

AVIS DE LA COMMISSION
3 février 1999

ORGARAN 750 U anti-Xa/0,6 ml

Solution injectable en ampoule - Boîte de 10

Laboratoires RIOM - CERM

Danaparoïde sodique

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 15 juillet 1996

Date d'extension d'indication : 14 septembre 1998

Caractéristiques de la demande : inscription Collectivités

Après discussion des remarques du laboratoire, l'avis de la Commission du 2 décembre 1998 est modifié selon le texte ci-après.

AVIS DE LA COMMISSION
2 décembre 1998 - 3 février 1999

ORGARAN 750 U anti-Xa/0,6 ml

Solution injectable en ampoule - Boîte de 10

Laboratoires RIOM - CERM

Danaparoïde sodique

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 15 juillet 1996

Date d'extension d'indication : 14 septembre 1998

Caractéristiques de la demande: inscription Collectivités

**1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Principe actif :

Danaparoïde sodique

Originalité :

Principe actif apparenté mais distinct des héparines de bas poids moléculaire conservant cependant une réactivité croisée de 5 à 10 % vis-à-vis de l'anticorps héparine-dépendant. Le rapport d'activité anti Xa/anti IIa est supérieur à 20.

Indications thérapeutiques :

1. Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique en chirurgie oncologique et orthopédique.

2. Traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques chez les patients :
- atteints de thrombopénie Induite aiguë par l'héparine (TIH) de type II sans complications thromboemboliques
 - ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement préventif anti-thrombotique par voie parentérale.

Posologie et mode d'administration :

• Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique (patients sans antécédents de TIH) :

Le danaparoïde sodique 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 thromboembolique ait diminué.

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

Chez les patients âgés, la posologie usuelle est recommandée car il n'a pas été démontré que la clairance de l'activité anti-Xa serait réduite de façon marquée chez les personnes âgées.

Surveillance biologique :

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

• 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 < ou = 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 thromboembolique ait diminué.

Poids > 90 kg

1250 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 3 fois par jour pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce que le risque thromboembolique ait diminué.

Patients ayant des antécédents de TIH :

- Poids < ou = 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 thromboembolique ait diminué.

- Poids > 90 kg

1250 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 fois par jour pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce que le risque thromboembolique ait diminué.

Surveillance biologique :

Le diagnostic de TIH sera confirmé si possible par la réalisation d'un test d'agrégation plaquettaire réalisé avant l'institution du traitement.

Un test d'agrégation plaquettaire en présence d'ORGARAN sera également pratiqué avant l'instauration du traitement afin de vérifier l'absence de réactivité croisée (retrouvée dans 5 à 10 % des cas).

En cours de traitement, la surveillance biologique se limite à la réalisation d'une numération plaquettaire quotidienne (en effet, la mesure de l'activité anti-Xa n'est pas nécessaire en dehors de cas particuliers représentés par les sujets insuffisant rénaux ou pesant plus de 90 kg).

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC : B01AB09

B : Sang et organes hématopoïétiques

01 : Antithrombotiques

AB : Groupe de l'héparine

09 : Danaparoïde

Classement dans la nomenclature ACP : C11 P2-2P4

C : Système cardiovasculaire

C 11 : Thrombose

P2-2 : Inhibiteurs des facteurs de coagulation

P4 : Autres antithrombotiques

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

1. Ce sont les héparines et les hirudines pour la première indication « traitement prophylactique de la maladie thromboembolique en chirurgie oncologique et orthopédique. »
2. Dans la deuxième indication, prophylaxie des manifestations thromboemboliques chez des patients avec TIH ou ayant des antécédents de TIH mais sans complications thromboemboliques, il n'existe pas de médicament directement comparable. (REFLUDAN possède l'indication dans le traitement curatif des TIH).

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

Il s'agit de la première molécule de cette classe.

3. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives.

1. Dans la prophylaxie de la maladie thromboembolique en chirurgie orthopédique et oncologique, l'ORGARAN a montré une efficacité comparable aux HBPM (étude réalisée versus LOVENOX et FRAGMINE).
2. Dans l'indication traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques chez les patients :
 - atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë sans complications thromboemboliques
 - ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement préventif anti-thrombotique par voie parentérale,l'efficacité et la tolérance d'ORGARAN ont été étudiées au cours de 2 études cliniques de qualité médiocre, simple aveugle ou ouverte (vs dextran ou héparine non fractionnée), et lors de son utilisation dans des protocoles compassionnels.

Service médical rendu

• Première indication

Les thromboses veineuses sont des pathologies graves, en raison de leurs complications telles que les embolies pulmonaires.

ORGARAN a fait la preuve de son efficacité dans la prophylaxie des thromboses veineuses en chirurgie orthopédique ou oncologique.

