

AVIS DE LA COMMISSION

7 octobre 1998

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de trois ans

par arrêté du 17 janvier 1996 - (J.O. du 28 janvier 1996)

**FRAGMINE 2500 UI (anti-Xa)/2 ml, solution injectable (SC et IV)
en seringue pré-remplie (B/2 et B/6)**

**FRAGMINE 5000 UI (anti-Xa)/2 ml, solution injectable (SC et IV)
en seringue pré-remplies (B/2 et B/6)**

Laboratoires PHARMACIA & UPJOHN SA

daltéparine sodique

Liste I

Date de l'AMM : 4 décembre 1987

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

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif :

daltéparine sodique

Indications thérapeutiques :

- Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie générale ainsi qu'en chirurgie orthopédique et oncologique.
- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse (séances de plus de 4 heures).

Posologie et mode d'administration :

- 1 mg de daltéparine sodique correspond à 160 U.I. anti-Xa.
- Les seringues pré-remplies à 2500 U.I. et 5000 U.I. de daltéparine se présentent sous un volume identique (0,2 ml).
- La daltéparine doit être injectée par voie sous-cutanée en traitement prophylactique, et par voie intravasculaire au cours de l'hémodialyse.
Ne pas injecter par voie I.M.

Technique de l'injection sous-cutanée

L'injection sous-cutanée de la daltéparine doit être réalisée de préférence chez le patient en décubitus, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche.

L'injection proprement dite consiste à introduire l'aiguille perpendiculairement, et non tangentiellement, sur toute la longueur, dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index de l'opérateur. Ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

Traitement prophylactique

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

Pour les techniques de rachianesthésie et d'anesthésie péridurale, l'injection pré-opératoire demeure discutée en raison du risque théorique accru d'hématome intra-rachidien.

* *Fréquence d'administration :*

1 ou 2 injection (s) par jour, selon l'indication et le dosage utilisé.

* *Dose administrée :*

Chirurgie 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 U.I.

La première injection sera effectuée 2 à 4 heures avant l'intervention.

Chirurgie à risque thrombogène élevé : chirurgie de la hanche et du genou.

La posologie est de 5000 U.I., à raison d'une ou deux injections quotidiennes selon que l'on utilise respectivement la présentation fortement ou faiblement dosée.

La première injection sera pratiquée :

- . soit 2 à 4 heures avant l'intervention dans le cas d'une moitié de dose (2500 UI) ; la même dose sera renouvelée 12 heures plus tard,
- . soit le soir précédant l'intervention dans le cas d'une dose totale (5000 UI) ; 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 plus élevée.

En chirurgie oncologique, la daltéparine a établi son efficacité à la posologie de 5000 U.I. par jour, selon le même schéma posologique qu'en chirurgie orthopédique de hanche.

* *Durée de traitement*

La durée du traitement anticoagulant doit coïncider avec celle du risque thrombo-embolique ; dans tous les cas de traitement, 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 moyenne de l'héparinothérapie sera inférieure à 10 jours.
- . Si un traitement anticoagulant de longue durée est nécessaire, ce qui est le cas en chirurgie orthopédique de hanche notamment, il pourra être assuré en relais par les anticoagulants oraux ou poursuivi par l'héparine.

L'intérêt d'un traitement prophylactique en chirurgie orthopédique de hanche, par daltéparine sodique 5000 U.I./j durant 35 jours après l'intervention, a été établi.

* *Surveillance biologique*

La surveillance de la numération plaquettaire est impérative pendant toute la durée de l'héparinothérapie.

Dans les conditions normales d'utilisation, la daltéparine aux doses prophylactiques ne modifie pas le temps de céphaline avec activateur (TCA). Toute surveillance du traitement basée sur ce test est donc inutile.

De plus, en traitement prophylactique, la mesure de l'activité anti-Xa n'est pas nécessaire.

- Hémodialyse : injection par voie intravasculaire :

* dose initiale : injection directe de 30 à 35 U.I./kg,

* dose d'entretien : perfusion de 10 à 15 U.I./kg/heure.

Les doses devront être ajustées si des thromboses surviennent dans le circuit extra-corporel et/ou si l'activité anti-Xa est inférieure à 0,4 U.I./ml ou supérieure à 1,2 U.I./ml.

| |
|--|
| II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE DU 20 décembre 1995 |
|--|

Lors de l'examen de ces spécialités la Commission avait relevé qu'à la durée de traitement de 12 à 14 jours s'ajoute un taux élevé de renouvellement de prescription

| |
|--|
| III - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION |
|--|

Classement dans la classification ATC

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

Classement dans la nomenclature ACP

C : Système cardio-vasculaire
C11 : Thrombose
P2 : Anticoagulants
P2-2 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation (héparines)

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Ce sont les anticoagulants indiqués dans le traitement prophylactique des thromboses veineuses.

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus

FRAXIPARINE
LOVENOX
INNOHEP
CLIVARINE

Evaluation concurrentielle

. Médicaments de comparaison au titre de l'article R 163-8 du Code de la Sécurité Sociale et notamment :

. le premier en nombre de journées de traitement :
FRAXIPARINE (en nombre de seringues toutes formes confondues)

. le produit le plus économique en coût de traitement médicamenteux
INNOHEP 2500 UI - 3500 UI

. les derniers produits inscrits
INNOHEP 2500 UI - 3500 UI - 4500 UI

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (année 1997)
Journal Officiel

IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Conditions réelles d'utilisation

FRAGMINE a obtenu une modification de la durée de traitement à l'AMM dans la chirurgie orthopédique de hanche. L'AMM reconnaît maintenant un intérêt à traiter les patients pendant 35 jours.

Selon les données dont elle dispose, la Commission constate que la posologie moyenne est de 1 injection par jour pour une durée de traitement allant de 8 à 30 jours.

Réévaluation du service médical rendu

Compte tenu de la nature des indications thérapeutiques de FRAGMINE, de son rapport bénéfice/risque et des autres thérapies disponibles, le service médical rendu par FRAGMINE justifie le maintien de sa prise en charge.

Recommandations de la Commission de la Transparence

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

Taux de remboursement : 65%