

AVIS DE LA COMMISSION

21 mars 2001

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de trois ans

par arrêté du 25 mars 1998 - (J.O. du 01 avril 1998)

CLIVARINE 1432 UI anti-Xa/0,25 ml, solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie

CLIVARINE 3436 UI anti-Xa/0,60 ml, solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie

(Boîte de 2 et 6)

Laboratoires : KNOLL FRANCE

Réviparine sodique

Liste I

Date des AMM : CLIVARINE 1432 UI anti-Xa/0,25 ml : 31 mars 1992
CLIVARINE 3436 UI anti-Xa/0,60 ml : 28 mars 1994

Motif de la demande :

Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux .

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

Principe actif :

Réviparine sodique

Indications :

CLIVARINE 1432 UI anti-Xa/0,25 ml

- Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré ou élevé.
- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse (séance d'une durée inférieure ou égale à 4 heures).

CLIVARINE 3436 UI anti-Xa/0,60 ml

- Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré ou élevé.
- Traitement des thromboses veineuses profondes constituées.
- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse (séance d'une durée inférieure ou égale à 4 heures).

Posologie :

CLIVARINE 1432 UI anti-Xa/0,25 ml

La réviparine doit être injectée par voie sous-cutanée en traitement curatif et prophylactique et par voie intra vasculaire en hémodialyse.

Ne pas injecter par voie I.M.

Traitement prophylactique

Fréquence d'administration

1 injection par jour.

Dose administrée

Chirurgie à risque thrombogène modéré

Chirurgie à risque thrombogène modéré et lorsque les patients ne présentent pas de risque thrombo-embolique élevé, la prévention efficace de la maladie thrombo-embolique est obtenue par une injection quotidienne d'une dose 1 432 UI.

La première injection sera effectuée 2 heures environ avant l'intervention.

Chirurgie à risque thrombogène élevé : chirurgie de la hanche et du genou

La posologie est de 3436 UI anti-Xa/0,60ml à raison d'une injection quotidienne le soir.

La première injection sera pratiquée 12 heures avant l'intervention.

Autres situations

Lorsque le risque thromboembolique lié au type de chirurgie (notamment cancérologique) et/ou au patient (notamment antécédents de maladie thromboembolique) paraît majoré, on peut envisager le recours à une posologie prophylactique plus élevée.

Durée de traitement

La durée du traitement anticoagulant doit coïncider avec celle du risque thromboembolique ; dans tous les cas, ce traitement, accompagné des techniques

habituelles de contention élastique des membres inférieurs, doit être maintenu jusqu'à déambulation active et complète du patient. En chirurgie générale, la durée moyenne de l'héparinothérapie sera inférieure à 10 jours. Si un traitement anticoagulant de longue durée est nécessaire, ce qui est le cas en chirurgie orthopédique de la hanche notamment, il pourra être poursuivi par l'héparine ou relayé par les anticoagulants oraux. Toutefois, le risque relatif de chacune de ces thérapeutiques n'est pas évalué à l'heure actuelle.

Surveillance biologique

La surveillance et la numération plaquettaire est impérative pendant toute la durée de l'héparinothérapie.

Dans les conditions normales d'utilisation, la réviparine aux doses prophylactiques ne modifie pas le temps de céphaline avec activateur (TCA). Toute surveillance du traitement basée sur ce test est donc inutile.

Hémodialyse : injection par voie intravasculaire

Chez les patients bénéficiant de séances d'hémodialyse itératives d'une durée inférieure ou égale à 4 heures, la prévention de la coagulation dans le circuit d'épuration extra-rénale sera obtenue en injectant une dose initiale de 85 UI/kg dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance.

Cette dose est adaptée aux premières séances mais est susceptible d'être modifiée ultérieurement en raison de l'importante variabilité intra et inter-individuelle.

La posologie maximale recommandée est de 100 UI/kg.

CLIVARINE 3436 UI anti-Xa/0,60 ml

La réviparine doit être injectée par voie sous-cutanée en traitement curatif et prophylactique et par voie intra vasculaire en hémodialyse.

Ne pas injecter par voie I.M.

Traitement prophylactique

Fréquence d'administration

1 injection par jour.

Dose administrée

Chirurgie à risque thrombogène modéré

Chirurgie à risque thrombogène modéré et lorsque les patients ne présentent pas de risque thrombo-embolique élevé, la prévention efficace de la maladie thrombo-embolique est obtenue par une injection quotidienne d'une dose 1 432 UI.

La première injection sera effectuée 2 heures environ avant l'intervention.

Chirurgie à risque thrombogène élevé : chirurgie de la hanche et du genou

La posologie est de 3436 UI anti-Xa/0,60ml à raison d'une injection quotidienne le soir.

La première injection sera pratiquée 12 heures avant l'intervention.

Autres situations

Lorsque le risque thromboembolique lié au type de chirurgie (notamment cancérologique) et/ou au patient (notamment antécédents de maladie thromboembolique) paraît majoré, on peut envisager le recours à une posologie prophylactique plus élevée.

Durée de traitement

La durée du traitement anticoagulant doit coïncider avec celle du risque thromboembolique ; dans tous les cas, ce traitement, accompagné des techniques habituelles de contention élastique des membres inférieurs, doit être maintenu jusqu'à

déambulation active et complète du patient. En chirurgie générale, la durée moyenne de l'héparinothérapie sera inférieure à 10 jours. Si un traitement anticoagulant de longue durée est nécessaire, ce qui est le cas en chirurgie orthopédique de la hanche notamment, il pourra être poursuivi par l'héparine ou relayé par les anticoagulants oraux. Toutefois, le risque relatif de chacune de ces thérapeutiques n'est pas évalué à l'heure actuelle.

Surveillance biologique

La surveillance et la numération plaquettaire est impérative pendant toute la durée de l'héparinothérapie.

