

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

9 janvier 2002

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de trois ans
par arrêté du 19 octobre 1998 (J. O. du 28 octobre 1998)

LOVENOX 2 000 UI Anti-Xa/0,2 ml, solution injectable en seringue préremplie
Boîte de 2

LOVENOX 4 000 UI Anti-Xa/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie
Boîte de 2

Laboratoires AVENTIS

Enoxaparine sodique

Liste I

Date de l'AMM : 3 avril 1987

LOVENOX 4 000 UI Anti-Xa/0,4 ml : extension d'indication thérapeutique le
9 novembre 1999

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

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

Principe actif :

Enoxaparine sodique

Indications thérapeutiques :***LOVENOX 2 000 UI Anti-Xa/0,2 ml***

- Le traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, à risque modéré ou élevé.
- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse.

LOVENOX 4 000 UI Anti-Xa/0,4 ml

- Le traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, à risque modéré ou élevé.
- 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,
 - Ou un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë associé à au moins un autre facteur de risque thrombo-embolique veineux.
- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse.

Posologie :***LOVENOX 2 000 UI Anti-Xa/0,2 ml et LOVENOX 4 000 UI Anti-Xa/0,4 ml***

- 1 mg (0,01 ml) d'énoxaparine correspond environ à 100 UI anti-Xa.
- L'énoxaparine doit être injecté par voie SOUS-CUTANEE en traitement prophylactique et par voie INTRAVASCULAIRE, au cours de l'hémodialyse.
Ne pas injecter par voie intramusculaire.

Traitement prophylactique en chirurgie

Ces recommandations s'appliquent en règle générale aux interventions chirurgicales effectuées sous anesthésie générale.

Pour les techniques de rachianesthésie et d'anesthésie péridurale, l'injection pré-opératoire doit être évaluée en raison du risque d'hématome intra-rachidien.

- Fréquence d'administration
1 injection par jour.

- Dose administrée

Chirurgie à risque thrombogène modéré

Dans le cas d'une 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 de 2000 UI anti-Xa/0,2 ml (20 mg/0,2 ml).

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 4 000 UI anti-Xa/0,4 ml (40 mg/0,4 ml) à raison d'une injection quotidienne.

La première injection sera pratiquée soit 2 heures avant l'intervention, dans le cas d'une moitié de dose, soit 12 heures avant l'intervention, dans le cas d'une dose totale.

Autres situations

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

- Durée du traitement

La durée du traitement doit coïncider avec celle du risque thrombo-embolique ; 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 du traitement sera inférieure à 10 jours.

Si un traitement anticoagulant de longue durée est nécessaire, ce qui est le cas en chirurgie orthopédique de hanche notamment, il pourra être poursuivi par l'héparine ou relayé par les anticoagulants oraux.

L'intérêt d'un traitement prophylactique en chirurgie orthopédique de hanche par une injection quotidienne d'énoxaparine à 4 000 UI Anti-Xa durant 4 à 5 semaines après l'intervention, a été établi.

Toutefois le risque relatif de chacune de ces thérapeutiques n'est pas évalué à l'heure actuelle.

- Surveillance biologique (cf. RCP)

Hémodialyse : injection par voie intravasculaire

- Chez les patients bénéficiant de séances d'hémodialyse itératives, la prévention de la coagulation dans le circuit d'épuration extra-rénale sera obtenue en injectant une dose de 100 UI anti-Xa/kg dans la ligne artérielle du circuit de dialyse, en début de séance. Cette dose est en générale suffisante pour une séance d'hémodialyse d'une durée de 4 heures. En cas d'apparition de filaments de fibrine dans le dispositif de dialyse, on pratiquera une nouvelle injection de 50 à 100 UI anti-Xa/kg en fonction du délai jusqu'à la fin de la dialyse.
- Chez les patients hémodialisés à haut risque hémorragique (en particulier dialyses pré ou post-opératoires) ou présentant un syndrome hémorragique en évolution, les séances de dialyse pourront être effectuées en utilisant une dose de 50 UI anti-Xa /kg (abord vasculaire double) ou de 75 UI anti-Xa/kg (abord vasculaire simple).

LOVENOX 4 000 UI Anti-Xa/0,4 ml

Traitement prophylactique pour les patients alités pour une affection médicale aiguë :

- La posologie est de 4 000 UI anti-Xa/0,4 ml (40 mg/0,4 ml) à raison d'une injection sous cutanée par jour.
- Les données concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi de cette posologie chez les patients de plus de 80 ans et d'un poids inférieur à 40 kg sont très limitées et ce traitement ne peut être recommandé dans cette situation.
- Le bénéfice du traitement a été établi pour une durée de traitement comprise entre 6 et 14 jours. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'efficacité et la sécurité d'une prophylaxie prolongée au delà de 14 jours. Si les facteurs de risque thrombo-emboliques persistent, il est nécessaire d'envisager un autre traitement.

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

LOVENOX 2000 UI anti-Xa/0,2 ml et LOVENOX 4 000 UI anti-Xa/0,4 ml

Avis de la commission du 8 avril 1987

Son avantage par rapport aux héparines calciques et magnésiennes conventionnelles est une nette augmentation du rapport activité anti-Xa sur activité anti-IIa. Ceci se traduit par une activité anti-thrombotique équivalente mais avec une diminution du risque hémorragique. Il en résulte une plus grande sécurité d'emploi.

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics.

Avis de la commission du 24 janvier 1990

Le LOVENOX est commercialisé sous 2 dosages 20 et 40 mg. L'utilisation du 40 mg n'est justifié que chez les patients à haut risque, en particulier dans le cadre de la chirurgie orthopédique. Mais l'appréciation du niveau de risque dépend également des facteurs de risque soumis à l'appréciation du prescripteur en fonction du patient dont il a la responsabilité.

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Avis de la commission du 26 juin 1991

Avis favorable au maintien de l'inscription.

Avis de la commission du 18 novembre 1992

Dans le cadre du réexamen d'ensemble des héparines de bas poids moléculaires, la Commission relève à nouveau la large consommation de ces produits en ville.

A la durée moyenne de traitement observée en ville, de 12 à 14 jours, s'ajoute un taux élevé de renouvellement de prescription.

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la Commission du 27 mai 1998

LOVENOX a obtenu une modification de la durée de traitement à l'AMM dans la chirurgie orthopédique. L'AMM reconnaît maintenant un intérêt à traiter les patients pendant 4 à 5 semaines.

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Avis de la Commission du 24 mai 2000

Avis favorable à l'extension d'indication de LOVENOX 4000 UI Anti Xa/0,4ml dans le traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë.

III -MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
--

Classement dans la classification ATC 2001:

B	:	Sang et organes hématopoïétiques
01	:	Antithrombotiques
A	:	Antithrombotiques
B	:	Groupe de l'héparine
05	:	Enoxaparine

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

CLIVARINE	1432 UI AXa / 0,25 ml, 3 436 UI AXa /0,6 ml
FRAGMINE	2 500 UI AXa/0.2 ml, 5 000 UI AXa/0,2 ml
FRAXIPARINE	1 900 UI AXa/0.2 ml, 2 850 UI AXa/0.3 ml, 3 800 UI AXa/0,4 ml, 5 700 UI AXa/0,6 ml
INNOHEP	2 500 UI anti-Xa/0,25 ml, 3 500 UI anti-Xa/0,35 ml 4 500 UI anti-Xa/0,45 ml

Médicaments à même visée thérapeutique

Anticoagulants ayant l'indication dans le traitement préventif des thromboses veineuses et/ou dans la prévention de la coagulation du circuit de circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse.

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 :
LOVENOX 4 000 UI Anti-Xa/0,4 ml (B/2)
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux:
CLIVARINE
- le dernier inscrit :
INNOHEP 2 500 UI anti-Xa/0,25 ml, 3 500 UI anti-Xa/0,35 ml
4 500 UI anti-Xa/0,45 ml (B/2 et B/6)

Sources : Déclaration relative aux ventes des spécialités pharmaceutiques (2000)
Journal Officiel

IV – CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Conditions réelles d'utilisation

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 :

1- Avant l'octroi d'une « indication médicale », les indications de l'AMM étaient respectées dans 52,6 % des cas dans l'étude CANAM, dans 60 % des cas dans l'étude MSA.

En novembre 1999, LOVENOX 4000 UI Anti-Xa/0,4ml a obtenu une extension d'indication dans le « 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,
- Ou un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë associé à au moins un autre facteur de risque thrombo-embolique veineux. »

Cette indication limite l'emploi des HBPM à des situations où le risque médical de thrombose veineuse profonde est élevé ; seule une petite partie des patients étudiés dans les enquêtes pré-citées correspond aux patients définis par l'indication. L'octroi de cette indication « en médecine » ne change pas par ailleurs les commentaires concernant les durées et la surveillance du traitement (cf. ci-après).

2- L'adéquation à la durée de traitement préconisée par l'AMM (10 jours) n'est constatée que 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) ;

3- Le respect du nombre d'injections recommandé par l'AMM est constaté dans 94,3 % des cas (étude CANAM).

4- Les critères de surveillance du traitement recommandés par l'AMM ne sont respectés que 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 ¾ 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.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement 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.

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 la posologie de l'AMM.

Taux de remboursement : 65%