

AVIS DE LA COMMISSION

24 avril 2002

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de trois ans
par arrêté du 17 mars 1999 (J.O. du 26 mars 1999)

**FRAGMINE 2500 UI Anti - Xa/0,2 ml, solution injectable (S.C. et I.V.) en seringue
préremplie**
Boîtes de 2 et de 6

**FRAGMINE 5000 UI Anti - Xa/0,2 ml , solution injectable (S.C. et I.V.) en seringue
préremplie**
Boîtes de 2 et de 6

Laboratoire PHARMACIA S.A.S

Daltéparine sodique

Liste I

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux
assurés sociaux

Date d'AMM : 04 décembre 1987

Modifiée les 6 février 1995, 3 février 1997, 23 avril 1998, 20 juillet 1999, 18 mai 2000 et le
25 mars 2002 (schéma commun des Héparines de Bas Poids Moléculaire)

1 -CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

daltéparine sodique

1.2 Indications thérapeutiques

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

Ses indications sont les suivantes :

- traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé ainsi qu'en chirurgie oncologique ;
- prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse (séance en général d'une durée ≤ 4 heures).

1.3 Posologies

VOIE SOUS-CUTANEE (en dehors de l'indication en hémodialyse).

Cette présentation est adaptée à l'adulte.

Ne pas injecter par voie I.M.

1 ml de FRAGMINE 2 500 U.I anti-Xa./0,2 ml correspond environ à 12 500 U.I. anti-Xa de daltéparine sodique.

1 ml de FRAGMINE 5 000 U.I.anti-Xa/0,2 ml correspond environ à 25 000 U.I. anti-Xa de daltéparine sodique.

Les seringues pré-remplies à 2 500 U.I. et 5 000 U.I. anti-Xa de daltéparine se présentent sous un volume identique (0,2 ml).

- Recommandation générale

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) (cf.Rubrique Mises en garde et précautions d'emploi du RCP).

Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie

Ces recommandations s'appliquent en règle générale aux interventions chirurgicales effectuées sous anesthésie générale.

Pour les techniques de rachianesthésie et d'anesthésie péridurale, l'intérêt de l'injection préopératoire doit être évalué en raison du risque théorique accru d'hématome intra-rachidien (cf. Rubrique Précautions d'emploi du RCP).

* **Fréquence d'administration :**

1 injection par jour.

* **Dose administrée**

Elle doit être fonction du niveau de risque individuel, lié au patient et au type de chirurgie.

- Situation à risque thrombogène modéré :

Dans le cas d'une chirurgie à risque thrombogène modéré et lorsque les patients ne présentent pas de risque thrombo-embolique élevé, la prévention efficace de la maladie thrombo-embolique est obtenue par une injection quotidienne d'une dose de 2500 UI anti-Xa. Le schéma thérapeutique étudié comporte une première injection effectuée 2 heures avant l'intervention.

- Situation à risque thrombogène élevé :

- chirurgie de la hanche et du genou :

La posologie est de 5000 U.I. anti-Xa, à raison d'une injection quotidienne.

La première injection sera pratiquée :

- soit dans les 2 heures avant l'intervention dans le cas d'une moitié de dose (2 500 U.I. anti-Xa) ; la même dose sera renouvelée 12 heures plus tard,
- soit le soir précédant l'intervention dans le cas d'une dose totale (5 000 U.I. anti-Xa); la même dose sera renouvelée 24 heures plus tard.

- Autres situations :

Lorsque le risque thrombo-embolique lié au type de chirurgie (notamment cancérologique) et/ou au patient (notamment antécédents de maladie thrombo-embolique) paraît majoré, on peut envisager le recours à une posologie prophylactique identique à celle de l'orthopédie à risque élevé (hanche, genou).

En chirurgie oncologique, la daltéparine a établi son efficacité à la posologie de 5 000 U.I. anti-Xa par jour, selon le même schéma posologique qu'en chirurgie orthopédique de hanche.