Dans les conditions normales d'utilisation, la réviparine aux doses prophylactiques ne modifie pas le temps de céphaline avec activateur (TCA). Toute surveillance du traitement basée sur ce test est donc inutile.

Traitement curatif

Toute suspicion de thrombose veineuse profonde doit être confirmée rapidement par des examens adaptés.

Fréquence d'administration : 2 injections par jour, espacées de 12 heures.

Dose administrée :

La dose par injection est de 71 UI anti-Xa/kg, soit en pratique :

- 5153 UI anti-Xa/kg (soit 0,9 ml) si poids > 60 kg
- 3436 UI anti-Xa/kg (soit 0,6 ml) si poids compris entre 46 et 60 kg
- 2863 UI anti-Xa/kg (soit 0,5 ml, obtenu à partir des seringues de 0,6 ml graduées) si poids compris entre 35 et 45 kg

Durée de traitement

L'utilisation de l'héparine de bas poids moléculaire ne doit pas excéder 10 jours, délai d'équilibration par les antivitamines K inclus. Le traitement anticoagulant oral est donc, sauf contre indication initié le plus tôt possible.

Surveillance biologique

La surveillance de la numération plaquettaire pendant la durée de l'héparinothérapie est impérative.

La mesure de l'activité anti-Xa peut être effectuée (méthode amidolytique de préférence) afin d'apprécier la sensibilité individuelle des patients en particulier en cas d'inefficacité clinique, d'hémorragies ou d'insuffisance rénale ; le prélèvement doit être fait au deuxième jour de traitement, entre la troisième et la quatrième heure après l'injection ; les valeurs observées se situent généralement entre 0,5 et 1 UI anti-Xa/ml

Hémodialyse : injection par voie intravasculaire

Chez les patients bénéficiant de séances d'hémodialyse itératives d'une durée inférieure ou égale à 4 heures, la prévention de la coagulation dans le circuit d'épuration extra-rénale sera obtenue en injectant une dose initiale de 70 UI/kg dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance.

Cette dose est adaptée aux premières séances mais est susceptible d'être modifiée ultérieurement en raison de l'importante variabilité intra et inter-individuelle.

La posologie maximale recommandée est de 82 UI/kg.

II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
--

Avis de la commission du 22 juin 1994

Il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à LOVENOX et aux autres HBPM.

III - MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION
--

Classement dans la classification ATC 2000 :

B	:	Sang et organes hématopoïétiques
01	:	Antithrombotiques
A	:	Antithrombotiques
B	:	Groupe de l'héparine
08	:	Réviparine

Classement dans la nomenclature ACP :

C	:	Système cardio-vasculaire
C11	:	Thrombose
P2	:	Anticoagulants
P2-2	:	Inhibiteurs des facteurs de coagulation : héparine

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique

INNOHEP
FRAGMINE
FRAXIPARINE
FRAXODI
LOVENOX

Evaluation concurrentielle

. Médicaments de comparaison au titre de l'article R 163-18 du Code de la Sécurité Sociale

- le premier en nombre de journées de traitement :
FRAXIPARINE
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux:
INNOHEP

- le dernier inscrit :
FRAXODI

Sources : Déclaration relative aux ventes des spécialités pharmaceutiques (1999)
Journal Officiel

IV – CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Conditions réelles d'utilisation

CLIVARINE n'est pas suffisamment prescrit pour figurer dans les panels de prescription. La Commission ne dispose pas d'autres données de prescriptions, concernant la spécialité proposée.

Entre le 1^{er} novembre 1998 et le 28 février 1999 , Le Régime d'Assurance Maladie des Professions Indépendantes (CANAM) et le Régime Agricole (MSA) ont réalisé deux enquêtes pluri-régionales dont l'objectif était d'évaluer l'adéquation des pratiques de prescription des HBPM aux indications thérapeutiques reconnues par l'autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Ces enquêtes ont inclus respectivement 1 194 patients pour la CANAM et 1 650 patients pour la MSA, en secteur ambulatoire et en hospitalisation de type moyen et long séjour. Elles ont permis d'aboutir aux conclusions suivantes :

- Les indications de l'AMM sont respectées dans 52,6 % des cas dans l'étude CANAM , dans 60 % des cas dans l'étude MSA ;
- L'adéquation à la durée de traitement préconisée par l'AMM (10 jours) est constatée dans 25,7 % des cas dans l'étude CANAM (durée totale calculée à partir de la date de début du traitement) et 43 % dans l'étude MSA (durée calculée à partir de la date de la prescription étudiée). La durée moyenne de traitement dépasse les 30 jours dans les deux études. 11 % des traitements sont déclarés « permanents » par le prescripteur (CANAM) ;
- L'adéquation au nombre d'injections recommandé par l'AMM est constatée dans 94,3 % des cas (étude CANAM).
- Les critères de surveillance du traitement recommandés par l'AMM sont respectés dans 33 % des cas dans l'étude MSA , 47, 5 % des cas dans l'étude CANAM. Si la numération des plaquettes est effectuée chez les $\frac{3}{4}$ des patients, la périodicité de ce dosage n'est pas toujours respectée, en particulier pour les traitements les plus prolongés.

Réévaluation du service médical rendu

Les affections concernées par ces spécialités peuvent engager le pronostic vital du patient.

Les affections concernées par ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif et préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est important

Conditionnement

La Commission propose que pour l'ensemble des héparines de bas poids moléculaire les spécialités destinées au traitement curatif soient clairement identifiées afin de limiter le risque d'erreur c'est à dire qu'au delà de la composition le conditionnement comporte selon les cas la mention traitement préventif ou traitement curatif.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indications thérapeutiques et les posologies de l'AMM.

Taux de remboursement : 65%