

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

tinzaparine sodique

INNOHEP 3500 et 4500 UI,

solution injectable en seringue préremplie

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 6 mai 2026

- Maladie thromboembolique veineuse
- Adulte
- Secteurs : Ville et hôpital

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement dans l'indication :

« Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients adultes immobilisés à cause d'une pathologie médicale aiguë, notamment une insuffisance cardiaque aiguë, une insuffisance respiratoire aiguë, une infection sévère, un cancer actif ainsi qu'une maladie rhumatismale en poussée »

Place dans la stratégie thérapeutique	Par manque de données cliniques robustes documentant l'efficacité et la tolérance hémorragique d'INNOHEP (tinzaparine) à la dose de 3 500 UI et 4 500 UI/jour, notamment en comparaison aux alternatives disponibles, la commission de la Transparence considère que sa place n'est pas établie dans la stratégie thérapeutique de la thromboprophylaxie chez les patients immobilisés ayant une affection médicale aiguë. Des alternatives thérapeutiques mieux évaluées et pour lesquelles on dispose d'un recul d'utilisation important sont en effet actuellement disponibles, en particulier l'énoxaparine, la daltéparine et le fondaparinux, mais également l'héparine non fractionnée (héparine calcique, dont l'AMM est restreinte aux patients insuffisants rénaux sévères dans cette indication) et la nadroparine.
Service médical rendu (SMR)	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Sans objet.
Population cible	Sans objet.

Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Profil de tolérance	13
3.2.1 Profil général	13
3.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	13
3.3 Modification du parcours de soins	14
3.4 Programme d'études	14
4. Discussion	14
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	15
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	15
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	16
5.3 Service Médical Rendu	16
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	17
5.5 Population cible	17
5.6 Demande de données	17
5.7 Autres recommandations de la Commission	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mai 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Précisions	Cette extension d'indication dans le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients adultes immobilisés à cause d'une pathologie médicale aiguë a été intégrée à l'AMM en 2017 à l'issue d'une procédure européenne d'harmonisation des RCP des spécialités INNOHEP (procédure réglementaire dite de « Worksharing »¹). Cette procédure a été lancée à l'initiative du CMDh (Groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées – médicaments à usage humain) en 2014 compte tenu des différences entre les différents RCP européens, avec comme principal point de divergence l'indication en prophylaxie chez les patients médicaux (hors chirurgie). L'AMM d'INNOHEP (tinzaparine) dans cette nouvelle indication repose sur un usage bien établi en pratique clinique et sur une revue de la littérature. A noter que les 3 autres HBPM disponibles en France sont autorisées et déjà remboursées dans une indication similaire. LOVENOX (énoxaparine)² et FRAGMINE (daltéparine)³ ont obtenu un SMR important et respectivement une ASMR III versus CALCIPARINE (héparine calcique)⁴ et V versus énoxaparine. FRAXIPARINE (nadroparine) a obtenu un SMR faible et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients adultes immobilisés à cause d'une pathologie médicale aiguë, notamment une insuffisance cardiaque aiguë, une insuffisance respiratoire aiguë, une infection sévère, un cancer actif ainsi qu'une maladie rhumatismale en poussée ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	Tinzaparine (code ATC : B01AB10). INNOHEP 3 500 UI anti-Xa/0,35 ml, solution injectable en seringue pré-remplie – 10 seringues préremplies en verre de 0,35 ml (CIP : 34009 334 333 8 3) INNOHEP 4 500 UI anti-Xa/0,45 ml, solution injectable en seringue pré-remplie – 10 seringues préremplies en verre de 0,45 ml (CIP : 34009 342 171 3 5)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LEO PHARMA (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure nationale) : – Dosage à 3 500 UI : 18/10/1991 – Dosage à 4 500 UI : 06/12/1996 Date des rectificatifs et teneur :

¹ Procédure DK/H/xxxx/WS/030 ayant concerné 13 Etats-Membres.

² Avis de la Commission LOVENOX 4 000 UI/0,4 ml (énoxaparine) du 24/05/2000.

³ [Avis de la Commission FRAGMINE 5 000 UI/0,2 ml \(daltéparine\) du 06/07/2005.](#)

⁴ [Avis de la Commission FRAXIPARINE \(nadroparine\) du 23/01/2019.](#)

	– 05/05/2017 : extension d’indication chez les patients adultes immobilisés à cause d’une pathologie médicale aiguë (objet de la demande) à l’issue de la procédure d’harmonisation européenne des RCP. – 03/06/2024 : ajouts d’informations aux rubriques 5.1 (aucune en lien avec l’indication concernée) et 5.2 du RCP. Plan d’investigation pédiatrique associé à l’AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l’indication évaluée	<i>Traitement prophylactique des événements thromboemboliques veineux chez les adultes : patients immobilisés à cause d’une pathologie médicale aiguë, en dehors d’un contexte chirurgical</i> – 3 500 UI anti-Xa en injection sous-cutanée une fois par jour en cas de risque modéré d’événements thromboemboliques, – ou 4 500 UI anti-Xa en injection sous-cutanée une fois par jour en cas de risque élevé d’événements thromboemboliques veineux. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient est considéré à risque d’événements thromboemboliques veineux. <i>Populations spéciales : insuffisance rénale</i> Si une insuffisance rénale est suspectée, la fonction rénale doit être évaluée en utilisant une formule basée sur la créatininémie pour évaluer la clairance de la créatinine. L’utilisation chez des patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min n’est pas recommandée, la dose à utiliser dans cette population n’ayant pas été établie. Les données actuelles montrent une absence d’accumulation chez les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure à 20 ml/min. En cas de besoin chez ces patients, le traitement par INNOHEP (tinzaparine sodique) peut être initié avec précaution et contrôle de l’activité anti-Xa, si le bénéfice attendu est supérieur au risque⁵. Aucune réduction de dose n’est recommandée en cas d’insuffisance rénale. <i>Populations spéciales : poids corporel</i> Chez des patients de poids très faible ou très important, une dose de 50 UI anti-Xa par kg de poids corporel une fois par jour peut être considérée comme une alternative à la dose usuelle. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s’agit d’un agent anti- thrombotique (groupe héparine).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – A ce jour, les spécialités INNOHEP 3 500 UI et 4 500 UI (tinzaparine sodique) sont autorisées via une procédure nationale en prophylaxie des maladies thromboemboliques veineuses chez les patients adultes immobilisés pour pathologie médicale aiguë dans les pays européens

⁵ La rubrique « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d’emploi » précise que bien que le contrôle anti-Xa soit un mauvais indicateur du risque hémorragique, c’est la mesure la plus pertinente des effets pharmacodynamiques d’INNOHEP (tinzaparine sodique).

	suivants : Royaume-Uni, Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne et Italie. – La spécialité INNOHEP (tinzaparine) n’a pas d’AMM aux Etats-Unis.
Autres indications de l’AMM	INNOHEP 3 500 UI et 4 500 UI (tinzaparine sodique) sont également indiqués dans : – Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie chez les patients adultes, en particulier en chirurgie orthopédique, générale ou cancérologique. – Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l’hémodialyse et de l’hémofiltration chez les adultes.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué INNOHEP 3 500 UI et 4 500 UI (tinzaparine sodique) dans les indications suivantes : – « Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie chez les patients adultes, en particulier en chirurgie orthopédique, générale ou cancérologique » : SMR important et ASMR V par rapport aux autres HBPM (avis du 19/03/1997). – « Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l’hémodialyse et de l’hémofiltration chez les adultes » : SMR important et ASMR V par rapport aux médicaments de comparaison (avis du 21/02/2001).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d’évaluation : • Date d’examen et d’adoption : 18 février 2026. • Date d’audition du laboratoire et d’adoption de l’avis définitif : 6 mai 2026. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : non

2. Environnement médical^{6,7,8,9,10}

2.1 Généralités sur la maladie ou l’affection concernée

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) s’exprime sous deux formes cliniques principales : la thrombose veineuse profonde (TVP) et sa complication immédiate l’embolie pulmonaire (EP). Elle résulte d’une activation localisée de la coagulation avec constitution d’un thrombus dans le système veineux. Le thrombus ainsi formé peut provoquer une occlusion partielle ou totale de la lumière veineuse, obstruant ainsi la circulation du sang.