*** Durée du traitement :**

le traitement par HBPM, accompagné des techniques habituelles de contention élastique des membres inférieurs, doit être maintenu jusqu'à déambulation active et complète du patient :

- en chirurgie générale, la durée du traitement par HBPM doit être inférieure à 10 jours, en dehors d'un risque thromboembolique veineux particulier lié au patient (cf. Rubrique 4.4 Précautions d'emploi, surveillance plaquettaire du RCP) ;
- l'intérêt d'un traitement prophylactique en chirurgie orthopédique de hanche, par une injection de daltéparine sodique à la dose de 5 000 U.I. anti-Xa/j durant 35 jours après l'intervention, a été établi ;
- si le risque thromboembolique veineux persiste au delà de la période de traitement recommandée, il est nécessaire d'envisager la poursuite de la prophylaxie, notamment par les anticoagulants oraux.

Toutefois, le bénéfice clinique d'un traitement à long terme par héparine de bas poids moléculaire ou par anti-vitamine K n'est pas évalué à l'heure actuelle.

Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle/hémodialyse

INJECTION PAR VOIE INTRAVASCULAIRE (dans la ligne artérielle du circuit de la dialyse). Chez les patients bénéficiant de séances d'hémodialyse itératives, la prévention de la coagulation dans le circuit d'épuration extra-rénale est obtenue en injectant une dose initiale de 5 000 UI Anti-Xa dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance. Cette dose, administrée en bolus intravasculaire unique, n'est adaptée que pour les séances de dialyse de 4 heures ou moins. Elle est susceptible d'être modifiée ultérieurement, en raison, de l'importante variabilité intra et interindividuelle et de la durée de la séance. De plus, les posologies recommandées pour des séances > 4 heures sont :
dose initiale : injection directe de 30 à 35 U.I. anti-Xa/kg,
dose d'entretien : perfusion de 10 à 15 U.I anti-Xa/kg/h.

2 - RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la commission du 7 octobre 1998

FRAGMINE 2 500 UI , 5 000 UI (B/2 et B/6). Avis favorable au maintien de l'inscription.

3 - MÉDICAMENTS COMPARABLES

3.1 Classement ATC (2001) :

B	:	Sang et organes hématopoïétiques
01	:	Antithrombotiques
A	:	Antithrombotiques
B	:	Groupe de l'héparine
04	:	daltéparine

3.2 Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison

enoxaparine, 2 000 UI anti Xa/0,2 ml, 4 000 UI anti Xa/0,4 ml, 30 000 UI anti-Xa/3 ml - LOVENOX
nadroparine, 1 900 UI AXa/0,2 ml, 2 850 UI AXa/0,3 ml, 3 800 UI AXa/0,4 ml, 5 700 UI AXa/0,6 ml, 7600 UI AXa/0,8 ml , 9500 UI AXa/1 ml - FRAXIPARINE
révirapine, 1 432 UI anti-Xa/0,25ml, 3 436 UI anti-Xa/0,6ml - CLIVARINE
tinzaparine, 2 500 UI AXa/0,25 ml, 3 500 UI AXa/0,35 ml, 4 500 UI AXa/0,45 ml - INNOHEP

3.2.2 Evaluation concurrentielle

le premier en nombre de journées de traitement : enoxaparine, LOVENOX

le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
traitement préventif : révirapine, CLIVARINE

les derniers inscrits : traitement préventif :
INNOHEP 2 500 UI anti-Xa/0,25 ml (B/2 et B/6)
INNOHEP 3 500 UI anti-Xa/0,35 ml (B/2 et B/6)
INNOHEP 4 500 UI anti-Xa/0,45 ml (B/2 et B/6)

3.3 Médicaments à même visée thérapeutique

Anticoagulants ayant l'indication dans le traitement préventif des thromboses veineuses et/ou dans la prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse.

4 – REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Données de pharmacovigilance :

Les données de deux études nationales de pharmacovigilance ont été réalisées en 1999 et 2000 sur la survenue des effets indésirables hémorragiques graves sous héparines de bas poids moléculaire (HBPM). Ces accidents sont principalement des saignements et des thrombopénies liées à l'héparine.

Le délai moyen de survenue de l'effet indésirable est d'environ 13 jours.
La majorité des effets indésirables sont observés sous traitement curatif.
L'incidence des accidents hémorragiques sous HBPM utilisées à dose curative varie de 6,3 à 9,1 pour 100 000 patients traités pour une durée de traitement de 10 jours.
L'accident hémorragique contribue à l'évolution fatale dans 28% des cas.