Les alternatives thérapeutiques dans la prophylaxie des thromboses veineuses sont représentées par les HBPM, et par REVASC pour les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique de la hanche ou du genou.

Sa place dans la stratégie de prise en charge de la maladie thromboembolique est importante.

• **Deuxième indication**

Les thrombopénies induites par l'héparine constituent une complication rare mais grave des traitements par l'héparine pouvant conduire sans traitement au décès du patient dans environ 30 % des cas.

ORGARAN a montré son efficacité dans la prophylaxie des manifestations thromboemboliques chez les patients ayant eu ou présentant une TIH.

Il n'existe pas, actuellement d'alternative thérapeutique validée par l'AMM dans la prophylaxie des manifestations thromboemboliques chez les patients atteints de TIH ou ayant des antécédents de TIH.

Chez ces patients. ORGARAN occupe une place importante dans la stratégie de prise en charge des thromboses.

Amélioration du service médical rendu.

1. Dans l'indication traitement prophylactique de la maladie thromboembolique en chirurgie oncologique et orthopédique, ORGARAN ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux HBPM et à l'HNF. Contrairement aux HBPM, ORGARAN nécessite 2 injections par jour.

2. Dans l'indication : Traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques chez les patients :

- atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë sans complications thromboemboliques
- ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement préventif anti-thrombotique par voie parentérale.

ORGARAN présente une amélioration du service médical rendu notable en l'absence d'alternative validée.

Stratégie thérapeutique recommandée.

Cette spécialité trouvera plus particulièrement sa place chez les patients atteints de TIH aiguë ou ayant des antécédents de TIH et pour lesquels une prophylaxie thromboembolique est nécessaire. Comme précisé supra, le REFLUDAN ne possède l'indication que dans le traitement curatif des manifestations thromboemboliques des patients présentant une TIH. Le REVASC n'a pas été évalué dans le cadre particulier des patients atteints de TIH ou ayant des antécédents de TIH.

Population cible :

En l'absence de données épidémiologiques sur la TIH, la Commission prend note que entre décembre 1994 et mars 1996, une ATU a été délivrée pour 130 patients dans la prévention ou le traitement des manifestations thromboemboliques chez des patients atteints de TIH ou ayant des antécédents de TIH.

Recommandations de la Commission de la Transparence :

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

AVIS DE LA COMMISSION

06 juillet 1999

ORGARAN 750 U anti-Xa/0,6 ml

Solution injectable en ampoule. Boîte de 10 ampoules

Lab. RIOM LABORATOIRES-CERM

Danaparoïde

Liste I - Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 15 juillet 1996

Extension d'indication : 7 avril 1999

Inscrit sur la liste «Collectivité»

Caractéristiques de la demande :

Extension d'indication au traitement curatif des manifestations thromboemboliques 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 anti-thrombotique par voie parentérale

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif :

Danaparoïde.

Originalité :

La spécialité ORGARAN 750 U anti-Xa/0,6 ml, solution injectable en ampoule a obtenu depuis le 7 avril 1999 une extension d'indication dans le traitement curatif des manifestations thromboemboliques dans des cas particuliers.

Indications thérapeutiques :

- Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique en chirurgie oncologique et orthopédique.
- Traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques chez les patients :
 - Atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë sans complications thromboemboliques.
 - Ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement préventif anti-thrombotique par voie parentérale.

DEPUIS LE 7 AVRIL 1999

- Traitement curatif des manifestations thromboemboliques 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 anti-thrombotique par voie parentérale.

Posologie :

Chez les patients âgés : adapter la dose en fonction, le cas échéant, du degré d'insuffisance rénale associée.

1. Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique (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 thromboembolique 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 thromboemboliques chez des patients atteints de TIH aiguë (sans thrombose) ou ayant des antécédents de TIH.**Patients atteints de TIH aiguë sans thrombose :****- Poids inférieur ou égal à 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 thromboembolique ait diminué.

- Poids supérieur ou égal à 90 kg

1250 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 3 fois par jour pendant 7 à 10 jours, ou jusqu'à ce que le risque thromboembolique ait diminué.

Patients ayant des antécédents de TIH :**- Poids inférieur ou égal à 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 thromboembolique ait diminué.

- Poids supérieur ou égal à 90 kg

1250 unités anti-Xa par voie sous-cutanée 2 fois par jour pendant 7 à 10 jours, ou jusqu'à ce que le risque thromboembolique ait diminué.

Surveillance biologique :

- Surveillance de la numération plaquettaire ;
- Mesure de l'activité anti-Xa : en dehors de cas particuliers (insuffisants rénaux ou patients pesant plus de 90 kg), un contrôle systématique de l'activité anti-Xa n'est habituellement pas nécessaire. Lorsque celui-ci est néanmoins pratiqué, les taux plasmatiques généralement obtenus atteignent 0,2 unité/ml le 1^{er} jour et 0,2 à 0,4 unité/ml le 5^{ème} jour (prélèvement effectué à mi-temps entre 2 injections soit 6 h après la dose du matin lorsque le produit est administré 2 fois par jour). Les taux plasmatiques ne doivent pas dépasser 0,4 unité/ml. L'état d'équilibre est normalement atteint après 4 à 5 jours de traitement.

3. Traitement curatif des manifestations thromboemboliques chez des patients atteints de TIH aiguë ou ayant des antécédents de TIH.

- Poids inférieur ou égal à 55 kg : 1250 unités anti-Xa en bolus intraveineux.
- Poids supérieur à 55 kg et inférieur à 90 kg : 2500 unités anti-Xa en bolus intraveineux.
- Poids supérieur à 90 kg : 3750 unités anti-Xa en bolus intraveineux.

Suivi d'une administration en perfusion intra-veineuse ou par voie sous-cutanée :

- **Schéma IV :** perfusion de 400 unités/h pendant 4 heures, puis 300 unités/h pendant les 4 heures suivantes, puis perfusion d'entretien de 150 à 200 unités/h pendant 5 à 7 jours.
Ce schéma thérapeutique est particulièrement recommandé chez les patients qui présentent un risque élevé d'extension de la thrombose, ainsi que les sujets pesant plus de 90 kg.
- **Schéma sous-cutané :**
 - 1500 unités anti-Xa 2 fois par jour par voie sous-cutanée pour les patients avec un poids inférieur ou égal à 55 kg,
 - 2000 unités anti-Xa 2 fois par jour par voie sous-cutanée pour les patients avec un poids supérieur à 55 kg et inférieur ou égal à 90 kg,
 - 1750 unités anti-Xa 3 fois par jour par voie sous-cutanée pour les patients avec un poids supérieur ou égal à 90 kg en cas d'impossibilité à utiliser la voie IV, à administrer pendant 5 à 7 jours.

La survenue de signes d'intolérance locale par voie sous-cutanée fera diviser le volume total à injecter et préférer 2 sites d'injection.

Surveillance biologique :

Surveillance de la numération plaquettaire.

Mesure de l'activité anti-Xa : en général, la surveillance de l'activité anti-Xa plasmatique chez les patients atteints de TIH ou ayant des antécédents de TIH et recevant de l'ORGARAN pour le traitement des situations cliniques, en particulier en cas de surpoids, de cachexie, d'insuffisance rénale ou de risque hémorragique élevé.

- **Schéma IV :**

L'activité plasmatique anti-Xa doit être comprise entre 0,5 et 0,7 unité/ml lorsqu'elle est mesurée 5 à 10 minutes après le bolus, elle ne doit pas dépasser 1,0 unité/ml pendant la phase d'ajustement et doit être comprise entre 0,5 et 0,8 unité/ml pendant le traitement d'entretien (soit 3 à 5 jours après le début du traitement).

- **Schéma SC :**

L'activité anti-Xa plasmatique, mesurée au 3^e jour de traitement, doit être comprise entre 0,4 et 0,8 unité/ml ; elle sera effectuée à mi-chemin entre 2 injections.

Utilisation en pédiatrie (patient âgé de moins de 17 ans et pesant moins de 55 kg).

Bien que l'expérience soit limitée chez ce type de patient, le protocole suivant peut être proposé : 30 unités anti-Xa/kg en bolus intraveineux suivies d'une perfusion de 1,2 à 2,0 unités/kg/heure selon la sévérité de la thrombose.

Surveillance biologique :

A l'état d'équilibre, l'activité anti-Xa plasmatique doit être comprise entre 0,4 et 0,6 unité/ml (0,5 à 0,8 unité/ml pour les doses les plus élevées).

Une surveillance de l'activité anti-Xa plasmatique est recommandée immédiatement après le bolus intraveineux ainsi qu'à l'état d'équilibre (à partir du 3^{ème} jour).

Relais par les anticoagulants oraux

Le relais par les anticoagulants oraux est possible après administration sous-cutanée ou après administration intraveineuse de danaparoïde. Toutefois, il est recommandé de n'instituer ce

traitement que lorsque le risque thrombo-embolique est bien contrôlé par le danaparoïde, soit 5 à 7 jours après le début du traitement (quand les plaquettes sont remontées au-delà de 100000/mm³).

Le traitement anticoagulant oral doit être instauré au minimum 72 heures avant le retrait du danaparoïde, retrait à réaliser lorsque l'INR (International Normalized Ratio) se situe dans les zones thérapeutiques 2 jours de suite. Le contrôle de l'INR doit être réalisé avant l'injection de danaparoïde le matin, le contrôle de l'INR n'étant pas fiable dans les 5 heures suivant l'injection de danaparoïde.

