

AVIS DE LA COMMISSION24 avril 2002

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de cinq ans
par renouvellement d'inscription à compter du 15 mai 2000
(avis au J.O. du 14 juillet 2000)

FRAGMINE 7 500 UI anti-Xa/0,75 ml, solution injectable (S.C. et I.V.) en seringue pré-remplie, boîtes de 10

FRAGMINE 10 000 UI anti-Xa/1 ml, solution injectable (S.C. et IV) en seringue pré-remplie, boîtes de 10

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de trois ans
par renouvellement d'inscription à compter du 7 septembre 1999
(avis au J.O. du 21 mai 2000)

FRAGMINE 7 500 UI anti-Xa/0,75 ml, solution injectable (S.C. et I.V.) en seringue pré-remplie, boîtes de 2

FRAGMINE 10 000 UI anti-Xa/1 ml, solution injectable (S.C. et I.V.) en seringue pré-remplie, boîtes de 2

Laboratoire PHARMACIA S.A.S

Daltéparine sodique
Liste I

Date d'AMM : 25 avril 1994

Modifiée les 3 février 1997, 29 avril 1998, 20 juillet 1999, 18 mai 2000, 14 juin 2000, 28 décembre 2001 et le 25 mars 2002 (schéma commun des Héparines de Bas Poids Moléculaire).

Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux conjointement aux spécialités :

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)

Réinscrites par arrêté du 17 mars 1999 (J.O. du 26 mars 1999)

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

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 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 ;
- 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 7 500 U.I. anti-Xa/0,75 ml correspond environ à 10 000 U.I. anti-Xa de daltéparine sodique.

1 ml de FRAGMINE 10 000 U.I. anti-Xa/1 ml correspond environ à 10 000 U.I. anti-Xa de daltéparine sodique

- 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 particulières d'emploi du RCP).

Traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP)

Toute suspicion de thrombose veineuse profonde doit être confirmée rapidement par des examens adaptés.

* *Fréquence d'administration :*
2 injections par jour espacées de 12 heures.

• *Dose administrée :*

La dose par injection est de 100 UI anti-Xa/kg.

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 supérieurs 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 (cf. rubrique Précautions d'emploi : surveillance plaquettaire du RCP). Le traitement anticoagulant oral doit donc être débuté le plus tôt possible.

Traitement curatif de l'angor instable/IDM sans onde Q

La daltéparine sodique est administrée en 2 injections sous-cutanées par jour (espacées de 12 heures), de 120 UI Anti-Xa/kg chacune, en association avec l'aspirine (posologies recommandées : 75 à 325 mg par voie orale, après une dose de charge minimale de 160 mg).

La durée recommandée de traitement est de 6 jours environ jusqu'à stabilisation clinique.

Si un traitement thrombolytique s'avère nécessaire, en l'absence de données cliniques sur l'administration conjointe de daltéparine et de thrombolytique, il est recommandé d'interrompre le traitement par daltéparine et de prendre en charge ce patient de façon habituelle.

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 U.I. 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 14 février 1996

FRAGMINE 10 000 UI , 7 500 UI (B/2 et B/6). FRAGMINE a fait la preuve de son efficacité et de sa bonne tolérance dans le traitement des thromboses veineuses constituées. Le nouveau dosage à 7 500 UI permet une meilleure adaptation de la posologie. La présentation sous forme de seringues graduées pré-remplies assure une meilleure

commodité d'emploi (correspondance kg/ml, pas de manipulation...). Proposition d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Avis de la commission du 07 octobre 1998

Extension d'indication : Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine. FRAGMINE présente une amélioration du service médical rendu modeste (niveau III) par rapport à l'HNF : meilleure sécurité d'emploi et simplification du protocole thérapeutique (modalités d'administration, surveillance biologique). Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics dans cette extension d'indication.

Avis de la commission du 22 septembre 1999

FRAGMINE 10 000 UI , 7 500 UI (B/2). Avis favorable au maintien de l'inscription.

Avis de la commission du 29 mars 2000

FRAGMINE 10 000 UI , 7 500 UI (B/10). Avis favorable au maintien de l'inscription.

3 - MÉDICAMENTS COMPARABLES

3.1 Classement ATC (2001) :

B	:	Sang et organes hématopoï étiques
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

daltéparine,	2 500 UI AXa/0,2 ml, 5 000 UI AXa/0,2 ml – FRAGMINE
enoxaparine, 2 000 UI anti-Xa/0,2 ml, 4 000 UI anti-Xa/0,4 ml, 6 000 UI anti-Xa/0,6 ml, 8 000 UI anti-Xa/0.8 ml, 10 000 UI anti-Xa/1 ml, 30 000 UI anti-Xa/3 ml – LOVENOX	
nadroparine,	11 400 UI AXa/0,6 ml, 15 200 UI AXa/0,8 ml, 19 000 UI AXa/1 ml - FRAXODI
nadroparine,	1 900 UI AXA/0,2 ml, 2 850 UI AXa/0,3 ml, 3 800 UI AXA/0,4 ml, 5700 UI AXa/0,6 ml, 7600 UI AXa/0,8 ml, 9 500 UI AXA/1 ml - FRAXIPARINE
révirapine,	1 432 UI anti-Xa/0,25ml, 3 436 UI anti-Xa/0,6ml, 5153 UI anti-Xa/0,9 ml - CLIVARINE
tinzaparine,	2 500 UI AXa/0,25 ml, 3 500 UI AXa/0,35 ml, 4 500 UI AXa/0,45 ml, 10 000 UI AXa/0,5 ml, 14 000 UI AXa/0,7 ml, 18 000 UI AXa/0,9 ml - INNOHEP

Remarque : Seuls LOVENOX et FRAXIPARINE ont l'indication 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.

3.2.2 Evaluation concurrentielle

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

le plus économique en coût de traitement médicamenteux :

Traitement curatif : tinzaparine, INNOHEP

le dernier inscrit :

Traitement curatif : révirapine, CLIVARINE 5153 UI / 0,9 ml

3.3 Médicaments à même visée thérapeutique

Anticoagulants ayant au moins une indication équivalente

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 ¾ 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 ou curatif.

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

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

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%