboprophylaxie peut faire appel à des médicaments (HBPM, HNF ou fondaparinux) et/ou à des moyens mécaniques (contention élastique, compression pneumatique intermittente).

La survenue d'une hémorragie grave pouvant être fatale est le principal risque associé à la prise de ces médicaments. Les facteurs accroissant le risque hémorragique sont un âge avancé, un faible poids corporel et un surdosage par accumulation suite à un défaut d'élimination de l'anticoagulant. L'insuffisance rénale est notamment associée à la fois à une augmentation du risque d'événement thromboembolique veineux et du risque hémorragique.

En cas de risque hémorragique supérieur au bénéfice attendu par la thromboprophylaxie médicamenteuse ou de contre-indication aux antithrombotiques, les mesures mécaniques seules sont recommandées.

En cas de risque thromboembolique supérieur au risque hémorragique, une thromboprophylaxie médicamenteuse doit être envisagée en 1^{ère} intention en association avec les mesures mécaniques, jusqu'à la déambulation active du patient : HBPM (LOVENOX, FRAGMINE et INNOHEP), HNF (CALCIPARINE) ou fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) en l'absence de risque hémorragique important (faible poids, insuffisance rénale modérée à sévère ou patients très âgés).

Le choix de l'antithrombotique doit notamment prendre en compte la fonction rénale du patient. Les HNF sont le traitement de référence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère à terminale (CICr < 30 ml/min).

Selon les recommandations françaises de 2009, les HBPM et le fondaparinux sont préférés à l'HNF, compte tenu d'une plus grande commodité d'emploi, d'une réduction du risque hémorragique (HBPM), d'une réduction du risque de thrombopénie induite par l'héparine (sous HBPM et surtout sous fondaparinux) et de l'absence de risque hémorragique sous fondaparinux comparé au placebo dans ce contexte médical. La durée de prescription recommandée est de 7 à 14 jours.

Selon les recommandations de l'ACCP de 2012, chez les patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë dont le risque thrombotique est augmenté, il est suggéré de ne pas poursuivre la thromboprophylaxie au-delà de la période d'immobilisation ou d'hospitalisation. En cas de risque hémorragique important chez ces patients, l'ACCP préconise une thromboprophylaxie par compression élastique ou par compression pneumatique intermittente et d'initier la thromboprophylaxie médicamenteuse dès que le risque hémorragique diminue.

Place de FRAXIPARINE dans la stratégie thérapeutique

FRAXIPARINE est un traitement de 1^{ère} intention dans la prophylaxie des troubles thromboemboliques veineux chez les patients immobilisés pour affection médicale aiguë et à risque thromboembolique veineux augmenté, au même titre que les deux autres HBPM, les HNF et le fondaparinux.

La Commission souligne que l'efficacité de FRAXIPARINE a été démontrée en termes de prévention des TVP uniquement chez des patients de réanimation, immobilisés et sous ventilation mécanique pour décompensation aiguë d'une BPCO. Les données disponibles n'ont pas démontré d'impact de FRAXIPARINE sur la mortalité toutes causes en comparaison au placebo.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► La maladie thromboembolique veineuse est une maladie grave pouvant engager le pronostic vital du patient (embolie pulmonaire fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).

► FRAXIPARINE entre dans le cadre d'un traitement préventif des événements thromboemboliques veineux.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est faible en raison de la démonstration d'une efficacité par rapport au placebo sur la prévention des TVP uniquement dans une sous-population de l'AMM (correspondant à des patients de réanimation, immobilisés et sous ventilation mécanique pour

décompensation aiguë d'une BPCO), contrairement aux comparateurs cliniquement pertinents (enoxaparine, daltéparine et fondaparinux 2,5 mg) qui ont démontré une efficacité sur la prévention des TVP dans l'indication de leur AMM. De plus, l'impact de FRAXIPARINE sur la mortalité n'a pas pu être démontré par rapport au placebo.

► Il existe des alternatives médicamenteuses par voie injectable, représentées par les deux autres HBPM (enoxaparine et daltéparine), les HNF et le fondaparinux.

► FRAXIPARINE est un traitement de 1^{ère} intention dans la prophylaxie des troubles thromboemboliques veineux chez les patients immobilisés pour affection médicale aiguë et à risque thromboembolique veineux augmenté, au même titre que les deux autres HBPM, les HNF et le fondaparinux.