Lorsque le patient est sous perfusion IV de danaparoïde, un transfert à la voie SC sera d'abord effectué avant le relais par AVK.

Lors de ce relais, les patients recevront une posologie SC plus faible pour limiter le risque hémorragique :

- Si poids inférieur à 55 kg : 750 unités SC 2 fois/jour,
- Si poids compris entre 55 et 90 kg : 1000 unités SC 2 fois/jour,
- Si poids supérieur à 90 kg : 1250 unités SC 2 fois/jour.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC :

B : Sang et organes hématopoïétiques
01 : Antithrombotiques
A : Antithrombotiques
B : Groupe de l'héparine
09 : Danaparoïde

Classement dans la nomenclature ACP :

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

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

REFLUDAN 50 mg.

3. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives.

- Un essai de phase III a inclus 41 patients, atteints de thrombocytopénie survenue sous héparinothérapie et nécessitant la poursuite d'une anti-coagulation. Ils recevaient de l'ORGARAN ou l'association warfarine / dextran administrés par voie orale.

Critères d'efficacité : correction de la thrombocytopénie, évolution clinique du processus thrombotique et évaluation clinique globale.

Une tendance non significative en faveur de l'ORGARAN (en raison du faible nombre de patients inclus) a été observée sur les critères cliniques.

Aucun épisode hémorragique n'est survenu.

- Un protocole compassionnel a inclus 406 patients souffrant :
 1. De TIH avec ou sans complications thrombotiques
 2. Présentant une intolérance à l'héparine autre qu'une TIH avec des complications thromboemboliques.

La résolution de la thrombopénie a eu lieu dans 91 % des cas.

De nouveaux épisodes thrombotiques sont survenus dans 7,9 % des cas.

Il y a eu 8 hémorragies graves dont 5 mortelles.

Une réaction croisée in vitro a été mise en évidence chez 5,6 % des 46 sujets explorés.

- En France, des patients ont reçu de l'ORGARAN dans le cadre d'une ATU.

Traitement par l'ORGARAN :

- Prescrit à visée curative dans 36 cas (15 fois pour le traitement d'une thrombose artérielle ou veineuse antérieure à la TIH, 21 fois pour une thrombose artérielle ou veineuse liée à la TIH).
- A visée prophylactique dans les 23 derniers cas (contexte chirurgical, médical ou hémodialyse)

Durée de traitement : 8,2 jours. Schémas posologiques variables suivant le contexte.

Réaction croisée vis-à-vis de l'ORGARAN : recherchée seulement chez 17 patients in vitro et vérifiée chez 51 patients in vivo.

Principaux résultats :

• **Efficacité anti-thrombotique :**

- Aucune extension ou récurrence de thrombose n'est survenue en cas de traitement curatif par ORGARAN.
- Aucun phénomène thrombotique n'a été rapporté dans les traitements prophylactiques.

• **Sécurité/Risque hémorragique :**

Les complications hémorragiques ont été rares.

A noter : 6 décès sous traitement (10 %) dont une hémorragie mortelle.

• **Réaction croisée :**

Dans 3 cas suspectés in vivo mais aucun cas retrouvé in vitro.

Aucun essai *versus* REFLUDAN n'a été effectué.

Service médical rendu :

Les thrombopénies sévères induites par l'héparine constituent une complication rare mais grave voire fatale des traitements par l'héparine.

ORGARAN a démontré son efficacité. Des effets indésirables graves tels que des hémorragies peuvent survenir.

Il existe une alternative thérapeutique.

La place d'ORGARAN dans la stratégie thérapeutique du traitement des manifestations thromboemboliques 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 anti-thrombotique par voie parentérale est importante.

Amélioration du service médical rendu :

La spécialité ORGARAN apporte une amélioration du service médical rendu majeure dans la stratégie thérapeutique du traitement curatif des manifestations thromboemboliques 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 anti-thrombotique par voie parentérale.

Stratégie thérapeutique recommandée :

L'ORGARAN, contrairement au REFLUDAN, peut entraîner dans environ 5 % à 10 % des cas une réaction croisée avec l'HEPARINE et donc être responsable également d'une TIH.

En revanche, le REFLUDAN est plus difficile à manier que l'ORGARAN : 10 % d'hémorragies sévères, surveillance biologique difficile, absence d'antidote, production d'anticorps chez 40 % des patients.

Il n'y a pas de réaction croisée du REFLUDAN avec l'HEPARINE.

Le REFLUDAN est la seule alternative thérapeutique en cas de réaction croisée de l'ORGARAN avec l'HEPARINE. L'ORGARAN sera préféré dans les autres circonstances.

Recommandations de la Commission de la transparence :

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement curatif des manifestations thromboemboliques 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 anti-thrombotique par voie parentérale.