

Haute Autorité de santé

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

6 juillet 2005

LOVENOX 6 000 UI anti-Xa / 0.6 ml. solution injectable en seringue préremplie

<u>Boîte de 2 seringues sans système de sécurité</u>	(code CIP : 336057 8),
<u>Boîte de 10 seringues sans système de sécurité</u>	(code CIP : 336058 4)
<u>Boîte de 2 seringues avec système de sécurité</u>	(code CIP : 364690 3)
<u>Boîte de 10 seringues avec système de sécurité</u>	(code CIP : 364692 6)

LOVENOX 8 000 UI anti-Xa / 0.8 ml. solution injectable en seringue préremplie

<u>Boîte de 2 seringues sans système de sécurité</u>	(code CIP : 336059 0)
<u>Boîte de 10 seringues sans système de sécurité</u>	(code CIP : 336060 9)
<u>Boîte de 2 seringues avec système de sécurité</u>	(code CIP : 364693 2)
<u>Boîte de 10 seringues avec système de sécurité</u>	(code CIP : 364694 9)

LOVENOX 10 000 UI anti-Xa / 1 ml. solution injectable en seringue préremplie

<u>Boîte de 2 seringues sans système de sécurité</u>	(code CIP : 336061 5)
<u>Boîte de 10 seringues sans système de sécurité</u>	(code CIP : 336062 1)
<u>Boîte de 2 seringues avec système de sécurité</u>	(code CIP : 364688 9)
<u>Boîte de 10 seringues avec système de sécurité</u>	(code CIP : 364689 5)

LOVENOX 30 000 UI anti-Xa / 3 ml. solution injectable en flacon multidose

<u>Boîte de 1 flacon multidose</u>	(code CIP : 561070 8)
------------------------------------	-----------------------

Laboratoires AVENTIS

Enoxaparine sodique

Liste I

Date du dernier rectificatif de l'AMM : 18 janvier 2005

Motif de la demande : modification du libellé d'indication de l'A.M.M « traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées » qui devient : « Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical » (rectificatif d'AMM: 18 janvier 2005).

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Enoxaparine sodique

1.2. Indications

Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical

1.3. Posologie

La posologie recommandée est de 100 UI anti-Xa/kg en 2 injections par jour espacées de 12 heures.

Durée de traitement des TVP :

Le traitement par HBPM doit être relayé rapidement par les anticoagulants oraux, sauf contre-indication.

La durée du traitement par HBPM ne doit pas excéder 10 jours, délai d'équilibration par les AVK inclus, sauf en cas de difficultés d'équilibration. Le traitement anticoagulant oral doit donc être débuté le plus tôt possible.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2004)

B : Sang et organes hématopoïétiques
B01 : Antithrombotiques
B01A : Antithrombotiques
B01AB : Groupe de l'héparine
B01AB05 : Enoxaparine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Ce sont les médicaments indiqués dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP) constituées :

- **Héparines de bas poids moléculaire**, par voie SC :
 - Nadroparine (x 1/jour) : FRAXODI (11 400 UI/0,6 ml, 15 200 UI/0,8 ml, 19 000 UI/1 ml)
 - Tinzaparine (x 1/jour) : INNOHEP (10 000 UI /0,5ml, 14 000 UI/0,7 ml, 18 000 UI/0,9 ml et 40 000 UI/2 ml)
 - Daltéparine (x 2/jour) : FRAGMINE (7 500 UI/0,75 ml, 10 000 UI/1 ml) :
 - Réviparine (x 2/jour) : CLIVARINE 5 153 UI/0,9 ml,
- **Héparines non fractionnées** :
 - CALCIPARINE (par voie SC)
 - HEPARINE SODIQUE CHOAY ; HEPARINE SODIQUE LEO ; HEPARINE SODIQUE PANPHARMA (spécialités administrées par voie IV).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Note. Les antivitamines K sont prescrits en relais de l'héparinothérapie (HNF ou HBPM).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La modification du libellé d'indication a été obtenue sur la base des résultats d'une méta-analyse de toutes les études cliniques randomisées ayant comparé l'énoxaparine à l'héparine non fractionnée (HNF) dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) avec ou sans embolie pulmonaire (EP).

Cette méta-analyse a regroupé 3 études randomisées, correspondant à un total de 1 503 patients :

- **Levine et al** : étude multicentrique canadienne ayant comparé l'HNF à l'énoxaparine 1mg/kg, 2 fois par jour,
- **PREPIC** : étude multicentrique française ayant comparé l'HNF à l'énoxaparine 1mg/kg, 2 fois par jour,
- **Merli et al** : étude multicentrique internationale ayant comparé l'HNF à l'énoxaparine 1mg/kg, 2 fois par jour et à l'énoxaparine 1,5 mg/kg, 1 fois par jour. Seuls les résultats concernant le groupe traité par énoxaparine 1 mg/kg 2 fois par jour ont été inclus dans l'analyse principale de la méta-analyse, le schéma posologique de 1,5 mg/kg 1 fois par jour n'étant pas validé en France.

Les principaux critères d'inclusion et de non inclusion des patients dans les 3 études retenues sont regroupés dans le tableau suivant :

Etudes	Critères d'inclusion	Principaux critères d'exclusion
Levine et al.	<ul style="list-style-type: none">• Patients consécutifs avec TVP proximale confirmée par phlébographie ou écho-doppler	<ul style="list-style-type: none">• Plus d'un antécédent de TVP ou EP• EP symptomatique• Thrombophilie• Saignement ou risque hémorragique
PREPIC	<ul style="list-style-type: none">• Patients consécutifs de plus de 18 ans avec TVP proximale confirmée par phlébographie avec ou sans EP symptomatique et considérés comme étant à haut risque de développer une EP	<ul style="list-style-type: none">• Indication de thrombolyse pour l'EP• Filtre cave• Thrombophilie• Saignement ou risque hémorragique
Merli et al.	<ul style="list-style-type: none">• Patients de plus de 18 ans avec TVP des membres inférieurs confirmée par phlébo-graphie ou écho-doppler éventuellement associée à une EP symptomatique confirmée par scintigraphie pulmonaire de haute probabilité ou angiographie pulmonaire	<ul style="list-style-type: none">• EP nécessitant une thrombolyse• Filtre cave• Saignement ou risque hémorragique

L'efficacité a été évaluée en termes d'incidence de survenue d'un événement thromboembolique. Un événement thromboembolique (ETE) a été retenu en cas de survenue à 3 mois d'au moins un des événements suivants :

- une récurrence ou l'extension symptomatique de la TVP,
- une récurrence ou l'apparition d'une EP symptomatique.

Pour l'évaluation de la sécurité d'emploi, seuls les événements indésirables majeurs, comme les hémorragies majeures, les TIH, les nécroses cutanées et la mortalité ont été évalués.

Une approche statistique basée sur l'efficacité relative a été choisie pour définir la borne de non-infériorité permettant de conclure à la non-infériorité de l'énoxaparine par rapport à l'HNF. La limite de non-infériorité choisie a été : $RR_{\text{énoxaparine/placebo}} / RR_{\text{HNF/placebo}} = 0,53 / 0,33 = 1,61$.

Résultats

Les caractéristiques des patients dans chacun des groupes de traitement, énoxaparine et HNF étaient comparables.

Résultats d'efficacité

En termes de réduction de l'incidence des ETE cliniques, l'énoxaparine s'est montrée non inférieure à l'HNF chez les patients présentant une TVP avec ou sans EP associée (RR de 0,81 en faveur de l'énoxaparine) (cf. Tableau 1). La présence d'une EP symptomatique à l'inclusion a augmenté le risque de récurrence thrombo-embolique et de mortalité.

Que les patients présentent ou non une EP symptomatique initiale, l'effet de l'énoxaparine par rapport à l'HNF n'a pas été modifié¹.

Tableau 1 : Evénements thromboemboliques enregistrés à 3 mois dans chacune des études

Etudes	Evénements thromboemboliques		TVP		EP	
	Enoxaparine	HNF	Enoxaparine	HNF	Enoxaparine	HNF
Levine et al.	13/237	17/247	12/237	15/245	2/236	2/239
PREPIC	10/186	12/193	7/185	8/190	3/186	5/192
Merli et al.	11/301	13/262	7/298	10/273	4/300	6/275
Méta-analyse	4.7%	6.0%	3.6%	4.7%	1.2%	1.8%
	RR = 0.81 (IC95% : 0.52 - 1.26)		RR = 0.79 (IC95% : 0.48 - 1.30)		RR = 0.63 (IC95% : 0.27 - 1.44)	

Le nombre de patients au dénominateur peut varier, l'information pouvant ne pas être disponible pour un patient sur un critère donné, mais l'être sur un autre critère

Résultats sur la sécurité d'emploi :

- En termes de mortalité, il n'a pas été observé de différence significative entre les traitements. On peut remarquer cependant que l'incidence des décès à 3 mois a été plus faible dans le groupe énoxaparine que dans le groupe HNF.
- En termes de risque de survenue d'une hémorragie majeure, il n'a pas observé de différence significative entre les traitements. On peut remarquer cependant que l'incidence des hémorragies majeures à 3 mois a été plus faible dans le groupe énoxaparine que dans le groupe HNF.
- 4 thrombopénies induites par l'héparine (TIH) ont été observées sous énoxaparine versus 6 sous HNF.

En conclusion, dans cette méta-analyse réalisée chez 1 503 patients ayant une TVP et dont certains avaient de façon concomitante une EP à l'inclusion, l'énoxaparine administrée par voie sous-cutanée à la posologie de 1 mg/kg deux fois par jour n'a pas été inférieure à une HNF pour prévenir les récurrences d'ETE et a été aussi bien tolérée que l'HNF administrée par voie IV chez ces patients.

¹ Selon l'analyse des résultats en fonction de la présence ou non d'une EP initiale, la non infériorité n'a été atteinte que chez les patients ayant une TVP aiguë isolée. Mais, un test d'hétérogénéité a montré que la réponse chez ces deux groupes de patients (avec ou sans EP initiale) était homogène.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La maladie thrombo-embolique veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) peut engager le pronostic vital.

L'embolie pulmonaire peut provoquer le décès du patient, y compris après la mise en œuvre d'un traitement anticoagulant ; elle peut récidiver et des complications graves parfois invalidantes peuvent survenir (insuffisance veineuse chronique, ulcères veineux).

Le rapport efficacité/effets indésirables de l'énoxaparine est important.

Il s'agit d'un médicament de 1^{ère} intention.

En cas de thromboses veineuses profondes, les alternatives à la prescription de l'énoxaparine sont les autres HBPM (daltéparine, nadroparine, réviparine et tinzaparine), le fondaparinux (ARIXTRA) ou une Héparine non fractionnée (HNF).

Si une embolie pulmonaire est associée à la TVP, les seules alternatives à la prescription de l'énoxaparine sont la tinzaparine et le fondaparinux.

Conclusion : le service médical rendu par LOVENOX est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) du fait de cette modification du libellé d'AMM.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La limite d'utilisation de LOVENOX aux seuls traitements curatifs des thromboses veineuses profondes est une particularité française. En effet, dans plusieurs pays (Etats-Unis, Autriche, Belgique, Espagne, Finlande, Grèce, Irlande, Islande, Norvège, Portugal, Royaume-Uni, Suède), une A.M.M. a été accordée à l'énoxaparine pour le traitement des TVP avec ou sans EP. Compte tenu des données actuellement disponibles, l'énoxaparine peut être désormais prescrite chez les patients ayant une TVP aiguë, associée ou non à une EP sans signe de gravité clinique à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.

La Commission rappelle qu'en dehors des héparines non fractionnées administrées par voie IV ou SC, seules la tinzaparine par voie SC (INNOHEP) et le fondaparinux - ARIXTRA par voie SC ont une indication spécifique dans le traitement des embolies pulmonaires non compliquées et sans caractère de gravité (c'est-à-dire en l'absence de thrombose veineuse profonde) :

- parmi les 4 HBPM ayant une A.M.M. en France pour le traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP), seule la tinzaparine (INNOHEP) a pour indication le « traitement curatif des embolies pulmonaires sans signe de gravité, en l'absence de pathologie cardio-pulmonaire préexistante et à l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical. Lorsque des signes d'instabilité hémodynamique sont présents, l'héparine non fractionnée et éventuellement la thrombolyse ou l'embolectomie chirurgicale doivent être préférées. Ce traitement n'est pas indiqué chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale récente ».

- le fondaparinux a pour indication « le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire ».

4.4. Population cible

Cette modification ne fait que préciser le champ d'indication de LOVENOX chez ces patients, sans le modifier. Elle n'a pas de conséquence sur la population cible du médicament.

4.5. Conclusion de la Commission de la Transparence

Dont acte.