

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 novembre 2015

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

Boîte de 2 (CIP : 34009 364 683 7 5)

Boîte de 6 (CIP : 34009 364 684 3 6)

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

Boîte de 2 (CIP : 34009 364 686 6 5)

Boîte de 6 (CIP : 34009 364 687 2 6)

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

Boîte de 2 (CIP : 34009 364 690 3 7)

Boîte de 10 (CIP : 34009 364 692 6 6)

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

Boîte de 2 (CIP : 34009 364 693 2 7)

Boîte de 10 (CIP : 34009 364 694 9 5)

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

Boîte de 10 (CIP : 34009 364 689 5 5)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	Enoxaparine
Code ATC (2015)	B01AB05 (Antithrombotiques – groupe de l'héparine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	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 ≤ 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédures nationales)	<p>Dates initiales :</p> <ul style="list-style-type: none">- 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/0,8 ml et 10 000 UI anti-Xa/1 ml : 17 mars 1993. <p>Rectificatifs (cf. paragraphe 04.2 de l'avis) :</p> <ul style="list-style-type: none">- 31/03/2011 pour LOVENOX 2 000 UI anti-Xa/0,2 ml et 4 000 UI anti-Xa/0,4 ml et 19/04/2011 pour LOVENOX 8 000 UI anti-Xa/0,8 ml et 10 000 UI anti-Xa/1 ml : modification de la rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » ;- 06/05/2014 : modifications des rubriques « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « 5.1 Propriétés pharmacodynamiques ».										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I										
Classement ATC	<table><tr><td>B</td><td>Sang et organes hématopoïétiques</td></tr><tr><td>B01</td><td>Antithrombotiques</td></tr><tr><td>B01A</td><td>Antithrombotiques</td></tr><tr><td>B01AB</td><td>Groupe de l'héparine</td></tr><tr><td>B01AB05</td><td>enoxaparine</td></tr></table>	B	Sang et organes hématopoïétiques	B01	Antithrombotiques	B01A	Antithrombotiques	B01AB	Groupe de l'héparine	B01AB05	enoxaparine
B	Sang et organes hématopoïétiques										
B01	Antithrombotiques										
B01A	Antithrombotiques										
B01AB	Groupe de l'héparine										
B01AB05	enoxaparine										

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 07/01/2010 (JO du 23/02/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement en date du 2 décembre 2009, la Commission a considéré que le SMR des spécialités LOVENOX restait important dans l'ensemble des indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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 < 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données dans :

- la prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie^{1,2,3,4,5} ;
- la prophylaxie des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë^{6,7,8,9} ;
- dans le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë^{10,11} ;
- dans le traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST¹² ;
- dans la prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse¹³.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 2 décembre 2009.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de pharmacovigilance (PSUR couvrant la période du 4 avril 2009 au 03 octobre 2012), qui n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de la section « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP ont été réalisées :

- suite aux recommandations de l'Afssaps de décembre 2009, des précisions ont été apportées sur les modalités de surveillance plaquettaire en vue de détecter une TIH (thrombopénie

¹ Cohen A, Drost P, Marchant N et al. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism following elective knee or hip replacement: systematic review and network meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012.18(6):611-27.

² Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ.*2012.14;344:e3675.

³ De A, Roy P, Garg VK et al. Low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients undergoing major surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010.21(1):57-61.

⁴ Dranitsaris G, Jelincic V, Choe Y. Meta regression analysis to indirectly compare dalteparin to enoxaparin for the prevention of venous thromboembolic events following total hip replacement. *Thromb J.*2011 27; 9(1):3

⁵ Dranitsaris G, Jelincic V, Choe Y. Meta-regression analysis to indirectly compare prophylaxis with dalteparin or enoxaparin in patients at high risk for venous thromboembolic events. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012 Jun;18(3):233-42.

⁶ Dooley C, Kaur R, Sobieraj DM. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins for venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients. *Curr Med Res Opin.* 2013 Nov 19.

⁷ Laporte S, Liotier J, Bertolotti L et al. Individual patient data meta-analysis of enoxaparin vs. unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention in medical patients. *J Thromb Haemost.* 2011. 9 : 464–72.

⁸ Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, Parakh R, Wang C and Bergmann JF for the LIFENOX Investigators. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2011. 29 ; 365 (26) : 2463-72.

⁹ Hull RD, Schellong SM, Tapson VF et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010. 6 ; 153 (1) : 8-18.

¹⁰ Jolly SS, Faxon DP, Fox KA et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009. 28 ; 54 (5) : 468-76.

¹¹ Joyner CD, Peters RJ, Afzal R et al. Fondaparinux compared to enoxaparin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: outcomes and treatment effect across different levels of risk. *Am Heart J.* 2009. 157 (3) : 502-8.

¹² Morrow DA, Antman EM, Fox KA et al. One-year outcomes after a strategy using enoxaparin vs. unfractionated heparin in patients undergoing fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction: 1-year results of the EXTRACT-TIMI 25 trial. *Eur Heart J.* 2010. 31 (17) : 2097-102.

¹³ Garcés EO, Victorino JA, Thomé FS et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin as anticoagulant for continuous venovenous hemodialysis: a randomized open-label trial. *Ren Fail.* 2010. 32 (3) : 320-7.

induite par l'héparine), surveillance qui doit être adaptée au contexte (chirurgical/traumatique ou non) ;

- ajout de la mention que les patients ayant subi une chirurgie du rachis ou présentant une déformation de la colonne vertébrale (spondylarthrite ankylosante,...) ont un risque augmenté de développer des hématomes intrarachidiens en cas de rachianesthésie/anesthésie péridurale sous HBPM.

► Au total, ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour LOVENOX.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2015), les spécialités LOVENOX ont fait l'objet de 300 885 prescriptions en ville. Près de 70 % des prescriptions concernaient le dosage à 4 000 UI anti-Xa/0,4 ml.

Le laboratoire a présenté les résultats d'une étude ayant analysé les modalités de prescription hospitalière de LOVENOX dans 60 établissements de santé auprès de 250 médecins de services de médecine et de chirurgie. En raison des limites de cette étude, en particulier du mode de recueil rétrospectif des données (les médecins participant devaient relever les 10 à 11 dernières prescriptions de LOVENOX réalisées), les résultats ne seront pas détaillés dans le présent avis.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les affections concernées par ces spécialités et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{14,15,16,17,18,19,20,21}.

Ces spécialités conservent une place de première intention dans la prise en charge des affections qui relèvent de leurs indications thérapeutiques.

¹⁴ Samama CM et al. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court. Ann Fr Anesth Reanim 2011;30(12):947-51].

¹⁵ Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive Summary - Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 141:2 suppl 7S-47S.

¹⁶ AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Argumentaire. Décembre 2009 J Mal Vasc. 2010 ;35(3) :127-36.

¹⁷ Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2014 Nov 14;35(43):3033-69.

¹⁸ Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. Eur Heart J. 2015 Aug 29.

¹⁹ Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 ACC/AHA guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130:e344-e426.

²⁰ Steg PG, James SK, Dan Atar D, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012 Oct;33(20):2569-619.

²¹ KDIGO Clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney International Supplements* (2012) 2,1.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 2 décembre 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

▀ Les affections concernées par ces spécialités (maladie thromboembolique veineuse, syndrome coronaire aigu, hémodialyse en cas d'insuffisance rénale) engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

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

▀ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important dans l'ensemble des indications.

▀ Ces spécialités sont des médicaments de 1^{ère} intention.

▀ Il existe des alternatives à ces spécialités.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par LOVENOX reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▀ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.