



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 décembre 2009

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 30 novembre 2004 (JO du 7 avril 2005).

Spécialités de la gamme à visée curative :

INNOHEP 10 000 UI anti-Xa/0,5 mL, solution injectable (SC) en seringue pré-remplie

- B/2 (CIP : 339 723-9)

- B/10 (CIP : 339 725-1)

INNOHEP 14 000 UI anti-Xa/0,7 mL, solution injectable (SC) en seringue pré-remplie

- B/2 (CIP : 339 726-8)

- B/10 (CIP : 339 728-0)

INNOHEP 18 000 UI anti-Xa/0,9 mL, solution injectable (SC) en seringue pré-remplie

- B/2 (CIP : 339 729-7)

- B/10 (CIP : 339 731-1)

Spécialités de la gamme à visée prophylactique :

INNOHEP 2 500 UI anti-Xa/0,25 mL, solution injectable (SC) en seringue pré-remplie

- B/2 (CIP : 334 330-9)

- B/6 (CIP : 335 824-5)

INNOHEP 3 500 UI anti-Xa/0,35 mL, solution injectable (SC) en seringue pré-remplie

- B/2 (CIP : 334 332-1)

- B/6 (CIP : 335 821-6)

INNOHEP 4 500 UI anti-Xa/0,45 mL, solution injectable (SC) en seringue pré-remplie

- B/2 (CIP : 342 169-9)

- B/6 (CIP : 342 170-7)

Laboratoires LEO Pharma

Tinzaparine sodique

Code ATC : B01AB10 (antithrombotique, groupe de l'héparine)

Date des AMM (procédure nationale) :

- gamme curative (dosages à 10 000 UI anti-Xa/0,5 mL ; 14 000 UI anti-Xa/0,7 mL et 18 000 UI anti-Xa/0,9 mL) : 13 octobre 1995
- gamme prophylaxie : (dosages à 2 500 UI anti-Xa/0,25 mL et 3 500 UI anti-Xa/0,35 mL) : 18 octobre 1991 et 6 décembre 1996 (dosage à 4 500 UI anti-Xa/0,45 mL)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques :

- Spécialités de la gamme curative :

« Cette héparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Ses indications sont les suivantes :

- Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées.
- Traitement curatif des embolies pulmonaires sans signes 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'embolctomie chirurgicale doivent être préférées. Ce traitement n'est pas indiqué chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale récente. »

- Spécialités de la gamme prophylaxie :

« Cette héparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Ses indications sont les suivantes :

- Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé.
- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse (séance en général d'une durée \leq 4 heures). »

Posologie : cf. RCP.

Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel mai 2009), INNOHEP a fait l'objet de 239 000 prescriptions.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques : les résultats d'une étude randomisée ouverte de phase III (étude IN 0401 INT dénommée IRIS) dont l'objectif était de comparer, chez des sujets âgés de plus de 70 ans ayant une insuffisance rénale et une thrombose veineuse profonde aiguë, le risque de saignements cliniquement significatifs de la tinzaparine à celui d'une HNF après un traitement d'au moins 5 jours par voie SC avant relais par un AVK. La tinzaparine a été administrée à raison de 175 UI/kg/j, l'HNF selon un bolus IV de 50 UI/kg puis à raison de 400 à 600 UI/kg en 2 injections par jour (ajustement en fonction du TCA). Une analyse intermédiaire prévue au protocole a montré un surcroît de décès dans le groupe tinzaparine à l'issue de la période de suivi de 90 jours : 31/269 (11,5%) dans le groupe tinzaparine versus 17/268 (6,3%) dans le groupe HNF, soit un RR de 1,82 (IC95% : 1,03 – 3,2), $p = 0,035$. Dans ce sous-groupe, l'âge moyen était de 83 ans, la clairance de la créatinine était de 40 ml/min (selon la formule de Cockcroft). La proportion de patients ayant eu un saignement cliniquement significatif après 90 jours a été identique : 11,9% (RR : 0,99 ; IC95% : 0,63 – 1,57). La majorité des décès est survenue 20 jours ou plus après l'arrêt du traitement par tinzaparine ou HNF. Selon une analyse de régression multiple, le groupe de traitement n'a pas été associé au risque de décès. Par ailleurs, il y a eu 4,5% de saignements majeurs dans le groupe tinzaparine versus 3,7% dans le groupe HNF (RR : 1,19 ; IC95% : 0,52 – 2,70). Au vu de ces résultats, préliminaires, l'étude IRIS a été interrompue.

Note. Les résultats préliminaires de l'étude IRIS ont été transmis à l'Afssaps en mars 2008, les résultats définitifs en mars 2009. Aux Etats-Unis, le laboratoire a envoyé une lettre aux prescripteurs pour contre-indiquer le produit chez les patients de plus de 90 ans. De plus, la FDA a recommandé, au vu des données disponibles, de contre-indiquer INNOHEP chez les patients de 70 ans et plus avec insuffisance rénale. En France, le schéma commun des HBPM mentionne une contre-indication absolue dans l'IR sévère, une contre-indication relative dans l'IR modérée, et des mises en garde/précautions d'emploi chez les patients

âgés et/ou insuffisants rénaux, et ce quel que soit l'âge du patient. Par ce schéma commun, le RCP français de INNOHEP contient déjà des recommandations sur son utilisation dans ces populations à risque.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{1,2,3,4,5}. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par les spécialités INNOHEP reste important dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

¹ Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse péri-opératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique, 2005.

² CCP. Prevention of venous thromboembolism – The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126(3):338S-400S.

³ Hirsh J. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy, 8th ED : ACCP GUIDELINES : Executive Summary : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133: 71S - 109S.

⁴ Geerts W.H et al. Prevention Of Venous Thromboembolism : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133 :381-453.

⁵ Torbici A. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. ESC guidelines ; European Heart Journal 2008 ;29, 2276-2315.