

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

FRAGMINE 7500 U.I. anti- Xa/0,3 ml, solution injectable en seringue préremplie
FRAGMINE 10000 U.I. anti- Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie
FRAGMINE 12500 U.I. anti- Xa/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie
FRAGMINE 15000 U.I. anti- Xa/0,6 ml, solution injectable en seringue préremplie
FRAGMINE 18000 U.I. anti- Xa/0,72 ml, solution injectable en seringue préremplie
FRAGMINE 25000 U.I. anti- Xa/4 ml, solution injectable en flacon multidose

INTRODUCTION

Le 20 janvier 2010, une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée au laboratoire Pfizer pour les spécialités FRAGMINE 7500 U.I. anti- Xa/0,3 ml, 10000 U.I. anti- Xa/0,4 ml, 12500 U.I. anti- Xa/0,5 ml, 15000 U.I. anti- Xa/0,6 ml, 18000 U.I. anti- Xa/0,72 ml, solution injectable en seringue préremplie et FRAGMINE 25000 U.I. anti- Xa/4 ml, solution injectable en flacon multidose dans l'indication :

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

Il s'agit d'une extension de gamme pour FRAGMINE, avec l'octroi de nouveaux dosages dans une nouvelle indication. La substance active de ces spécialités est la daltéparine, une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Les indications et les dosages déjà existants sont les suivants :

- *Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé ainsi qu'en chirurgie oncologique (FRAGMINE 2 500 U.I. anti Xa/0,2 ml et 5 000 U.I. anti Xa/0,2 ml, solution injectable en seringue préremplie)*

- *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*

(FRAGMINE 5 000 U.I. anti Xa/0,2 ml, solution injectable en seringue préremplie)

- *Traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP) constituées (FRAGMINE 7 500 U.I. anti Xa/0,75 ml et 10 000 U.I. anti Xa/1 ml, solution injectable en seringue préremplie)*

- *Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine (FRAGMINE 7 500 U.I. anti Xa/0,75 ml et 10 000 U.I. anti Xa/1 ml, solution injectable en seringue préremplie)*

- *Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse (séance en général d'une durée < 4 heures) (FRAGMINE 2 500 U.I. anti Xa/0,2 ml, 5 000 U.I. anti Xa/0,2 ml, 7 500 U.I. anti Xa/0,75 ml, 10 000 U.I. anti Xa/1 ml, solution injectable en seringue préremplie)*

Les dosages FRAGMINE 2 500 U.I. anti Xa/0,2 ml et 5 000 U.I. anti Xa/0,2 ml, solution injectable en seringue préremplie ont obtenu leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) le 4 décembre 1987.

Les dosages FRAGMINE 7 500 U.I. anti Xa/0,75 ml et 10 000 U.I. anti Xa/1 ml, solution injectable en seringue préremplie ont obtenu leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) le 25 avril 1994.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

La substance active de ces spécialités est la daltéparine, une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Les lots de matière première d'héparine sodique, utilisés pour la fabrication de la daltéparine, satisfont aux exigences de la pharmacopée européenne. Les données relatives à la fabrication et au contrôle de la daltéparine restent inchangées par rapport à celles enregistrées dans les dossiers des dosages existants.

De nouveaux dosages pharmaceutiques (en seringues préremplies ou en flacon multidose) ont été développés spécifiquement pour les nouvelles posologies proposées, contenant de plus faibles volumes de produit, avec une concentration plus élevée (à avoir 25000 UI/ml ; les dosages curatifs existants étant à des concentrations de 10000 UI/ml).

Cela permet d'administrer de plus faibles volumes de produit, ce qui est préférable pour des injections SC répétées à long terme, et notamment de limiter les réactions locales telles que les hématomes ou les nodules.

La daltéparine est formulée avec de l'eau pour préparations injectables et de l'hydroxyde de sodium/ acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH). Le flacon multidoses contient en supplément de l'alcool benzylique utilisé comme conservateur. La compatibilité de la formulation finale avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml et avec une solution de glucose à 50 mg/ml a été démontrée.

Le procédé de fabrication est réalisé en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication et comprend les étapes suivantes : dissolution/ formulation, stérilisation par filtration, remplissage et conditionnement.

Les études de stabilité ont été menées en conditions ICH. Les résultats supportent une durée de conservation de 2 ans pour le flacon (2 semaines après ouverture à une température ne dépassant pas 30°C) et 3 ans pour les seringues préremplies à une température ne dépassant pas 25°C.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

De nouvelles études toxicologiques, non spécifiques pour cette nouvelle indication, ont été fournies au dossier. La conclusion de l'évaluation préclinique est la suivante :

Les données non cliniques n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme sur la base des études de toxicité après administrations répétées, de génotoxicité, de cancérogenèse et de toxicité de la reproduction.

3. DONNEES CLINIQUES

Le dossier d'extension d'indication est basé principalement sur une étude clinique unique évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de la daltéparine injectable versus un traitement anticoagulant oral chez des patients atteints de cancer, pour le traitement prolongé des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et la prévention de leurs récives : l'étude CLOT.

3.1. RECHERCHE DE DOSE

Aucune étude de recherche de dose avec la daltéparine dans l'indication revendiquée n'a été réalisée, et ce, malgré le schéma posologique original proposé.

En effet, la posologie de 200 UI/kg SC une fois par jour testée pendant 1 mois dans l'étude CLOT, puis 150 UI/kg SC une fois par jour pendant 5 mois, diffère des posologies déjà autorisées :

- depuis 1987 dans le traitement préventif, à savoir : 1 injection SC de 2500 à 5000 UI par jour pendant 10 à 35 jours,
- depuis 1994 dans le traitement curatif, à savoir : 100 UI/kg SC deux fois par jour pendant 10 jours maximum.

Toutefois, l'administration limitée à une fois par jour semble justifiée compte tenu de la durée prolongée du traitement dans cette indication spécifique.

Les patients cancéreux sont par ailleurs connus pour avoir un risque de survenue d'ETV et de récive d'ETV très significativement supérieur à celui de la population générale.

Au vu des résultats favorables de l'étude CLOT, ce nouveau schéma posologique a été considéré comme acceptable dans l'indication revendiquée.

3.2 EFFICACITE

L'étude CLOT est une étude clinique multicentrique, multinationale, randomisée, en ouvert, avec deux groupes parallèles :

- un groupe daltéparine qui reçoit 200 UI/kg par voie SC, une fois par jour, pendant 1 mois (phase initiale longue) puis 150 UI/kg par voie SC, une fois par jour, pendant 5 mois (phase de traitement prolongé). A noter, lors du traitement initial, le 1^{er} mois, les doses curatives précises en fonction du poids (200 UI/kg) sont prélevées à partir de la présentation en flacon multidose. Pour le traitement long terme, des doses de 7500, 10000, 12500, 15000 ou 18000 UI sont administrées à l'aide de seringues préremplies, selon le poids du patient (ce qui correspond, en moyenne, à une dose de 150 UI/kg).

- un groupe contrôle qui reçoit de la daltéparine 200 UI/kg par voie SC, une fois par jour, pendant au moins 5 jours (phase initiale courte) et simultanément des antivitamine K (AVK) de la classe des dérivés coumariniques (warfarine, acenocoumarone) avec une fourchette d'INR cible de 2-3 pendant 6 mois (phase initiale courte et phase de traitement prolongé).

Il s'agit d'une étude de supériorité dont l'objectif est de comparer l'efficacité de la daltéparine au traitement anticoagulant standard par AVK. L'observance du traitement AVK est jugée satisfaisante avec 51% du temps passé dans l'INR cible.

Les patients inclus sont des patients cancéreux devant recevoir un traitement anticoagulant pour une TVP symptomatique, proximale et/ou une EP. Ils présentaient en majorité des tumeurs solides (90%) et le plus souvent des métastases (75%).

Le critère primaire d'efficacité est défini comme le nombre de *premières récurrences thromboemboliques symptomatiques, à savoir TVP proximales ou EP, survenant dans les 6 mois* suivant l'inclusion.

Dans cette étude, 677 patients ont été randomisés entre mai 1999 et octobre 2001. Les sujets de plus de plus de 70 ans représentent 32% des patients. Les patients ayant une insuffisance rénale avec clairance de la créatinine <60 ml/min représentent 24% de la population, avec seulement 15 patients (2%) ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min).

La méthodologie de l'étude est considérée satisfaisante, malgré sa réalisation en ouvert. Seuls les événements cliniques symptomatiques sont pris en compte et sont adjudiqués en aveugle par un Comité d'Adjudication indépendant.

Les principaux résultats d'efficacité de cette étude montrent une incidence des événements du critère principal associant les *TVP proximales et les EP à 6 mois* significativement diminuée dans le groupe daltéparine (8%) par rapport au groupe AVK (15,7%), RR : 0,48 ; IC à 95%, 0,30-0,77 ; p=0,0016, soit une réduction relative de risque de 52%. Ce bénéfice est dominé par la réduction des TVP proximales : 14 (4,1%) dans le groupe daltéparine vs 37 (10,9%) dans le groupe AVK, p=0,0008. Le taux d'EP est de 13 (3,8%) dans le groupe daltéparine vs 16 (4,7%) dans le groupe AVK.

