



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 MARS 2020

danaparoïde sodique
ORGARAN 750 U.I. anti Xa/0,6 ml, solution injectable

Modifications de l'AMM

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans :

- Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique en chirurgie oncologique et orthopédique.
- Traitement prophylactique des manifestations thrombo-emboliques chez les patients ayant des antécédents documentés de thrombopénie induite par héparine (TIH) et nécessitant un traitement préventif antithrombotique par voie parentérale.
- Traitement curatif des manifestations thrombo-emboliques chez les patients ayant des antécédents documentés de TIH et nécessitant un traitement antithrombotique curatif par voie parentérale.
- Traitement curatif de la TIH aigüe (avec ou sans thrombose).

01 CONTEXTE

Il s'agit de modifications du RCP de la spécialité ORGARAN 750 U.I. anti Xa/0,6 ml (danaparoïde sodique) à l'initiative du laboratoire pour être en accord avec les recommandations internationales et nationales en vigueur qui s'appuient sur les données cliniques disponibles dans la littérature.

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les modifications importantes ont porté sur les rubriques du RCP suivantes :

- ▮ « 4.1. Indications thérapeutiques »
- ▮ « 4.2. Posologie et mode d'administration »

Une dose curative d'ORGARAN (danaparoïde sodique) et non plus préventive est désormais préconisée en cas de TIH aigue sans thrombose. Par ailleurs la terminologie « TIH de type 2 », qui tend à ne plus être utilisée aujourd'hui, a été remplacée par « TIH »¹.
Le tableau comparatif des principales modifications de RCP est présenté en annexe.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier le bien-fondé de l'inscription d'ORGARAN (danaparoïde sodique) sur la liste des spécialités agréées aux Collectivités.

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 18 mars 2020 Date d'adoption : 20 mars 2020
Présentations concernées	ORGARAN 750 U.I. anti Xa/0,6 ml, <u>solution injectable</u> Boite de 1 flacon (CIP : 34009 559 856 8 6)
Demandeur	ASPEN FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 15/07/1996 Date du rectificatif : 01/04/2019
Code ATC	B01AB09 (Antithrombotique/Groupe de l'héparine)

¹ Historiquement une distinction était faite entre la TIH dite « de type 1 », une forme non-immune spontanément résolutive ne nécessitant pas d'arrêt de l'héparine, et la TIH dite « de type 2 » ou TIH « vraie », liée à un processus immun nécessitant l'arrêt de l'héparine et pouvant se compliquer d'accidents thromboemboliques graves. Depuis la fin des années 2000, le terme de TIH désigne uniquement la thrombopénie induite par l'héparine d'origine immune (de type 2).

05 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP D'ORGARAN

RCP précédent	RCP à la suite du rectificatif du 01/04/2019
4.1 Indications thérapeutiques <ul style="list-style-type: none"> - Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique en chirurgie oncologique et orthopédique. - Traitement prophylactique des manifestations thrombo-emboliques chez les patients : <ul style="list-style-type: none"> o atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë sans complications thrombo-emboliques o ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement préventif antithrombotique par voie parentérale. - Traitement curatif des manifestations thrombo-emboliques chez les patients : <ul style="list-style-type: none"> o atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë o ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale. 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique en chirurgie oncologique et orthopédique. - Traitement prophylactique des manifestations thrombo-emboliques chez les patients : atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë sans complications thrombo-emboliques ou ayant des antécédents documentés de thrombopénie induite par héparine (TIH) de type II et nécessitant un traitement préventif antithrombotique par voie parentérale. - Traitement curatif des manifestations thrombo-emboliques chez les patients : atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale. - Traitement curatif de la TIH aiguë (avec ou sans thrombose).
4.2 Posologie et mode d'administration <p>[...]</p>	<p>[...]</p> <p>Chez certains patients, en particulier ceux atteints d'insuffisance rénale et/ou pesant plus de 90 kg : la surveillance de l'activité anti-Xa plasmatique, une à deux fois par semaine, pendant le traitement sous-cutané ou intraveineux de routine est recommandée pour contrôler, respectivement, l'accumulation ou le sous-dosage du médicament.</p>
1) Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique (patients sans antécédents de TIH) Le danaparoïde est habituellement administré par voie sous-cutanée à la dose de 750 unités anti-Xa, 2 fois par jour pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce que le risque thrombo-embolique ait diminué.	1) Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique (patients sans antécédents de TIH) en chirurgie oncologique et orthopédique Le danaparoïde est habituellement administré par voie sous-cutanée à la dose de 750 unités anti-Xa, 2 fois par jour pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce que le risque thrombo-embolique ait diminué.

Le traitement sera institué en pré-opératoire en veillant à ce que la dernière dose soit administrée 1 à 4 heures avant l'intervention chirurgicale.

Surveillance biologique :

En dehors de cas particuliers, la mesure de l'activité anti-Xa n'est pas nécessaire.

2) Traitement prophylactique des manifestations thrombo-emboliques chez des patients atteints de TIH aiguë (sans thrombose) ou ayant des antécédents de TIH

- Patients atteints de TIH aiguë sans thrombose :
 - Poids $\leq$ 90 kg : 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 3 fois par jour pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce que le risque thrombo-embolique ait diminué.
 - Poids $>$ 90 kg : 1 250 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 3 fois par jour pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce que le risque thrombo-embolique ait diminué.
- Patients ayant des antécédents de TIH :
 - Poids $\leq$ 90 kg : 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 fois par jour pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce que le risque thrombo-embolique ait diminué.
 - Poids $>$ 90 kg : 1 250 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 fois par jour pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce que le risque thrombo-embolique ait diminué.

[...]

✓ **Chirurgie cardiopulmonaire :**

[...]

L'administration de danaparoïde en post-opératoire ne sera nécessaire que lorsqu'il existe une situation à risque thrombotique élevé (ex : valve mécanique).

3) Traitement curatif des manifestations thrombo-emboliques chez des patients atteints de TIH aiguë ou ayant des antécédents de TIH

○ Patients atteints d'une TIH aiguë ou ayant des antécédents de TIH:

- Poids $\leq$ 55 kg : 1 250 unités anti-Xa en bolus intraveineux.
- Poids $>$ 55 kg et $\leq$ 90 kg : 2 500 unités anti-Xa en bolus intraveineux.
- Poids $>$ 90 kg : 3 750 unités anti-Xa en bolus intraveineux.

Le traitement sera institué en pré-opératoire en veillant à ce que la dernière dose soit administrée 1 à 4 heures avant l'intervention chirurgicale.

Surveillance biologique :

En dehors de cas particuliers, la mesure de l'activité anti-Xa n'est pas nécessaire.

2) Traitement prophylactique des manifestations thrombo-emboliques chez ~~des les patients atteints de TIH aiguë (sans thrombose)~~ ou ayant des antécédents documentés de TIH et nécessitant un traitement préventif antithrombotique par voie parentérale

● ~~Patients atteints de TIH aiguë sans thrombose :~~

○ ~~Poids $\leq$ 90 kg : 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 3 fois par jour pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce que le risque thrombo-embolique ait diminué.~~

○ ~~Poids $>$ 90 kg : 1 250 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 3 fois par jour pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce que le risque thrombo-embolique ait diminué.~~

● ~~Patients ayant des antécédents de TIH :~~

● Poids $\leq$ 90 kg : 750 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 fois par jour pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce que le risque thrombo-embolique ait diminué.

● Poids $>$ 90 kg : 1 250 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 fois par jour pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce que le risque thrombo-embolique ait diminué.

[...]

✓ **Chirurgie cardiopulmonaire :**

[...]

L'administration de danaparoïde en post-opératoire ne sera nécessaire que lorsqu'il existe une situation à risque thrombotique élevé (ex : valve mécanique) **et après obtention d'une hémostase adéquate (6 à 12h après l'intervention).**

3) Traitement curatif ~~des manifestations thrombo-emboliques de la TIH aiguë (avec ou sans thrombose)~~ et traitement curatif des manifestations thrombo-emboliques chez ~~les patients atteints de TIH aiguë ou~~ ayant des antécédents documentés de TIH et nécessitant un traitement antithrombotique curatif par voie parentérale

○ ~~Patients atteints d'une TIH aiguë ou ayant des antécédents de TIH:~~

Poids $\leq$ 55 kg : 1 250 unités anti-Xa en bolus intraveineux.

Poids $>$ 55 kg et $\leq$ 90 kg : 2 500 unités anti-Xa en bolus intraveineux.

Poids $>$ 90 kg : 3 750 unités anti-Xa en bolus intraveineux.

<p>[...]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Relais par les anticoagulants oraux :</u> <p>[...]</p> <p>[...]</p>	<p>[...]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Relais par les anticoagulants oraux :</u> <p>[...]</p> <p>On ne dispose pas d'expérience concernant le passage du danaparoïde sodique aux anticoagulants oraux directs non-AVK.</p> <p>[...]</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>[...]</p> <p>Chez les patients ayant une anesthésie péridurale ou rachidienne ou une ponction lombaire, l'utilisation prophylactique de l'héparine est rarement associée à un hématome épidural ou rachidien entraînant une paralysie prolongée ou permanente. Le risque est augmenté en cas d'utilisation d'un cathéter péridural et rachidien par l'utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase tels que les inhibiteurs non stéroïdiens inflammatoires, les anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires et par la réalisation de ponction traumatique.</p> <p>Lors de la prise de décision sur l'intervalle entre la dernière administration d'une héparine à des doses prophylactiques et le placement ou retrait d'un cathéter péridural ou rachidien, les caractéristiques du produit et le profil du patient doivent être pris en compte. Une dose supplémentaire ne doit pas être administrée avant que quatre heures ne se soient écoulées.</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>[...]</p> <p><u>Risque de saignement avec anesthésie rachidienne / péridurale / ponction lombaire</u></p> <p>Chez les patients ayant une anesthésie péridurale ou rachidienne ou une ponction lombaire, l'utilisation prophylactique de d'une héparine danaparoïde sodique est rarement associée à un hématome épidural ou rachidien entraînant une paralysie prolongée ou permanente. Le risque est augmenté en cas d'utilisation d'un cathéter péridural et rachidien par l'utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase tels que les inhibiteurs non stéroïdiens inflammatoires, les anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires et par la réalisation de ponction traumatique.</p> <p>Lors de la prise de décision sur l'intervalle entre la dernière administration d'une héparine du danaparoïde sodique à des doses prophylactiques et le placement ou retrait d'un cathéter péridural ou rachidien, les caractéristiques du produit et le profil du patient doivent être pris en compte. Une dose supplémentaire ne doit pas être administrée avant que quatre heures ne se soient écoulées.</p>