Les accidents hémorragiques graves ont notamment été observés :

- chez le sujet âgé, notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge,
- en cas d'insuffisance rénale,
- en cas de poids inférieur à 40 Kg,
- en cas de traitement prolongé au-delà de la durée moyenne préconisée de 10 jours,
- en cas de non-respect des modalités thérapeutiques conseillées (notamment durées de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids pour les traitements curatifs),
- en cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique (Acide acétylsalicylique aux doses antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires, A.I.N.S, Dextran 40, Anticoagulants oraux...).

Thrombopénie induite par héparine (ou TIH) :

Il existe un risque de thrombopénie grave, parfois thrombosante, induite par l'héparine (héparine non fractionnée et moins fréquemment héparines de bas poids moléculaire), d'origine immunologique, dite de type II.

Ces données ont conduit à une révision des AMM des HBPM (élaboration d'un schéma commun) avec une modification des rubriques : contre-indications, mises en garde et précautions particulières d'emploi, surveillance biologique, interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions, Effets indésirables, surdosage.

5 – DONNEES CONSTATEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Entre le 1^{er} novembre 1998 et le 28 février 1999, Le Régime d'Assurance Maladie des Professions Indépendantes (CANAM) et le Régime Agricole (MSA) ont réalisé deux enquêtes pluri-régionales dont l'objectif était d'évaluer l'adéquation des pratiques de prescription des HBPM aux indications thérapeutiques reconnues par l'autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Ces enquêtes ont inclus respectivement 1 194 patients pour la CANAM et 1 650 patients pour la MSA, en secteur ambulatoire et en hospitalisation de type moyen et long séjour. Elles ont permis d'aboutir aux conclusions suivantes :

1 - Les indications de l'AMM étaient respectées dans 52,6 % des cas dans l'étude CANAM, dans 60 % des cas dans l'étude MSA.

2 - L'adéquation à la durée de traitement préconisée par l'AMM (10 jours) n'est constatée que dans 25,7 % des cas dans l'étude CANAM (durée totale calculée à partir de la date de début du traitement) et 43 % dans l'étude MSA (durée calculée à partir de la date de la prescription étudiée).

La durée moyenne de traitement dépasse les 30 jours dans les deux études. 11 % des traitements sont déclarés « permanents » par le prescripteur (CANAM) ;

3 - Le respect du nombre d'injections recommandé par l'AMM est constaté dans 94,3 % des cas (étude CANAM).

4 - Les critères de surveillance du traitement recommandés par l'AMM ne sont respectés que dans 33 % des cas dans l'étude MSA, 47,5 % des cas dans l'étude CANAM. Si la numération des plaquettes est effectuée chez les 3/4 des patients, la périodicité de ce dosage n'est pas toujours respectée, en particulier pour les traitements les plus prolongés.

Une enquête de pratique a été réalisée un jour donné sur l'utilisation des HBPM chez le sujet âgé dans un établissement hospitalier de Long et Moyen séjour par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Paris-Hôpital Européen Georges Pompidou (entre décembre 2000 et janvier 2001). Cette enquête a mis en évidence :

- En traitement curatif par HBPM : une durée de traitement très supérieure aux recommandations pour 6 patients sur 7 (durée moyenne de traitement 47 jours)
- En traitement préventif par HBPM : une durée de traitement non conforme aux recommandations pour 41/47 patients (durée moyenne de traitement de 169 jours) et des indications non conformes aux recommandations pour 24/47 patients.

La mise en évidence du mésusage des HBPM conduit à insister sur le caractère impératif à respecter les schémas thérapeutiques recommandés (posologies et durées de traitement). Dans le cas contraire, des accidents hémorragiques peuvent s'observer, surtout chez les

sujets à risque (sujets âgés, insuffisants rénaux...).

Cf schéma commun des HBPM.

6 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1 Réévaluation du service médical rendu

Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est important.

6.2 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indications thérapeutiques et la posologie de l'AMM.

Taux de remboursement : 65%