Chez les sujets de plus de 70 ans, l'étude montre une diminution des événements thromboemboliques sous daltéparine par rapport aux AVK (1,9% vs 9,6% d'événements). De même, chez les insuffisants rénaux ayant une clairance de la créatinine <60 ml/min, le taux d'événements sous daltéparine est de 2,7% contre 17% sous AVK.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes sur les taux de *mortalité à 6 et 12 mois* (38,8% vs. 40,9% et 56,2% vs. 57,9% dans les bras daltéparine et AVK respectivement). Au total 90% des décès ont été attribués au cancer. Le risque de décès est identique sous daltéparine et AVK après 70 ans (33%), ainsi que chez les insuffisants rénaux ayant une clairance de la créatinine <60 ml/min (49%).

3.3 PROFIL DE SECURITE

Dans l'étude CLOT, les événements hémorragiques majeurs, critère principal de sécurité d'emploi, ont été définis comme un saignement ayant l'une des caractéristiques suivantes : diminution de l'hémoglobine ≥ 20 g/L pendant 24 heures, saignements entraînant une transfusion d'au moins 2 culots de globules rouges, saignement rétropéritonéal, intracérébral, intraspinal, intraoculaire ou péricardique, saignement entraînant le décès. Les principaux résultats de sécurité de cette étude montrent que :

- Les *hémorragies majeures* sont survenues plus fréquemment dans le groupe daltéparine (22 vs 13 et 5,6% vs 3,6%) alors que les *saignements totaux* sont survenus plus fréquemment dans le groupe contrôle (18,5% vs 13,6%).
- Les hémorragies majeures surviennent plus souvent au début du traitement dans le groupe daltéparine : 13 saignements majeurs dans les 4 premières semaines sur un total de 22 en 35 semaines. On observe le même taux de saignements majeurs la 1^{ère} semaine, à savoir 4 saignements majeurs dans les 2 groupes recevant le même traitement daltéparine. La différence entre les 2 groupes s'observe ensuite entre les semaines 2 et 5 de traitement (12 saignements majeurs sous daltéparine contre 1 sous AVK). A partir de la semaine 6, on observe 6 saignements majeurs sous AVK contre 8 sous AVK.
- Le risque de saignement sous daltéparine n'est pas majoré chez les patients de plus de 70 ans par rapport à ceux de moins de 70 ans (saignements majeurs : 3,9 vs 6,4%, mineurs : 6,8 vs 9,8%). A l'inverse, dans cette population, le risque de saignements notamment majeurs est majoré sous AVK (6,1 vs 2,3%).
- Aucune réduction de dose systématique n'a été réalisée en cas d'insuffisance rénale. Le risque hémorragique chez les insuffisants rénaux ayant une clairance de la créatinine <60 ml/min est supérieur à celui de la population générale. Avec la daltéparine, les taux (saignement majeur : 9,5%, mineur : 10,8%) sont sans réelle différence avec les AVK (majeur : 6,8%, mineur : 17%).
- Il y a eu plus de *thrombopénies* sous daltéparine que sous AVK : 4,5% vs 2,1%, dont 3 cas de TIH.
- Aucun nouvel effet indésirable par rapport à ceux déjà connus de la daltéparine n'a été rapporté dans cette étude.

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

En l'état actuel du dossier et des résultats de l'étude CLOT, le rapport bénéfice/risque du produit a été jugé favorable pour l'octroi d'une extension d'indication.

Au total, cette étude démontre clairement une supériorité de la daltéparine SC au long cours sur le risque de récurrence des événements thromboemboliques veineux à 6 mois chez les patients cancéreux par rapport au traitement AVK oral (8% d'événements thromboemboliques veineux dans le groupe daltéparine vs 15,7% dans le groupe AVK, RR 0,48, $p=0,0016$), sans excès de risque hémorragique notable, ni de risque vital par rapport aux AVK, dans la population générale et dans les populations à risque (sujets âgés de plus de 70 ans, insuffisants rénaux modérés).

5. CONCLUSION

De nouveaux dosages de daltéparine (c'est-à-dire FRAGMINE 7500 U.I. anti- Xa/0,3 ml, 10000 U.I. anti- Xa/0,4 ml, 12500 U.I. anti- Xa/0,5 ml, 15000 U.I. anti- Xa/0,6 ml, 18000 U.I. anti- Xa/0,72 ml, solution injectable en seringue préremplie et FRAGMINE 25000 U.I. anti- Xa/ ml, solution injectable en flacon multidose) sont désormais indiqués dans le :

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

La rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) présente les nouvelles posologies et les modalités d'administration. La rubrique 5.1 du RCP reprend les principaux résultats de l'étude CLOT.