La MTEV est une pathologie fréquente et potentiellement grave, pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients ou entraîner des séquelles importantes par ses complications. En 2022, environ 62

⁶ Le Jeune S, Psitorius A-A, Planchon B et al. Mise au point - Risque thromboembolique veineux au cours des affections médicales aiguës. Partie 1 : modèles pathogéniques fondamentaux et cliniques, épidémiologie descriptive et analytique.

La Revue de médecine interne 2008 ;29 :452–61. 2

⁷ AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique (Recommandations et Argumentaire). Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Novembre 2009. Consulté le 10/01/2026 : [Recommandations pour les médicaments - ANSM](#).

⁸ Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:195-226.

⁹ ASH. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. 2018. (Révision en octobre 2022 sans modification)

¹⁰ Douillet D, SevestreM.-A., Yelnik C, Moumneh T, Cordeanu E.-M., Chauvin A, Roy P.-M., Oberlin M, Guenezan J, Lapebie F.-X., Rousseau G (2024). Recommandations sur la gestion de la prévention antithrombotique dans les structures d’urgence. Ann Fr Med Urgence 14:335-343. doi: 10.1684/afmu.2024.0602.

000 adultes ont été hospitalisés en France pour une MTEV en tant que cause principale d'hospitalisation, dont 48 000 pour une EP avec une mortalité globale hospitalière de plus de 5%¹¹. Les conséquences pulmonaires et cardiaques engendrées par cette affection altèrent considérablement la qualité de vie des patients.

2.2 Prise en charge actuelle

Les objectifs de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) sont :

- d'éviter les complications que sont l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique,
- de réduire la mortalité associée à la survenue d'une embolie pulmonaire.

Elle est réalisée habituellement jusqu'à déambulation active du patient et, d'une manière générale, tant que le risque thromboembolique persiste.

La prévention de la MTEV en médecine dépend du risque thromboembolique prenant en compte l'affection médicale aiguë, les facteurs de risque du patient et l'immobilisation. Il existe des situations cliniques à risque élevé de complications thromboemboliques veineuses, parmi lesquelles certaines affections médicales aiguës immobilisant le patient (telles qu'insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales, associées plus ou moins à d'autres facteurs de risque). Chez les patients immobilisés ayant une affection médicale aiguë et jugés à haut risque thromboembolique, la prescription de mesures thromboprophylactiques est systématique.

La thromboprophylaxie peut faire appel à des médicaments (HBPM, HNF ou fondaparinux) et/ou à des moyens mécaniques (contention élastique, compression pneumatique intermittente).

La survenue d'une hémorragie grave pouvant être fatale est le principal risque associé à l'administration de ces médicaments. Les facteurs accroissant le risque hémorragique sont un âge avancé, un faible poids corporel et un surdosage par accumulation suite à un défaut d'élimination de l'anticoagulant. L'insuffisance rénale est notamment associée à la fois à une augmentation du risque d'événement thromboembolique veineux et du risque hémorragique.

En cas de risque hémorragique supérieur au bénéfice attendu par la thromboprophylaxie médicamenteuse ou de contre-indications aux antithrombotiques, les mesures mécaniques seules sont recommandées.

En cas de risque thromboembolique supérieur au risque hémorragique, une thromboprophylaxie médicamenteuse doit être envisagée en 1^{ère} intention en association avec les mesures mécaniques, jusqu'à la déambulation active du patient. En pratique, bien que des scores de risque aient été proposés dans la littérature internationale (par exemple Padua ou IMPROVE), il n'existe pas en France d'outil validé, consensuel et largement implémenté permettant une stratification individualisée standardisée du risque thromboembolique en médecine aiguë.

Plusieurs antithrombotiques sont indiqués et déjà pris en charge dans la prophylaxie des événements thromboemboliques du patient immobilisé pour une affection médicale aiguë : trois HBPM (LOVENOX, FRAGMINE et FRAXIPARINE), des HNF (CALCIPARINE et HEPARINE CALCIQUE PANPHARMA) et le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) en l'absence de risque hémorragique important (faible poids, insuffisance rénale modérée à sévère ou patients très âgés). Le choix de l'antithrombotique doit notamment prendre en compte la fonction rénale du patient. Les HNF sont le traitement de référence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère à terminale (CICr < 30 ml/min). A noter que les indications AMM de ces différents anticoagulants ne sont pas totalement superposables.

¹¹ Gabet A, Blacher J, Tuppin P, Lailler G, Grave C, Sanchez O, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in France. Arch Cardiovasc Dis. 2024;117(12):715-24.

S'agissant des HBPM, bien qu'appartenant à une même classe thérapeutique (anticoagulants dérivés de l'héparine), elles diffèrent par leurs indications (partiellement superposables) et leurs posologies et schémas d'administration spécifiques, du fait de structures, poids moléculaires, activités biologiques (ratios d'activité anti-Xa / anti-IIa) et profils pharmacocinétiques spécifiques.

Selon les recommandations françaises de 2009 portant sur la « prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine »⁴, les HBPM et le fondaparinux sont préférés à l'HNF compte tenu d'une plus grande commodité d'emploi, d'une réduction du risque hémorragique (HBPM) et d'une réduction du risque de thrombopénie induite par l'héparine (sous HBPM et surtout sous fondaparinux). La durée de prescription recommandée est de 7 à 14 jours.

A noter que les principales recommandations de bonnes pratiques cliniques nationales (AFSSAPS 2009⁷) et internationales (ACCP 2012⁸, ASH 2018⁹) relatives à la thromboprophylaxie chez les patients immobilisés et ayant une affection médicale aiguë citent les HBPM en tant que classe. Toutefois, les études cliniques ayant évalué les HBPM sur lesquelles s'appuient l'ensemble de ces recommandations ont évalué l'énoxaparine, la daltéparine ou la nadroparine (dont les études randomisées contrôlées versus placebo, en double-aveugle, MEDENOX 1999, PREVENT 2003 et Fraise et al. 2000), mais pas la tinzaparine. Il en est de même pour les recommandations de l'ESMO 2023¹² qui recommandent une thromboprophylaxie chez les patients atteints de cancer hospitalisés pour une affection médicale aiguë en citant la classe des HBPM parmi les options thérapeutiques.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'INNOHEP (tinzaparine) sont les thérapeutiques utilisées et recommandées dans la prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients adultes immobilisés à cause d'une pathologie médicale aiguë (notamment, une insuffisance cardiaque aiguë, une insuffisance respiratoire aiguë, une infection sévère, un cancer actif ainsi qu'une maladie rhumatismale en poussée).

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Héparines de bas poids moléculaires (HBPM)				
LOVENOX et gé- nériques 4000 UI/0,4 ml (énoxaparine so- dique) SANOFI-AVENTIS FRANCE	« Traitement prophylactique des throm- boses veineuses profondes chez les pa- tients alités pour une affection médicale aigue : – Insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA, – Insuffisance respiratoire aiguë, – Ou un épisode d'infection aigue ou d'affection rhumatologique aigue, as- socié à au moins un facteur de risque thromboembolique veineux ».	24/05/2000 (ex- tension d'indica- tion)*	Important (ISP non)	ASMR III par rapport à CALCIPARINE pour une des affec- tions médicales ai- guës précisées dans le RCP. (1 ^{ère} héparine à avoir fait une démonstra- tion formelle préci- sant la dose efficace dans l'indication)
		04/11/2015 (re- nouvellement d'inscription)*	Important	-

¹² ESMO. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol. 2023;34:452-67.

	Depuis 2017 : « Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë (telle qu'insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales) et dont la mobilité est réduite, à risque thromboembolique veineux augmenté ».	14/02/2024 (inscription complé-ment de gamme)*	Important	ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites
FRAGMINE 5000 UI/0,2 ml (daltéparine so- dique) PFIZER	« Traitement prophylactique des throm- boses veineuses profondes (TVP) chez les patients alités pour une affection mé- dicale aiguë : – Une insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA, – Une insuffisance respiratoire aiguë, – Ou un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë, as- socié à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux ».	06/07/2005 (ex- tension d'indica- tion) 22/01/2014 (re- nouvellement d'inscription) 04/10/2023 (ins- cription complé- ment de gamme)	Important (ISP non)	ASMR V par rapport à LOVENOX (énoxaparine) 4000 UI (anti Xa)/0,4 ml
FRAXIPARINE 2 850 UI/0,3 ml, 3 800 UI/0,4 ml et 5 700 UI/0,6 ml (nadroparine cal- cique) VIATRIS	« Prophylaxie des troubles thrombo-em- boliques, notamment chez les patients at- teints d'une affection médicale aiguë (telle qu'insuffisance cardiaque aiguë, in- suffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales) et dont la mobilité est réduite, à risque thromboem- bolique veineux augmenté »	23/01/2019 (ex- tension d'indica- tion)	Faible (ISP non)	ASMR V dans la stra- tégie thérapeutique

Héparine non fractionnée (HNF)

CALCIPARINE (héparine calcique) CHEPLAPHARM	« Prévention des accidents thromboem- boliques veineux chez les patients alités, présentant une affection médicale aiguë (notamment en post infarctus, en cas d'insuffisance cardiaque, après un acci- dent vasculaire cérébral ischémique avec paralysie des membres inférieurs). L'uti- lisation est dans ce cas réservée à l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de moins de 30 ml/min selon l'estimation de la for- mule de Cockcroft) comme alternative possible à la prescription d'une hépa- rine de bas poids moléculaire. »	09/01/2013 (re- nouvellement d'inscription)	Important (ISP non)	-
HEPARINE CALCIQUE PANPHARMA 25 000 UI/mL (héparine calcique) PANPHARMA S.A.		24/01/2018 (ex- tension d'indica- tion)	Important (ISP non)	ASMR V par rapport à CALCIPARINE

Autre antithrombotique

ARIXTRA 2,5 mg/0,2 ml (fondaparinux) VIATRIS	« Prévention des événements thrombo- emboliques veineux chez l'adulte consi- déré comme étant à haut risque d'évène- ments thrombo-emboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë telle que : insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infec- tieuse ou inflammatoire aiguës. »	21/09/2005 (ex- tension d'indica- tion) 15/05/2013 (réé- valuation) 02/12/2015 (re- nouvellement d'inscription)	Important (ISP non)	ASMR V par rapport aux HBPM
---	--	--	------------------------	--------------------------------

* Le libellé d'indication de LOVENOX (énoxaparine) a été modifié en 2017 dans le cadre d'une procédure d'harmonisation des RCP d'énoxaparine. Il a été élargi à toute affection médicale aiguë associée à une mobilité réduite, en présence à risque thromboembolique veineux augmenté.

La spécialité ARIXTRA (fondaparinux) 1,5 mg/0,3 ml, également indiquée en prévention primaire de la maladie thromboembolique veineuse du patient alité pour une affection médicale aiguë mais unique-
ment en cas de ClCr comprise entre 20 et 50 ml/min, n'est pas retenue comme comparateur clinique-
ment pertinent compte tenu de son SMR jugé insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la

solidarité nationale (avis de la Commission de la Transparence du 05/12/2007, 10/03/2010, 15/05/2013 et 22/03/2017).

A noter que les spécialités à base d'héparine calcique (spécialités HEPARINE CALCIQUE PANPHARMA et CALCIPARINE) font l'objet de tensions d'approvisionnement persistantes en France, accentuées par l'arrêt de commercialisation des seringues préremplies de CALCIPARINE SC 5000 UI/0,2 ml et 7500 UI/0,3 ml pour raison commerciale¹³. Dans ce contexte, l'ANSM a émis des recommandations¹⁴ visant à assurer la continuité de traitement des patients qui ne peuvent bénéficier d'alternatives thérapeutiques.

➔ Traitements non-médicamenteux

Les moyens mécaniques (contention élastique, compression pneumatique intermittente ou compression plantaire) ne sont pas recommandés seuls en première intention ; ils sont proposés, dans la mesure du possible, en association avec les traitements antithrombotiques ou en cas de contre-indication ou de balance bénéfice/risque défavorable (notamment en raison d'un risque hémorragique particulier) à l'instauration d'un traitement par antithrombotiques. Ils ne sont donc pas retenus comme des CCP dans le cadre de cette évaluation.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical dans la prophylaxie des troubles thromboemboliques veineux des adultes immobilisés à cause d'une pathologie médicale aiguë est actuellement couvert par les trois autres HBPM, les HNF et le fondaparinux. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés sur le plan hémorragique, en particulier chez les sujets à risque, et qui soient dénués du risque de thrombopénie à l'héparine.

