

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

FRAGMINE (daltéparine), antithrombotique**Progrès thérapeutique mineur par rapport aux antivitamines K dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients cancéreux**

L'essentiel

- ▶ FRAGMINE est indiqué dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et dans la prévention de ses récurrences chez les patients ayant un cancer.
- ▶ Il apporte un progrès thérapeutique mineur par rapport aux anticoagulants oraux en termes de réduction du risque de récurrence d'événement thromboembolique, sans démonstration de réduction de la mortalité.

Indications préexistantes

- FRAGMINE à la dose de 7 500 UI était déjà indiqué dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées (avec relais précoce par anticoagulant oral) et, en association avec l'aspirine, dans le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge d'un événement thromboembolique veineux vise à prévenir le décès, la migration embolique et/ou l'extension du thrombus, les récurrences de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire, le syndrome post-thrombotique et l'hypertension artérielle pulmonaire chronique.
- Le choix entre héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et AVK dépend du rapport bénéfice-risque (interactions médicamenteuses, chimiothérapie, procédures invasives, état général) et de l'acceptabilité du traitement. Cependant, chez les patients ayant un cancer, les AVK sont moins efficaces et moins bien tolérés que chez les autres patients. Au cours d'un cancer, un traitement prolongé par une HBPM (daltéparine, tinzaparine, énoxaparine) est donc recommandé.
- La durée du traitement doit être de 3 à 6 mois en fonction de la tolérance, de l'évolution du cancer et des modifications du traitement. Au delà de 6 mois, si le cancer est toujours traité et si le patient tolère le traitement héparinique, il est recommandé de poursuivre les HBPM. Si le cancer n'est plus traité ou si le patient ne tolère plus les HBPM, un relais par AVK est instauré.
- En cas de traitement ambulatoire, il est indispensable d'éduquer le patient à son traitement. Afin d'évaluer le risque de récurrence thrombo-embolique et le risque hémorragique, le traitement doit être surveillé.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

FRAGMINE est la seule HBPM ayant une indication validée par son AMM chez les patients ayant un cancer. Elle peut être prescrite, plutôt qu'un antivitamine K, en relais du traitement initial.

Données cliniques

- Une étude randomisée ouverte a comparé daltéparine et antivitamine K (warfarine ou acénocoumarol) chez 676 patients ayant un cancer et ayant eu un événement thrombo-embolique veineux (TVP chez 70 % d'entre eux) et/ou une embolie pulmonaire (EP). Les cancers étaient gastro-intestinaux, pancréatiques, génito-urinaires, du sein et du poumon et des métastases étaient présentes chez trois quarts des patients.

Les patients ont reçu :

- soit daltéparine 200 UI/kg x1/j (maximum 18 000 UI/j) pendant 1 mois, puis 150 UI/kg/j pendant les 5 mois suivant ;
- soit daltéparine 200 UI/kg x1/j (maximum 18 000 UI/j) pendant 5 à 7 jours, puis AVK pendant 6 mois (INR cible entre 2 et 3).

- Une récurrence d'événement thromboembolique aigu (TVP ou EP) a été observée chez 8,0 % (27/338) des patients du groupe daltéparine et 15,7 % (53/338) du groupe AVK, soit une réduction relative à 6 mois de 52 % du risque de récurrence d'événement thromboembolique en faveur de la daltéparine (RR = 0,48, p = 0,0016).

Au moins un épisode d'hémorragie majeure est survenu chez 5,6 % des patients du groupe daltéparine (n = 19) et chez 3,6 % des patients du groupe AVK (n = 12), soit une probabilité cumulative de survenue à 6 mois d'un épisode hémorragique majeur de 6,5 % avec daltéparine *versus* 4,9 % avec AVK.

Le nombre de décès n'a pas différé entre les groupes à 6 mois (38,8 % avec daltéparine vs 40,9 % avec AVK) et à 12 mois (56,2 % vs 57,9 %).

Intérêt du médicament

- 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 au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

