

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 décembre 2009

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 27 décembre 2004 (JO du 7 janvier 2005)

LOVENOX 2 000 UI anti-Xa/0,2 ml, solution injectable en seringue pré-remplie avec système de sécurité

- **Boîte de 2 (CIP : 364 683-7)**
- **Boîte de 6 (CIP : 364 684-3)**

LOVENOX 4 000 UI anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue pré-remplie avec système de sécurité

- **Boîte de 2 (CIP : 364 686-6)**
- **Boîte de 6 (CIP : 364 687-2)**

LOVENOX 6 000 UI anti-Xa/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie avec système de sécurité

- **Boîte de 2 (CIP : 364 690-3)**
- **Boîte de 10 (CIP : 364 692-6)**

LOVENOX 8 000 UI anti-Xa/0,8 ml, solution injectable en seringue pré-remplie avec système de sécurité

- **Boîte de 2 (CIP : 364 693-2)**
- **Boîte de 10 (CIP : 364 694-9)**

LOVENOX 10 000 UI anti-Xa/1 ml, solution injectable en seringue pré-remplie avec système de sécurité

- **Boîte de 2 (CIP : 364 688-9)**
- **Boîte de 10 (CIP : 364 689-5)**

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Enoxaparine

Liste I

Code ATC : B01AB05 (Antithrombotique, groupe de l'héparine)

Date des AMM (procédure nationale) :

- dosages à 2 000 UI anti-Xa/0,2 ml et 4 000 UI anti-Xa/0,4 ml : 3 avril 1987
- dosages à 6 000 UI anti-Xa/0,6 ml, 8 000 UI anti-Xa/0,6 ml et 10 000 UI anti-Xa/1 ml : 17 mars 1993.

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

Indications thérapeutiques :

« Cette héparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Solutions injectables à 2 000 UI anti-Xa/0,2 ml, 4 000 UI anti-Xa/0,4 ml :

- 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 (séances en général d'une durée $\leq$ 4 heures).

Solutions injectables à 4 000 UI anti-Xa/0,4 ml :

- Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë : insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA ; insuffisance respiratoire aiguë ; épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë associé à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux.

Solutions injectables à 6 000 UI anti-Xa/0,6 ml, 8 000 UI anti-Xa/0,8 ml, 10 000 UI anti-Xa/1 ml :

- 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.
- Traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine.
- Traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à un traitement thrombolytique, chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire. »

Posologie : cf. RCP.

Données de prescriptions :

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

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire a fourni de nouvelles données dans certaines des indications de LOVENOX (cf. tableau en annexe) :

Dans la thromboprophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) :

- après chirurgie orthopédique du membre inférieur :

- méta-analyse¹ de quatre études randomisées en double-aveugle versus fondaparinux sodique ;
- études randomisées de non infériorité en double-aveugle RE-NOVATE² (PTH) et RE-MODEL³ (PTG) versus dabigatran etexilate (PRADAXA) ;
- études randomisées de non infériorité avec test de supériorité en double aveugle RECORD 1⁴ (PTH) et RECORD 3⁵ (PTG) versus rivaroxaban (XARELTO) ;

¹ Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. Arch Intern Med. 2002;162(16):1833-40.

² Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR; RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2007;370(9591):949-56. Erratum in: Lancet 2007;370(9604):2004.

³ Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Kålebo P, Christiansen AV, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR; RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost. 2007;5(11):2178-85.

Les résultats de ces données ont déjà été pris en compte par la Commission.

- après chirurgie abdominale majeure carcinologique :

- étude randomisée de non-infériorité⁶ en double-aveugle versus nadroparine ;

- chez les patients alités pour une affection médicale aiguë :

- une étude randomisée de non-infériorité⁷ en ouvert versus HNF chez des patients hospitalisés pour une insuffisance cardiaque ou une maladie respiratoire sévère

Dans le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë en association avec l'aspirine :

- étude randomisée en ouvert INTERACT⁸ versus HNF (et recevant l'eptifibatide)
- étude randomisée de non infériorité en ouvert SYNERGY^{9 10} versus HNF
- étude randomisée en ouvert de non infériorité¹¹ versus HNF (et recevant tirofiban + aspirine)

Ces études ont été prises en compte dans une méta-analyse¹².

- étude randomisée versus fondaparinux OASIS 5¹³

Dans le traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à un traitement thrombolytique chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire :

- une méta-analyse des données comparant l'efficacité et la tolérance des HBPM (6 des 8 essais retenus concerne l'énoxaparine, soit 98% des patients recevant une HBPM) versus HNF chez des patients ayant un SCA ST+ traités par fibrinolyse ;

⁴ Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Engl J Med. 2008;358(26):2765-75..

⁵ Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med. 2008;358(26):2776-86.

⁶ Simonneau G, Laporte S, Mismetti P, Derlon A, Samii K, Samama CM, Bergman JF; FX140 Study Investigators. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer. J Thromb Haemost. 2006;4(8):1693-700.

⁷ Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW; THE-PRINCE Study Group. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. Am Heart J. 2003;145(4):614-21.

⁸ Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A ; Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial Investigators. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. Circulation 2003;107(2):238-44.

⁹ Ferguson JJ et al. SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. JAMA. 2004;292(1):45-54.

¹⁰ Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, White HD, Spinler S, Col J, Aylward PE, Califf RM, Mahaffey KW. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. Eur Heart J. 2008;29(15):1827-33.

¹¹ Blazing MA et al. 'A to Z' Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292(1):55-64. Erratum in: JAMA. 2004;292(10):1178. Dosage error in article text.

¹² Califf RM, Petersen JL, Hasselblad V, Mahaffey KW, Ferguson JJ. A perspective on trials comparing enoxaparin and unfractionated heparin in the treatment of non-ST-elevation acute coronary syndromes. Am Heart J. 2005;149(4 Suppl):S91-9.

¹³ Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2006;354(14):1464-76.

- Une méta-analyse¹⁴ a pris en compte 12 essais cliniques randomisés versus HNF chez des patients réalisés chez des patients ayant un SCA (ST – ou ST +).

Les données de pharmacovigilance ne modifient pas le profil de tolérance de l'énoxaparine. Au total, ces données cliniques confirment la place dans la stratégie thérapeutique de l'énoxaparine comme médicament de 1ère intention dans ses différentes indications. Elles ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions des avis précédents de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte^{15,16,17,18,19,20,21,22}. Elles ne donnent pas lieu à modification du service médical rendu par rapport aux avis précédents de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par LOVENOX 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 les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

¹⁴ Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, Van de Werf F, Menown IB, Goodman SG, Mahaffey KW, Cohen M, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. Eur Heart J. 2007;28(17):2077-86.

¹⁵ Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Recommandations Professionnelles HAS, Avril 2008.

¹⁶ Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse péri-opératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique, 2005.

¹⁷ CCP. Prevention of venous thromboembolism – The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126(3):338S-400S.

¹⁸ Hirsh J., Guyatt G., Albers G.W., Harrington R., Holger Schünemann J. 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.

¹⁹ Geerts W.H., Bergqvist D., & al. Prevention Of Venous Thromboembolism : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133 :381-453.

²⁰ Torbici A., Perrier A. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. ESC guidelines ; European Heart Journal 2008 ;29, 2276-2315.

²¹ Conférence de Consensus. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. SAMU de France avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la haute Autorité de santé ; 06 février 2007.

²² Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Recommandations de bonne pratique. Afssaps, novembre 2009.

ANNEXE : études présentées par le laboratoire :

Etudes cliniques	Indication	Comparateurs
Enoxaparin vs fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in major orthopaedic surgery. (Meta-analyse à partir de 4 études randomisées en double aveugle).	Traitement prophylactique de la MTEV en chirurgie orthopédique majeure	Fondaparinux
Enoxaparin versus dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. (RE-NOVATE)		Dabigatran
Subcutaneous enoxaparin vs oral Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement (RE-MODEL).		Rivaroxaban
Enoxaparin vs rivaroxaban for Thrombo-prophylaxis after Hip Replacement (RECORD 1).		
Enoxaparin vs rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Total Knee Replacement (RECORD 3).		
A randomized study comparing the efficacy and safety of enoxaparin 4000 IU (40 mg) vs nadroparin 2850 IU (0.3 mL) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer.	Traitement prophylactique de la MTEV en chirurgie abdominale carcinologique	Nadroparine
Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study.	Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection de médecine aiguë	Placebo
Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients.		HNF
Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease.		
Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin (ACUTE II)	Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q à la phase aiguë en association avec l'aspirine	HNF
Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment Trial Investigators. Randomized Evaluation of the Safety and Efficacy of Enoxaparin versus Unfractionated Heparin in High-Risk Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Receiving the Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Eptifibatide (INTERACT)		
Acute Coronary Syndromes Managed With an Intended Early Invasive Strategy Primary. Enoxaparin vs Unfractionated Heparin in High-Risk Patients With Non-ST-Segment Elevation (SYNERGY).		
Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin (post-hoc SYNERGY).		
Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin (A to Z).		
A perspective on trials comparing enoxaparin and unfractionated heparin in the treatment of non-ST-elevation acute coronary syndromes (meta-analysis).		
Comparison of enoxaparin and fondaparinux in Acute Coronary Syndromes (OASIS 5).		Fondaparinux
Enoxaparin dosing and associated Risk of In-Hospital Bleeding and Death in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes (CRUSADE).		Observatoire des patients sous énoxaparine
Clinical benefit of enoxaparin in Patients With High-Risk Acute Coronary Syndromes without ST elevations in clinical practice (ACOS).		Observatoire des patients sous énoxaparine ou HNF
Percutaneous Coronary Intervention in Patients receiving Enoxaparin or unfractionated heparin after fibrinolytic therapy for ST-elevation myocardial infarction (post-hoc EXTRACT TIMI 25).	Traitement de l'IDM aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à un	HNF
Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-		

elevation myocardial infarction in elderly and younger patients (ExTRACT-TIMI 25).	traitement thrombolytique chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire	
Adjunctive benefits from low-molecular-weight heparins as compared to unfractionated heparin among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with thrombolysis (meta-analysis).		
Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum (meta-analysis).		
Efficacy and safety of enoxaparin in unselected patients with ST segment elevation myocardial infarction (ACOS).		Observatoire des patients sous énoxaparine ou HNF
Safety and Efficacy of single bolus anticoagulation with enoxaparin for chronic hemodialysis.	Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle, hémodialyse	Observatoire des patients sous énoxaparine

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique