

AVIS DE LA COMMISSION

29 septembre 2004

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par avis de renouvellement du 1 juin 2000 (JO du 3 juin 2000)

Rappel de gamme.

INNOHEP 2 500 UI anti-Xa/0,25 ml, solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie

Boîtes de 2 (CIP : 334 330-9) et de 6 (CIP : 335 824-5)

INNOHEP 3 500 UI anti-Xa/0,35 ml, solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie

Boîtes de 2 (CIP : 334 332-1) et de 6 (CIP : 335 821-6)

INNOHEP 4 500 UI anti-Xa/0,45 ml, solution injectable (S.C.) en seringue pré-remplie

Boîtes de 2 (CIP : 342 169-9) et de 6 (CIP : 342 170-7)

Laboratoires LEO

Tinzaparine sodique

Liste I

Date de l'AMM : - dosages à 2 500 UI et 3 500 UI : 18 octobre 1991
 - dosage à 4 500 UI : 06 décembre 1996

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

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Tinzaparine sodique

1.2. Indications

INNOHEP 2 500 UI et INNOHEP 3 500 UI :

Cette héparine est une héparine de bas poid moléculaire (H.B.P.M.)

Ses indications sont les suivantes :

- traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé.
- Prévention de la coagulation du circuit de la circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse (séance en général d'une durée inférieure ou égale à 4 heures).

INNOHEP 4 500 UI :

Cette héparine est une héparine de bas poid moléculaire (H.B.P.M.)

Ses indications sont les suivantes :

- traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré à élevé ;
- prévention de la coagulation du circuit de la circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse (séance d'une durée inférieure ou égale à 4 heures).

1.3. Posologie

VOIE SOUS-CUTANEE (en dehors de l'indication en hémodialyse).

Cette présentation est adaptée à l'adulte.

1 ml de solution injectable contient 10 000 UI anti-Xa de tinzaparine.

Recommandation générale

La surveillance régulière de la numération plaquettaire est impérative pendant toute la durée du traitement en raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH).

Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse 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'intérêt de l'injection préopératoire doit être évalué en raison du risque théorique accru d'hématome intra-rachidien.

*** *Fréquence d'administration***

1 injection par jour.

*** *Dose administrée***

Elle doit être fonction du niveau de risque individuel, lié au patient et au type de chirurgie.

- Situation à risque thrombogène modéré :

Dans le cas d'une chirurgie à risque thrombogène modéré et lorsque les patients ne présentent pas de risque thromboembolique élevé, la prévention efficace de la maladie thromboembolique est obtenue par une injection quotidienne d'une dose de **2 500 UI anti-Xa**. Le schéma thérapeutique étudié comporte une première injection effectuée 2 heures avant l'intervention.

- Situation à risque thrombogène élevé :

□ chirurgie de la hanche et du genou :

la posologie est de **4 500 UI anti-Xa**, à raison d'une injection quotidienne.

Le schéma thérapeutique comporte une première injection de 4500 UI anti-Xa effectuée 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, une posologie de tinzaparine de **3500 UI anti-Xa** semble nécessaire.

*** *Durée du traitement :***

Le traitement par HBPM, 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 du traitement par HBPM doit être inférieure à 10 jours, en dehors d'un risque thromboembolique veineux particulier lié au patient (cf. Précautions d'emploi, surveillance plaquettaire).

- si le risque thromboembolique veineux persiste au-delà de la période de traitement recommandée, il est nécessaire d'envisager la poursuite de la prophylaxie, notamment par les anticoagulants oraux.

Toutefois le bénéfice clinique d'un traitement à long terme par héparine de bas poids moléculaire ou par anti-vitamine K n'est pas évalué à l'heure actuelle.

Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle/hémodialyse

Injection par voie intravasculaire (dans la ligne artérielle du circuit de dialyse).
Chez les patients bénéficiant de séances d'hémodialyse itératives, la prévention de la coagulation dans le circuit d'épuration extra rénale est obtenue en injectant une dose initiale de 4500 UI anti-Xa dans la ligne artérielle du circuit de dialyse en début de séance.

Cette dose administrée en bolus intravasculaire unique, n'est adaptée que pour les séances de dialyse de 4 heures ou moins. Elle est susceptible d'être modifiée ultérieurement, par palier de 500 à 1000 UI anti-Xa en raison de l'importante variabilité intra et interindividuelle.

Chez les patients < 45kg ou >90kg, préférer une dose initiale de 75 UI anti-Xa/kg.

Chez les patients présentant un risque hémorragique particulier, possibilité de réduire la posologie (2500 ou 3500 UI anti-Xa) à condition qu'il n'y ait pas de dépôt de fibrine important ou de coagulation du circuit d'épuration extra-rénale.

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 19 mars 1997

Dans le cadre de son indication thérapeutique dans le traitement préventif des thromboses veineuses profondes, INNOHEP ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres H.B.P.M.

Ces nouveaux dosages adaptés à l'indication thérapeutique dans le traitement préventif des thromboses veineuses profondes en chirurgie générale et/ou orthopédique viennent en complément des dosages précédemment examinés par la Commission de la Transparence et adaptés au traitement curatif des thromboses veineuses profondes.

INNOHEP 3 500 UI représente un dosage spécifiquement adapté au risque rencontré en chirurgie oncologique.

Avis favorable à l'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 1 mars 2000

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Avis de la Commission du 21 février 2001

Dans l'extension d'indication « Prévention de la coagulation du circuit de la circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse (séance en général d'une durée inférieure ou égale à 4 heures) » : le niveau de service médical rendu est important.

Les spécialités INNOHEP n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments de comparaison (ASMR V) dans la prévention de la coagulation du circuit de la circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des Collectivités et divers services publics.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

B : Sang et organes hématopoïétiques
01 : Antithrombotiques
A : Antithrombotiques
B : Groupe de l'héparine
10 : Tinzaparine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison

Les héparines de bas poids moléculaire (H.B.P.M.) indiquées, aux dosages appropriés, dans le traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie générale ou en chirurgie à risque élevé et les HBPM indiquées dans la prévention de la coagulation du circuit de la circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse :

- CLIVARINE
- FRAGMINE
- FRAXIPARINE
- LOVENOX

3.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : LOVENOX

Le plus économique en coût de traitement : INNOHEP

Le dernier inscrit : INNOHEP

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les anticoagulants indiqués dans la prévention des thromboses veineuses en chirurgie ou dans la prévention de la coagulation du circuit de la circulation extra-corporelle au cours de l'hémodialyse.

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune donnée clinique nouvelle n'a été fournie par le laboratoire.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Des données de l'enquête EPPM-DOREMA au cumul annuel mobile à février 2004, portant sur un très faible nombre d'ordonnance (125) ont été présentées par le laboratoire. Elles ne permettent pas d'apprécier les conditions réelles d'utilisation d'INNOHEP (surveillance biologique, durée du traitement).

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital immédiatement ou par suite de complications.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Il existe des alternatives.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

6.2. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

6.2.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription de l'A.M.M.

6.2.2 Taux de remboursement : 65%.