

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 juillet 2005

FRAGMINE 5 000 UI (anti-Xa)/0,2 ml, solution injectable pour voie S.C. et I.V. en seringue-pré-remplie (verre)
Boîte de 2 (CIP : 330 107 3)
Boîte de 6 (CIP : 335 298 1)
Boîte de 10 (CIP : 556 085 0)

Laboratoires PFIZER

daltéparine

Liste I

Dates de l'AMM (procédure d'enregistrement nationale) :

- A.M.M. initiale : 4 décembre 1987
- Rectificatif de l'A.M.M. du 25 mars 2002 (schéma commun des Héparines de Bas Poids Moléculaire)
- **Rectificatif de l'A.M.M du 29 septembre 2003 (extension d'indication).**

Inscrits sur les listes Sécurité sociale et Collectivités.

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (B/2 et B/6) et Collectivités (B/2, B/6 et B/10) dans son extension d'indication : *«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 autre facteur de risque thromboembolique veineux) ».*

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

daltéparine

1.2. Indications

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

Ses indications sont les suivantes :

- 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 (séances en général d'une durée \leq 4 heures).

(Depuis le 29 septembre 2003)

- 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 autre facteur de risque thromboembolique veineux.

1.3. Posologie dans l'extension d'indication

Cette présentation est adaptée à l'adulte.

Dose administrée : la posologie est de 5 000 UI (anti-Xa)/0,2 ml, à raison d'une injection sous-cutanée par jour.

Durée du traitement :

Le bénéfice du traitement a été établi pour une durée de traitement comprise entre 12 et 14 jours. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'efficacité et la sécurité d'une prophylaxie prolongée au-delà de 14 jours. Si les facteurs de risque thromboembolique persistent, il est nécessaire d'envisager un traitement prophylactique prolongé, notamment par antivitamine K

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison dans l'extension d'indication

2.2.1.1 Héparines de bas poids moléculaire : énoxaparine : LOVENOX 4 000 UI/0,4 ml

Indication : « 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 autre facteur de risque thromboembolique veineux ».

2.2.1.2 fondaparinux : ARIXTRA 2,5 mg/0,2 ml en seringue pré-remplie

Indication : Prévention des événements thromboemboliques veineux chez le patient, jugé à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale telle que insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës.

2.2.1.3 Héparine non fractionnée :

- héparine calcique : CALCIPARINE

Indication : « *Prévention des accidents thromboemboliques veineux : en milieu chirurgical, 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* ».

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Sans objet.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres HBPM et les autres héparines non fractionnées.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë :

3.1. Efficacité

Le laboratoire a présenté les résultats d'une étude (étude PREVENT) ayant comparé l'efficacité et la sécurité d'emploi de la daltéparine par voie SC à raison de 5 000 UI antiXa par jour à celles d'un placebo durant 14 jours dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse chez des patients ayant une affection médicale aiguë et devant rester alités durant au moins 4 jours.

Aucune étude ayant comparé la daltéparine à l'énoxaparine ou à une héparine non fractionnée n'a été présentée dans cette indication.

Comparaison au placebo

Une étude comparative randomisée (étude PREVENT) en double aveugle a comparé l'efficacité et la tolérance de la daltéparine à la dose de 5 000 UI anti-Xa/0,2 ml, à celles d'un placebo, administrés une fois par jour par voie sous-cutanée durant 14 jours.

Cette étude a inclus 3 706 patients hospitalisés à risque thromboembolique veineux considéré comme modéré, et immobilisés pour une affection médicale aiguë depuis 3 jours au plus.

Ces patients de plus de 40 ans (âge moyen : 68,5 ans ; 1/3 avaient plus de 75 ans) présentaient à l'inclusion une des affections suivantes :

- une insuffisance cardiaque (classe NYHA III ou IV),
- une insuffisance respiratoire aiguë ne justifiant pas une ventilation assistée,
- une maladie infectieuse (choc septique exclu) ou rhumatologique aiguë¹ associée à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux (âge d'au moins 75 ans, cancer, antécédents thromboemboliques veineux, obésité, varices, traitement hormonal, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, syndrome myéloprolifératif).

L'étude a comporté une période de suivi de 3 mois.

Tous les patients ont été examinés quotidiennement durant la période d'hospitalisation, puis au 21^{ème} jour et au 90^{ème} jour, en vue de détecter des symptômes évoquant un accident thromboembolique veineux.

¹ Sciatique, douleur lombaire aiguë, compression médullaire, arthrose, polyarthrite rhumatoïde en poussées.

Le critère principal d'efficacité a été l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux à 3 semaines (au 21ème +/- 3 jours), définis suivant le critère composite suivant :

- thrombose veineuse profonde (TVP) symptomatique, proximale ou distale, confirmée par échographie Doppler (et phlébographie si nécessaire);
- et/ou embolie pulmonaire (EP) symptomatique ou mortelle, confirmée par scintigraphie de ventilation-perfusion, angiographie, tomographie, IRM ou autopsie ;
- et/ou TVP proximale asymptomatique détectée systématiquement par échographie Doppler (et phlébographie si nécessaire) ;
- et/ou mort subite.

Résultats²

3 706 patients ont été randomisés, parmi lesquels 25 n'ont pas reçu le traitement alloué (les principales causes ont été le retrait du consentement, une déviation du protocole, un critère de sortie d'étude, un événement indésirable).

66% des patients avaient plus de 65 ans, 52% étaient des femmes.

La population intention de traiter (ITT) (patients ayant reçu au moins une dose de traitement) a comporté 3 681 patients : 1 848 dans le groupe daltéparine et 1 833 dans le groupe placebo.

Nombre de patients : randomisés, évalués

	Daltéparine (n(%))	Placebo N (%)
Randomisés	1 856 (100)	1 850 (100)
Patients ayant reçu au moins 1 dose	1 848 (99,6)	1 833 (99,1)
Patients inclus dans l'analyse à 21 jours	1 518 (81,7)	1 473 (79,7)
Patients évalués à 90 jours	1 615 (87,0)	1 583 (85,6)

• Critère principal d'efficacité

Incidence des événements thrombo-emboliques veineux (critère composite)

Visite		Daltéparine N=1 848	Placebo N=1 833	Risk Ratio	
21 ^{ème} jour	Incidence (n/N) IC 95% p	2,77 (42/1 518) (1,94, 3,59)	4,96 (73/1 473) (3,85, 6,06)	0,55 (0,38, 0,80)	0,0015

N'=ITT avec valeurs mesurés à la visite spécifique.

L'incidence des événements thrombo-emboliques veineux a été de 2,77% (42/1 518) dans le groupe daltéparine versus 4,96% (73/1 473) dans le groupe placebo (p=0,0015), soit une réduction du risque relatif de survenue d'événement thromboembolique veineux de 45% (RR = 0,55 ; IC 95 : 0,38 à 0,80, p=0,0015) et une réduction du risque absolu de 2,19%.

² Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie GG, Olsson CG, Vaitkus P, Goldhaber S. Randomized placebo-controlled trial of daltéparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Circulation 2004 ; 110 : 874-9.

Incidence d'EP fatale (J14 et J21)

Visite		Daltéparine N=1848	Placebo N=1833	Risk Ratio
14 ^{ème} jour	Incidence (n/N') IC 95%	0.00 (0/1846) ---	0.00 (0/1831) ---	--- ---
21 ^{ème} jour	Incidence (n/N') IC 95%	0.00 (0/1829) ---	0.11 (2/1807) ---	--- ---

Aucun cas d'embolie pulmonaire fatale n'a été rapporté au 14^{ème} jour. Au 21^{ème} jour, 2 patients du groupe placebo sont décédés d'embolie pulmonaire. Au 80^{ème} jour, 1 patient est décédé d'embolie pulmonaire dans le groupe daltéparine.

Incidence d'EP symptomatique (J14 et J21)

Visite		Daltéparine N=1848	Placebo N=1833	Risk Ratio
14 ^{ème} jour	Incidence (n/N') IC 95%	0.11 (2/1 835) ---	0.22 (4/1 819) ---	0.50 ---
21 ^{ème} jour	Incidence (n/N') IC 95%	0.28 (5/1 759) 0.04, 0.53	0.34 (6/1 740) 0.07, 0.62	0.82 0.25, 2.70

Incidence de TVP distales symptomatiques (J21)

Visite		Daltéparine N=1 848	Placebo N=1 833	Risk Ratio
21 ^{ème} jour	Incidence (n/N') IC 95%	0.17 (3/1 759) ---	0.23 (4/1 739) ---	0.74 ---

Incidence de TVP proximales symptomatiques et/ou asymptomatiques (J21)

Visite		Daltéparine N=1 848	Placebo N=1 833	Risk Ratio
21 ^{ème} jour	Incidence (n/N') IC 95%	1.91 (29/1 518) 1.22, 2.60	4.07 (60/1 474) 3.06, 5.08	0.47 0.30, 0.73

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude PREVENT, la fréquence des hémorragies majeures et mineures a été faible :

- hémorragies majeures : 0,49 % (9/1 849) dans le groupe daltéparine versus 0,16 % (3/1 833) dans le groupe placebo (RR : 2,98).
- hémorragies mineures : 1,03 % (19/1 849) dans le groupe daltéparine versus 0,55 % (10/1 833) dans le groupe placebo (RR : 1,88 ; IC : 0,88 à 4,04).

3.3. Comparaison indirecte

Trois études cliniques de méthodologie comparable ont été réalisées pour évaluer l'intérêt d'une thromboprophylaxie chez des patients alités pour une affection médicale aiguë : études MEDENOX (énoxaparine : LOVENOX), PREVENT (daltéparine : FRAGMINE) et ARTEMIS (fondaparinux : ARIXTRA).

Réalisées contre placebo, elles ont concerné des patients ayant une insuffisance cardiaque sévère, une insuffisance respiratoire sévère ou une maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës.

Les caractéristiques des populations incluses et les motifs d'hospitalisation des malades de ces 3 études sont résumées dans le tableau suivant :

Caractéristiques des populations incluses dans les études MEDENOX, PREVENT et ARTEMIS

MEDENOX (LOVENOX)	PREVENT (FRAGMINE)	ARTEMIS (ARIXTRA)
Caractéristiques des patients		
Age : 73 ± 10 ans Sexe masculin : 50 % Antécédent d'ETE veineux : 9,5 % Cancer : 14,3 %	Age : 68 ± 11 ans Sexe masculin : 48 % Antécédent d'ETE veineux : 4 % Cancer : 5,1 %	Age : 74 ± 8 ans Sexe masculin : 44 % Antécédent d'ETE veineux : 5,0 % Cancer : 15,8 %
Motifs d'hospitalisation		
- cardiaque : 34 % - respiratoire : 55 % - sepsis : 53 %	- cardiaque : 51 % - respiratoire : 31 % - sepsis : 38 %	- cardiaque : 37 % - respiratoire : 43 % - sepsis : 50 %

ETE : Evénement thrombo-embolique.

La thromboprophylaxie a été appréciée sur un critère de jugement composite associant des événements phlébographiques asymptomatiques, des événements cliniques (thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires symptomatiques) et la mortalité toutes causes. A noter que dans l'étude PREVENT, seul les thromboses phlébographiques proximales ont été prises en compte.

Ces 3 études ont montré, globalement, des résultats concordants. Elles ont établi l'efficacité d'une prophylaxie par énoxaparine, daltéparine et fondaparinux chez des patients hospitalisés et alités pour une affection médicale aiguë. Cette efficacité s'est traduite par une réduction du risque de survenue d'un événement thrombo-embolique veineux (radiologique essentiellement) d'environ 50%, en comparaison au placebo. Dans deux études, une diminution du nombre des TVP proximales (les plus à risque d'évolution vers un événement symptomatique) a été observée.

Résultats des études MEDENOX, PREVENT et ARTEMIS

	énoxaparine 40 mg vs placebo (n=738) Etude MEDENOX	daltéparine 5 000 UI vs placebo (n= 3 681) Etude PREVENT	fondaparinux 2.5 mg vs placebo (n= 849) Etude ARTEMIS
Critère composite	5.5 % vs 14.9 % RRR 63 % p=0.001	2.8 % vs 5.0 % RRR 45 % p=0.002	5.6 % vs 10.5 % RRR 47 % p=0.029
TVP proximales ^a	2,1 % vs 6,6 % p=0.037	2,8 % vs 5,0 % p = 0,002	1,5 % vs 3,4 % p=0.085
EP fatales	0.0 % vs 0.0 % NS	0.0 % vs 0.1 % NS	0.0 % vs 1.2 % p = 0,03
décès	11,2 % vs 14,3 % NS	6,1 % vs 6,0 % NS	4,2 % vs 6,0 % NS
durée moyenne de traitement	7 jours	12,6 jours	

Néanmoins, le risque thrombo-embolique à l'inclusion chez les patients de ces différentes études a probablement été différent, compte tenu notamment de l'âge des patients inclus (cf. notamment le % de patients âgés de 75 ans ou plus) et de la présence ou non d'un facteur de risque additif pour les patients ayant une infection, une affection rhumatologique en poussée ou une maladie inflammatoire intestinale.

De plus, la durée de la thromboprophylaxie a varié selon les études de 6 à 14 jours.

Le risque hémorragique n'a pas différé pour les 3 médicaments en comparaison au placebo.

Résultats de tolérance des études MEDENOX, PREVENT et ARTEMIS

	énoxaparine 40 mg vs placebo (n=738) Etude MEDENOX	daltéparine 5 000 UI vs placebo (n= 3681) Etude PREVENT	fondaparinux 2.5 mg vs placebo (n= 849) Etude ARTEMIS
Hémorragies majeures	1.7% vs 1.1% NS	0.5% vs 0.2% NS	0.2 % vs 0.2 % NS
hémorragie mineure	10,8 % vs 7,5 % NS	1,03 % vs 0,55 % NS	2,6 % v 1,0 % NS

Risque de survenue d'une thrombopénie :

Incidence des thrombopénies observées lors du développement de LOVENOX, FRAGMINE et ARIXTRA

MEDENOX	PREVENT	ARTEMIS
énoxaparine 40 mg vs placebo 0,6 % vs 0,8 %	daltéparine vs placebo 0,54 % vs 0,44 %	fondaparinux vs placebo 1 % vs 1,9 %

3.4. Conclusion

Dans l'étude PREVENT, la daltéparine 5 000 UI administrée une fois par jour par voie sous cutanée durant 14 jours a réduit, en comparaison à un placebo, l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux tels que définis par le critère composite chez les patients présentant une affection médicale aiguë et alités. A noter que dans cet essai, l'incidence des complications thromboemboliques graves a été très faible, y compris sous placebo.

L'énoxaparine, la daltéparine et le fondaparinux semblent avoir une efficacité et un profil de tolérance globalement comparables chez ces patients.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Dans le traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë :

4.1. Service médical rendu dans l'extension d'indication

Les thromboses veineuses profondes sont responsables d'une mortalité et d'une morbidité importantes (embolie pulmonaire mortelle, maladie post-phlébitique).

Le rapport efficacité/effets indésirables de la daltéparine est important.

FRAGMINE 5 000 UI (anti-Xa)/0,2 ml entre dans le cadre d'un traitement préventif. Cette spécialité peut être prescrite en 1^{ère} intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses (LOVENOX 4 000 UI ; ARIXTRA 2,5 mg, CALCIPARINE).

Intérêt en termes de santé publique

La maladie thrombo-embolique veineuse correspond à des situations cliniques graves et fréquentes. Sa prévention constitue un fardeau de la maladie important.

Le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques existantes.

Au vu des données des essais et compte tenu des alternatives disponibles, aucun impact n'est attendu de cette spécialité en termes de morbi-mortalité.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu dans l'extension d'indication

FRAGMINE 5 000 UI (anti-Xa)/0,2 ml n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à LOVENOX 4000 UI (anti Xa)/0,4 ml dans le 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 autre facteur de risque thromboembolique veineux.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique dans l'extension d'indication

L'objectif de la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse est d'éviter l'embolie pulmonaire et le syndrome post-phlébitique ; elle est réalisée habituellement jusqu'à la déambulation active du patient.

Chez les patients alités pour une affection médicale aiguë - insuffisance cardiaque sévère (stade III ou IV de la classification NYHA), insuffisance respiratoire aiguë ou épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë - et lorsqu'une thromboprophylaxie est envisagée chez ces patients, une HBPM (LOVENOX 4 000 UI) et le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) peuvent être prescrits en 1^{ère} intention ou une héparine non fractionnée (CALCIPARINE).

Le daltéparine (FRAGMINE 5 000 UI) représente une nouvelle possibilité.

Lorsqu'une thromboprophylaxie est envisagée chez un patient alité ayant une affection médicale aiguë et jugé à haut risque thrombo-embolique, il n'est pas possible au vu des

données cliniques actuellement disponibles de privilégier la prescription de l'un des produits indiqués.

La thromboprophylaxie chez ces patients devrait être envisagée en particulier chez les patients les plus âgés et/ou chez ceux les plus à risque de maladie thrombo-embolique veineuse.

4.4. Population cible dans l'extension d'indication

La population cible est représentée par les patients alités pour une affection médicale aiguë relevant d'un traitement prophylactique :

- 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 autre facteur de risque thromboembolique veineux.

Pour quantifier les patients ayant une des trois affections médicales aiguës, deux sources de données épidémiologiques ont été retenues :

- les données du PMSI (année 2003), pour estimer la population des patients pris en charge à l'hôpital. L'hypothèse que tous ces patients étaient et que tous ont été comptabilisés une seule fois (absence de doublon) a été faite.
- les données issues du panel THALES, pour estimer le nombre de patients alités et pris en charge à domicile. Un facteur correctif (le taux d'alitement effectif) a été ensuite appliqué.

Selon ces données, environ 230 000 patients pris en charge à l'hôpital et 180 000 à 230 000 patients pris en charge en médecine de ville pourraient relever de cette thromboprophylaxie.

Néanmoins, ces données tendent à surestimer la population cible, dans la mesure où :

- aucune donnée ne permet d'apprécier le recouvrement de ces deux populations de patients (ville et hôpital).
- selon le libellé d'indication, la thromboprophylaxie est réservée aux patients jugés à haut risque d'événements thromboemboliques veineux ; or aucune donnée épidémiologique ne permet d'estimer la proportion de ces patients dans la population sus-citée. (cf. 4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence).

Note : A titre indicatif, de l'ordre de 80 000 patients - 80% étant pris en charge à l'hôpital - pourraient relever également d'une thromboprophylaxie, pour l'un des motifs suivants : cancer évolutif du tronc - thorax, sein, abdomen et pelvis -, accident vasculaire cérébral non hémorragique.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/2 et B/6) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/2, B/6 et B/10) dans le « 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 autre facteur de risque thromboembolique veineux ».

La Commission de la transparence souhaite disposer des résultats d'une étude ayant pour objectifs de mieux préciser la population recevant cette thromboprophylaxie et les modalités d'utilisation (notamment la durée de traitement) en pratique de ville et à l'hôpital.

- 4.5.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription de l'A.M.M.
- 4.5.2 Taux de remboursement : 65%.