¹³ Selon le site de l'ANSM, les spécialités à base d'héparine calcique disponibles au 12/02/2025 :

- Les médicaments CALCIPARINE SC 5000 UI/0,2 ml et 7500 UI/0,3 ml ne sont plus commercialisés et ne doivent donc plus être prescrits.
- Les ampoules de CALCIPARINE SC de 0,5 ml (12 500 UI) et 0,8 ml (20 000 UI) sont disponibles en ville et les ampoules de CALCIPARINE SC de 0,5 ml (12 500 UI), 0,8 ml (20 000 UI) et 1ml (25000 UI) sont disponibles à l'hôpital.
- Tous les dosages d'HEPARINE CALCIQUE PANPHARMA sont disponibles à l'hôpital, mais ne sont pas commercialisés en ville.

¹⁴ [ANSM. Actualité - Héparine calcique en seringue préremplie : tensions d'approvisionnement et arrêt de commercialisation](#). Publié le 12/02/2025, mis à jour le 15/07/2025. Dans ce contexte, il est demandé aux médecins (ville et hôpital) de :

- Ne prescrire d'héparine calcique qu'à des patients en insuffisance rénale terminale (ClCr < à 15 ml/min),
- Privilégier autant que possible le recours aux autres anticoagulants, tels que les HBPM, même chez des patients insuffisants rénaux (hors insuffisance rénale terminale),
- En respectant les précautions d'emploi et les recommandations de surveillance clinique décrites dans les RCP, les HBPM peuvent être utilisées chez des patients souffrant d'insuffisance rénale selon les modalités suivantes : énoxaparine pour les patients ayant une ClCr ≥ 15 ml/min ; tinzaparine pour les patients ayant une ClCr > 20 ml/min ; dalteparine et nadroparine pour les patients ayant une ClCr > 30 ml/min. Pour les patients en insuffisance rénale sévère (ClCr ≤ 30ml/min), les doses d'énoxaparine et de tinzaparine doivent être celles préconisées dans les RCP. Une surveillance clinique étroite est recommandée.

A titre exceptionnel, les spécialités disponibles à l'hôpital ont pu être rétrocédées par les pharmacies hospitalières aux patients ambulatoires (article L.5121-30 du code de la santé publique).

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'AMM d'INNOHEP (tinzaparine) dans l'indication « traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients adultes immobilisés à cause d'une pathologie médicale aiguë » repose essentiellement sur un usage bien établi des HBPM dans cette indication.

A l'appui de cette demande d'inscription, le laboratoire a présenté les principales données cliniques fournies aux Autorités dans le cadre de la procédure européenne d'harmonisation des RCP des spécialités à base de tinzaparine lancée en 2014, ainsi que des données cliniques plus récentes, toutes issues d'une revue de la littérature et donc pour lesquelles on ne dispose que des publications. Le laboratoire a par ailleurs présenté une actualisation des données de tolérance.

Seule une étude randomisée contrôlée versus un CCP et multicentrique a été présentée. Il s'agit d'une étude pharmacocinétique française (Mahé et al. 2007)¹⁵ dont l'objectif principal était de comparer l'accumulation après administrations répétées pendant 8 jours de doses prophylactiques quotidiennes de tinzaparine (4 500 UI) ou d'énoxaparine (4 000 UI) chez 55 patients hospitalisés en médecine interne âgés de plus de 75 ans, présentant une insuffisance rénale (ClCr : 20 à 50 ml/min), un poids < 65 kg, et une affection médicale aiguë. L'indication de l'HBPM était une maladie aiguë sans précision pour 55% des patients, une insuffisance cardiaque et/ou une insuffisance respiratoire aiguë pour 38% et un autre motif pour 7%. Aucun événement thromboembolique symptomatique n'a été observé dans les deux groupes pendant la durée de l'étude (8 jours), néanmoins 5 cas d'hémorragies dont 2 majeurs (n=2/27 ; 7,4%) ont été rapportés dans le groupe tinzaparine et 4 dont 1 majeur (n=1/28 ; 3,6%) dans le groupe énoxaparine. La portée de ces résultats cliniques d'efficacité et de tolérance restent néanmoins très limitée du fait qu'ils s'agissent de données purement descriptives, évalués à titre exploratoire dans une étude pharmacocinétique, étude conduite en ouvert et sur un faible effectif, et dans un contexte où la posologie d'énoxaparine dans le groupe comparateur n'était pas conforme à son AMM actuelle qui requiert une diminution de dose (2 000 UI/j) en cas de ClCr < 30 ml/min.