► Intérêt pour la santé publique

Compte tenu de :

- la gravité et des complications de la maladie thromboembolique veineuse,
 - sa fréquence chez les patients immobilisés pour une affection médicale aiguë et à risque thromboembolique veineux augmenté,
 - du besoin médical à disposer en prophylaxie des troubles thromboemboliques veineux de traitements efficaces et bien tolérés sur le plan hémorragique, en particulier chez les sujets à risque, et qui soient dénués du risque de thrombopénie à l'héparine,
 - l'absence de réponse de FRAXIPARINE au besoin médical, faute de données comparatives par rapport aux deux autres HBPM disponibles, aux HNF ou au fondaparinux,
 - l'impact démontré de FRAXIPARINE sur la prévention des TVP par rapport au placebo, uniquement dans une sous population de l'AMM,
 - l'impact non démontré de FRAXIPARINE sur la mortalité globale par rapport au placebo,
 - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie et l'organisation des soins,
- FRAXIPARINE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FRAXIPARINE est faible dans la prophylaxie des troubles thromboemboliques notamment chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë et dont la mobilité est réduite, à risque thromboembolique veineux augmenté.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la faiblesse des preuves cliniques de FRAXIPARINE dans l'indication de l'AMM avec :
 - la démonstration de l'efficacité de FRAXIPARINE par rapport au placebo sur la prévention des TVP chez des patients hospitalisés et sous ventilation mécanique pour BPCO décompensée aiguë (sous-population de l'AMM),
 - l'absence de démonstration d'une différence statistiquement significative sur la mortalité par rapport au placebo,
- l'absence de données d'efficacité comparatives par rapport aux deux autres HBPM, aux HNF ou au fondaparinux, alors que les comparaisons étaient réalisables,
- le profil de tolérance similaire de FRAXIPARINE à celui des deux autres HBPM,

La Commission considère que FRAXIPARINE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie prophylactique actuelle des troubles thromboemboliques chez les patients immobilisés pour affection médicale aiguë et à risque thromboembolique veineux augmenté, qui comprend les comparateurs pertinents (cf. 06 Comparateurs cliniquement pertinents).

09.3 Population cible

La population cible de FRAXIPARINE correspond aux patients jugés à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, immobilisés pour une affection médicale aiguë relevant d'un

traitement prophylactique, telle que insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères et/ou maladies rhumatismales.

Aucune donnée épidémiologique française récente sur les situations d'affections médicales aiguës nécessitant une immobilisation et à risques thromboemboliques veineux augmentés n'a été retrouvée. Compte tenu des limites des bases de données de l'Assurance Maladie :

- du PMSI qui ne permet pas d'identifier de façon fiable et exhaustive les séjours hospitaliers pour affections médicales aiguës nécessitant une thromboprophylaxie,
- du DCIRs qui ne contient pas les diagnostics de ces affections dans le cadre d'une prise en charge en ville,

et en l'absence d'une autre source de données récente ad hoc, la population cible de FRAXIPARINE ne peut être actualisée.

La population cible des comparateurs évalués en 2005 dans cette indication¹⁶ avait été estimée à 230 000 patients pris en charge à l'hôpital, et à 180 000 - 230 000 patients pris en charge en médecine de ville, sur la base de données du PMSI (année 2003) et du panel THALES (données 1998-1999). Pour rappel, ces données tendaient à surestimer la population cible dans la mesure où :

- aucune donnée ne permettait d'apprécier le recouvrement de ces deux populations de patients (ville et hôpital).
- selon le libellé d'indication, la thromboprophylaxie était réservée aux patients jugés à haut risque d'événements thromboemboliques veineux ; or aucune donnée épidémiologique ne permettait d'estimer la proportion de ces patients dans la population suscitée.

Conclusion,

La population cible de FRAXIPARINE peut être estimée à environ 230 000 patients pris en charge à l'hôpital, et à 180 000 - 230 000 patients pris en charge en médecine de ville.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « prophylaxie des troubles thromboemboliques notamment chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë (telle que insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales) et dont la mobilité est réduite, à risque thromboembolique veineux augmenté ».

► Taux de remboursement proposé : 15 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Pour la spécialité FRAXIPARINE 3 800 UI AXa/0,4 mL, la Commission souligne que la mise à disposition d'un conditionnement en boîte de 2 ou 6 seringues est souhaitable pour une utilisation en ville dans l'extension d'indication revendiquée, qui peut relever d'un traitement ambulatoire inférieur à 10 jours notamment en cas de relais d'un traitement débuté pendant une hospitalisation.

¹⁶ Avis de la Commission de la Transparence du 6 juillet 2005 relatif à la demande d'extension d'indication de FRAGMINE et du 21 septembre 2005 relatif à la demande d'extension d'indication de ARIXTRA 2,5 mg.