

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

FRAXIPARINE (nadroparine calcique), antithrombotique



Intérêt clinique faible dans la prophylaxie des troubles thromboemboliques chez les patients immobilisés pour affection médicale aiguë, mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique

L'essentiel

- FRAXIPARINE a désormais l'AMM dans la 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.
- Son impact sur la prévention des thromboses veineuses profondes (TVP) a été démontré par rapport au placebo uniquement dans une sous-population de l'AMM : patients de réanimation, immobilisés et sous ventilation mécanique pour décompensation aiguë d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).
- Un impact sur la mortalité globale n'a pas été démontré par rapport au placebo.
- Aucune donnée d'efficacité comparative par rapport aux autres héparines de bas poids moléculaire (HBPM), aux héparines non fractionnées (HNF) ou au fondaparinux n'était disponible alors que ces comparaisons étaient réalisables.
- Son profil de tolérance est similaire à celui des deux autres HBPM.

Indications préexistantes*

FRAXIPARINE a déjà l'AMM en prophylaxie des troubles thromboemboliques, notamment dans la maladie thromboembolique 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, 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.

Stratégie thérapeutique

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

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

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).

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 et de l'absence de risque hémorragique sous fondaparinux comparé au placebo dans ce contexte médical. 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, une thromboprophylaxie par compression élastique ou par compression pneumatique intermittente est préconisée et la thromboprophylaxie médicamenteuse est instaurée dès que le risque hémorragique diminue.

■ **Place du médicament 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.

Données cliniques

- L'évaluation de la nadroparine dans le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse du patient immobilisé pour une affection médicale aiguë repose principalement sur deux études comparatives versus placebo et une étude de tolérance comparative versus HNF.
- Les deux études, randomisées, en double aveugle, versus placebo, avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité thromboprophylactique de la nadroparine en sous-cutanée chez des patients hospitalisés sous ventilation mécanique pour BPCO décompensée aiguë ou chez des patients hospitalisés et immobilisés pour une affection médicale aiguë. La première étude (n=223 patients) a montré, après une durée moyenne de 11 jours de traitement, une incidence significativement plus faible des TVP dans le groupe nadroparine que dans le groupe placebo : 15,5% contre 28,2% (p=0,045). Aucune donnée pertinente sur la prévention des embolies pulmonaires n'était disponible (critère secondaire exploratoire). Dans la seconde étude (n=2 474 patients), aucune différence significative n'a été démontrée sur la mortalité globale au 21^e jour après l'instauration du traitement entre la nadroparine et le placebo : 10,1% contre 10,3% (RR=0,02 ; IC95% [-0,27 ; 0,25] ; NS).
- L'efficacité de la nadroparine 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. 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.
- L'étude descriptive de tolérance, randomisée, ouverte, monocentrique, avait pour objectif de comparer la tolérance d'une prophylaxie par nadroparine à celle par héparine calcique pendant 10 jours chez 99 patients âgés de plus de 70 ans, hospitalisés et présentant des facteurs de risques thromboemboliques supplémentaires. Deux hémorragies majeures ont été rapportées sous héparine calcique (4%) et aucune sous nadroparine. Aucun hématome n'a été observé au site d'injection.
- Le profil de tolérance observé dans les études a été similaire à celui déjà connu de la nadroparine, notamment marqué par des hémorragies et des thrombocytopénies.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par FRAXIPARINE est faible.
- FRAXIPARINE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie prophylactique.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 23 janvier 2019 (CT-16700)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »