

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 janvier 2014

FRAGMINE 2500 U.I. (anti-Xa)/ 0,2 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/2 (CIP : 34009 330 109 6 6)

B/6 (CIP : 34009 335 301 2 9)

FRAGMINE 5000 U.I. (anti-Xa)/ 0,2 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/2 (CIP : 34009 330 107 3 7)

B/6 (CIP : 34009 335 298 1 9)

FRAGMINE 7500 U.I. (anti-Xa)/ 0,75 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/2 (CIP : 34009 337 306 1 1)

B/10 (CIP : 34009 342 129 7 0)

FRAGMINE 10000 U.I. (anti-Xa)/ 1 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/2 (CIP : 34009 337 308 4 0)

B/10 (CIP : 34009 342 130 5 2)

FRAGMINE 7500 U.I. (anti-Xa)/ 0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/10 (CIP34009 397 430 0 4)

FRAGMINE 12500 U.I. (anti-Xa)/ 0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/5 (CIP : 34009 397 432 3 3)

FRAGMINE 15000 U.I. (anti-Xa)/ 0,6 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/5 (CIP : 34009 397 434 6 2)

FRAGMINE 18000 U.I. (anti-Xa)/ 0,72 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/5 (CIP : 34009 397 435 2 3)

FRAGMINE 10000 U.I. (anti-Xa)/ 0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie

B/5 (CIP : 34009 492 501 9 6)

Laboratoire PFIZER

DCI

daltéparine sodique

Code ATC (2012)	B01AB04 (groupe de l'héparine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« FRAGMINE 2500 U.I. (anti-Xa)/ 0,2 ml : - Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique 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 ≤ à 4 heures). FRAGMINE 5000 U.I. (anti-Xa)/ 0,2 ml : -Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique 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 ≤ à 4 heures), -Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë : • une insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA •une insuffisance respiratoire aiguë •ou un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë, associé à au moins un facteur de risque thromboembolique veineux. FRAGMINE 7500 U.I. (anti-Xa)/ 0,75 ml et FRAGMINE 10000 U.I. (anti-Xa)/ 1ml : - Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse (séance en général d'une durée ≤ à 4 heures), - Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine, -Traitement curatif des thromboses profondes constituées. FRAGMINE 7500 U.I. (anti-Xa)/ 0.3ml, FRAGMINE 12500 U.I. (anti-Xa)/ 0.5ml, FRAGMINE 15000 U.I. (anti-Xa)/ 0.6ml, FRAGMINE 18000 U.I. (anti-Xa)/ 0.72ml et FRAGMINE 10000 U.I. (anti-Xa)/ 0.4ml : -Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences, chez les patients cancéreux.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédures nationales)	<u>04/12/1987</u> : FRAGMINE 2500 U.I. (anti-Xa)/0,2 ml FRAGMINE 5000 U.I. (anti-Xa)/0,2 ml <u>25/04/1994</u> : FRAGMINE 7500 U.I. (anti-Xa)/0,75 ml FRAGMINE 10000 U.I. (anti-Xa)/1 ml <u>20/01/2010</u> : FRAGMINE 7500 U.I. (anti-Xa)/0,3 ml FRAGMINE 12500 U.I. (anti-Xa)/0,5 ml FRAGMINE 15000 U.I. (anti-Xa)/0,6 ml FRAGMINE 18000 U.I. (anti-Xa)/0,72 ml FRAGMINE 10000 U.I. (anti-Xa)/0,4 ml
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AB Groupe de l'héparine B01AB04 daltéparine
----------------	--

02 CONTEXTE

Examen de la demande de réinscription des spécialités FRAGMINE, inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, pour une durée de 5 ans à compter du 19/12/2007 (avis publié au JO du 23/04/2009).

Dans son avis du 19/12/2007 les conclusions de la commission concernant les spécialités FRAGMINE 2500 U.I. (anti-Xa)/0,2 ml, FRAGMINE 5000 U.I. (anti-Xa)/0,2 ml, FRAGMINE 7500 U.I. (anti-Xa)/0,75 ml, FRAGMINE 10000 U.I. (anti-Xa)/1 ml ont été les suivantes :

- « Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'A.M.M. »
- « Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'A.M.M. »

Par ailleurs, les spécialités FRAGMINE 7500 U.I. (anti-Xa)/0,3 ml, FRAGMINE 12500 U.I. (anti-Xa)/0,5 ml, FRAGMINE 15000 U.I. (anti-Xa)/0,6 ml, FRAGMINE 18000 U.I. (anti-Xa)/0,72 ml et FRAGMINE 10000 U.I. (anti-Xa)/0,4 ml ont obtenu une AMM nationale en date du 20/01/2010 dans l'indication : « Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récives, chez les patients cancéreux. »

Dans son avis du 30/06/2010 les conclusions de la commission concernant les spécialités FRAGMINE 7500 U.I. (anti-Xa)/0,3 ml, FRAGMINE 12500 U.I. (anti-Xa)/0,5 ml, FRAGMINE 15000 U.I. (anti-Xa)/0,6 ml, FRAGMINE 18000 U.I. (anti-Xa)/0,72 ml et FRAGMINE 10000 U.I. (anti-Xa)/0,4 ml ont été les suivantes :

- « Le service médical rendu par FRAGMINE est important »,

- « FRAGMINE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux anticoagulants oraux dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et dans la prévention de ses récurrences chez les patients ayant un cancer évolutif. »,
- « Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences chez les patients cancéreux. »

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

FRAGMINE 2500 U.I. (anti-Xa)/ 0,2 ml :

« - Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique 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 ≤ à 4 heures). »

FRAGMINE 5000 U.I. (anti-Xa)/ 0,2 ml :

« -Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique 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 ≤ à 4 heures),
 -Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë :
 • une insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA
 •une insuffisance respiratoire aiguë
 •ou un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë, associé à au moins un facteur de risque thromboembolique veineux. »

FRAGMINE 7500 U.I. (anti-Xa)/ 0,75 ml et FRAGMINE 10000 U.I. (anti-Xa)/ 1ml :

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

FRAGMINE 7500 U.I. (anti-Xa)/ 0.3ml, FRAGMINE 12500 U.I. (anti-Xa)/ 0.5ml, FRAGMINE 15000 U.I. (anti-Xa)/ 0.6ml, FRAGMINE 18000 U.I. (anti-Xa)/ 0.72ml et FRAGMINE 10000 U.I. (anti-Xa)/ 0.4ml :

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 2 nouvelles études et 2 méta-analyses issues de la littérature qui ont évalué l'efficacité et la tolérance de la daltéparine sodique.

04.1 Efficacité

L'efficacité du traitement par daltéparine sodique sur la réduction des événements thromboemboliques, chez les patients atteints d'un cancer a été évaluée dans une étude clinique :

- L'étude FRAGEM¹ : Étude de phase IIb randomisée, contrôlée versus placebo dont l'objectif était d'évaluer sur 12 semaines l'efficacité et la tolérance de la daltéparine versus placebo chez des patients atteints d'un cancer du pancréas et traités par gemcitabine. La supériorité de la daltéparine versus placebo, en termes de réduction des événements thromboemboliques chez les patients cancéreux a été établie, néanmoins, le placebo n'est pas un comparateur pertinent étant donné que les spécialités appartenant à la classe des AVK peuvent également être prescrites dans cette indication. Par conséquent, les résultats de cette étude ne sont pas de nature à modifier le précédent avis de la commission dans cette indication².

L'efficacité du traitement par daltéparine sodique en prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie a été évaluée dans deux méta-analyses et une étude clinique :

- La méta-analyse de Kanaan et al.³ : Méta-analyse de 9 études cliniques randomisées ayant comparé l'efficacité du groupe héparines de bas poids moléculaire (HBPM : daltéparine, nadroparine, enoxaparine) ou fondaparinux versus groupe placebo et versus groupe héparines non fractionnées (HNF). La population concernée était constituée de 12391 patients hospitalisés présentant un risque de survenue d'événement thromboembolique. Aucune différence en termes de survenue de thrombose veineuse profonde (TVP), d'embolies pulmonaires et de décès n'est apparue entre le groupe HBPM ou fondaparinux et le groupe HNF. Le groupe HBPM ou fondaparinux est apparu supérieur au groupe placebo en termes d'incidence de survenue de TVP. Aucune différence en termes de survenue d'embolies pulmonaires et de décès n'est apparue entre le groupe HBPM ou fondaparinux et le groupe placebo.

Ces conclusions doivent être interprétées avec prudence compte tenu du faible nombre d'études incluses et de leurs insuffisances méthodologiques (différence entre les études sur les choix de critères diagnostiques d'événements thromboemboliques, critères diagnostiques de saignements...).

- L'étude PROTECT⁴ : Etude multicentrique, randomisée contrôlée versus HNF dont l'objectif était de démontrer la supériorité de la daltéparine versus HNF en termes de réduction de la survenue de TVP proximales. Aucune différence significative, n'a été observée entre la daltéparine et le groupe HNF.

- La Méta-analyse de régression de Dranitsaris et al.⁵ : Méta-analyse ayant permis la réalisation d'une comparaison indirecte entre la daltéparine et l'enoxaparine. Selon les auteurs, aucune différence en termes d'efficacité et de tolérance n'est apparue entre ces deux molécules. Compte tenu des biais liés à ce type d'approche, le niveau de preuve des résultats reste modeste. Ainsi,

¹ Maraveyas A et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. Eur J Cancer 2011;48:1283-92

² FRAGMINE : avis de la commission de la transparence du 30 juin 2010. Haute Autorité de Santé. Disponible en ligne : [URL] : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_968494/fragmine

³ Kanaan AO, Silva MA, Donovan JL, Roy T, Al-Homsi AS. Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients. Clin Ther 2007;29:2395-405.

⁴ PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. N Engl J Med. 2011;364:1305-14

⁵ Dranitsaris G, Jelincic V, Choe Y. Meta regression analysis to indirectly compare dalteparin to enoxaparin for the prevention of venous thromboembolic events following total hip replacement. Thromb J 2011;9:3.

ces résultats peuvent seulement être considérés à titre exploratoire et ne permettent pas de conclure.

04.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance dont le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 01/09/2008 au 31/08/2011. L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

Plusieurs modifications ont été apportées à différentes rubriques du RCP, dont les principales sont présentées ci-dessous :

- « Posologie et mode d'administration »,
- « Mise en garde et précautions particulières d'emploi » : mise à jour de la partie thrombopénie afin d'inclure une recommandation concernant la surveillance de la numération plaquettaire avant et pendant le traitement et ajout des précautions relatives à la suppression de la sécrétion d'aldostérone conduisant à un risque d'hyperkaliémie.
- « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : ajout du « Dextran » à la liste des produits pouvant augmenter l'effet anticoagulant de la daltéparine sodique.
- « Grossesse et allaitement »,
- « Effets indésirables » : ajout de « hémorragies fatales rétropéritonéales et intracrâniennes, rash »
- « données de sécurité préclinique »,
- « données pharmaceutiques »

Le laboratoire a également fourni des données de tolérance issues de la littérature :

Dans l'étude FRAGEM¹ : Aucune différence significative n'est apparue entre les deux groupes de traitement quant à la fréquence de survenue d'événements hémorragiques sévères. Cependant la fréquence de survenue des événements hémorragiques mineurs et des événements thromboemboliques a été supérieure dans le groupe daltéparine.

Dans l'étude PROTECT⁴ : Aucune différence significative n'est apparue entre les deux groupes de traitement quant à la fréquence de survenue de saignement quel que soit le niveau de gravité de celui-ci ou de TIH (thrombopénie induite par l'héparine).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données GERS, les ventes Hôpital en unité commune de dispensation (UCD), de décembre 2012 à novembre 2013 ont été (tous dosages confondus) de 5 418 153 UCD.

Les ventes en ville en nombre de boîtes (tous dosages et tous conditionnements confondus), de décembre 2012 à novembre 2013, ont été de 351 028 boîtes.

04.4 Stratégie thérapeutique

Pour les indications des présentations : FRAGMINE 2500 U.I. (anti-Xa)/0,2 ml, FRAGMINE 5000 U.I. (anti-Xa)/0,2 ml, FRAGMINE 7500 U.I. (anti-Xa)/0,75 ml et FRAGMINE 10000 U.I. (anti-Xa)/1 ml :

- *Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé ainsi qu'en chirurgie oncologique^{6,7}:*

Depuis le dernier renouvellement d'inscription le 19/12/2007, la place de FRAGMINE (daltéparine sodique) dans cette indication n'a pas été modifiée, il s'agit d'un traitement de première intention.

- *Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë⁶ :*

- une insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA

- une insuffisance respiratoire aiguë

- ou un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë, associé à au moins un facteur de risque thromboembolique veineux :

Depuis le dernier renouvellement d'inscription, la place de FRAGMINE (daltéparine sodique) dans cette indication n'a pas été modifiée, il s'agit d'un traitement de première intention.

- *Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse⁸:*
Les héparines restent le traitement anticoagulant de première intention dans cette indication.

- *Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine⁹ :*

- Les HBPM représentent un traitement de première intention en association à d'autres thérapies chez les personnes âgées de moins de 75 ans dans cette indication.

- *Traitement curatif des thromboses profondes constituées⁶:*

Depuis le dernier renouvellement d'inscription, la place de FRAGMINE (daltéparine sodique) dans cette indication n'a pas été modifiée, il s'agit d'un traitement de première intention

Pour l'indication des présentations FRAGMINE 7500 U.I. (anti-Xa)/0,3 ml, FRAGMINE 12500 U.I. (anti-Xa)/0,5 ml, FRAGMINE 15000 U.I. (anti-Xa)/0,6 ml, FRAGMINE 18000 U.I. (anti-Xa)/0,72 ml et FRAGMINE 10000 U.I. (anti-Xa)/0,4 ml :

- *Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences, chez les patients cancéreux¹⁰ :*

Depuis son inscription le 20 janvier 2010, la place de FRAGMINE, dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée, il s'agit d'un traitement de première intention.

⁶ Recommandations de bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Agence française de Sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), novembre 2009.

⁷ French Society of Anaesthesia and Intensive Care. Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Update 2011 Ann Fr Anesth Reanim. 2011;30:947-51. Disponible en ligne : [URL]: <http://www.sfar.org/article/1066/pre-vention-de-la-maladie-thromboembolique-veineuse-postope-ratoire-actualisation-rfe-2011>

⁸ KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney international supplements 2012;1. Disponible en ligne : [URL] :

http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf

⁹ ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European heart journal 2011;32:2999-3054

¹⁰ Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer. Prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de cancer. Recommandations de l'institut national du cancer, avril 2008

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 19/12/2007 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▀ Il s'agit d'un traitement à visée prophylactique et curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effet indésirables est important dans l'ensemble de ses indications.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- ▀ FRAGMINE est un médicament de première intention à visée curative et préventive.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par FRAGMINE reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ Conditionnements

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