Les autres études présentées par le laboratoire ne seront pas détaillées en raison de limites méthodologiques importantes :

- Une étude contrôlée randomisée (Green et al. 1990)¹⁶, monocentrique, conduite aux Etats-Unis entre 1988 et 1989 chez 41 patients atteints d'une lésion médullaire récente et d'une paralysie motrice complète. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la tinzaparine (LOGIPARIN) à doses prophylactiques par rapport à une héparine standard dans la prévention de la MTEV. La portée des résultats de cette étude est fortement limitée par le faible nombre de patients inclus dans un contexte de faible taux d'événements, le fait qu'il s'agisse d'une étude ancienne monocentrique conduite aux Etats-Unis (problèmes de transposabilité à la pratique française actuelle) et le fait que la posologie d'HNF dans le groupe comparateur était non optimale (posologie fixe de 5 000 UI x 3/j sans adaptation selon le TCA comme recommandé dans le RCP français des héparines calciques).

¹⁵ Mahé I, Aghassarian M, Drouet L, Bal Dit-Sollier C, Lacut K, Heilmann JJ, et al. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study. *Thromb Haemost.* 2007;97(4):581-6.

¹⁶ Green D. Prevention of Thromboembolism after Spinal Cord Injury Using Low-Molecular-Weight Heparin. *Ann Intern Med.* 15 oct 1990;113(8):571.

- Une étude de cohorte monocentrique, rétrospective (Marciniak et al. 2012)¹⁷, basée sur l'analyse de dossiers médicaux, conduite aux Etats-Unis entre 2007 et 2008 chez 140 patients admis en centre de réadaptation aiguë dans les 3 mois suivant une lésion médullaire aiguë. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la tinzaparine (14 patients sous tinzaparine 3 500 UI 1x/jour et 58 patients sous tinzaparine 4 500 UI 1x/jour) par rapport à l'énoxaparine (40 mg 1x/jour) dans la prévention de la MTEV. La portée des résultats de cette étude est fortement limitée par son caractère observationnel et rétrospectif sur dossier médical, les importants déséquilibres entre les groupes aussi bien en termes d'effectifs que de caractéristiques cliniques (malgré des ajustements statistiques le risque de biais de confusion résiduelle demeure très élevé), des intervalles de confiance très larges, et le fait qu'il s'agisse d'une étude ancienne conduite dans un seul centre aux Etats-Unis (problèmes de transposabilité à la pratique française actuelle),
- Deux études cliniques multicentriques randomisées mais en ouvert dont l'objectif était de comparer l'efficacité de trois posologies d'anticoagulant, dont la tinzaparine, sur la mortalité et/ou sur les événements thrombotiques et hémorragiques chez des patients hospitalisés pour une pneumonie liée au Covid-19, souvent en réanimation (étude ANTICOVID - Labbé et al. 2023¹⁸ ; étude PROTHROM_COVID - Munoz Rivas et al. 2022¹⁹). La portée des résultats est fortement limitée par les éléments suivants :
 - L'étude ANTICOVID conduite en France en 2021, qui a inclus 339 patients, ne permet pas d'évaluer la tinzaparine puisque les résultats présentés portent sur l'ensemble des patients traités quel que soit l'antithrombotique reçu (seuls 46% ont reçu de la tinzaparine).
 - L'étude PROTHROM_COVID conduite en Espagne en 2021, qui a inclus 300 patients, a été arrêtée prématurément sur la base de l'analyse de futilité et de la baisse du recrutement. Seuls les résultats d'une analyse intermédiaire sont donc disponibles.
 - Le contexte physiopathologique (état prothrombotique spécifique) et la population (forte proportion de patients sévères) diffèrent substantiellement de la médecine aiguë « standard », ce qui limite l'extrapolation à l'indication ciblée.
 - Ces études avaient pour objectif principal de comparer différentes posologies d'anticoagulants, à savoir la dose prophylactique dite « standard » à deux posologies dites « élevée » (7 000 UI/j ou 100 UI/kg/jour) et « thérapeutique » (175 UI/kg/jour) non validées par le RCP dans l'indication faisant l'objet de cette évaluation.
- Une étude de cohorte de pharmacocinétique monocentrique, rétrospective, non comparative, conduite entre 2020 et 2021 en France (Gouin et al. de 2024)²⁰. L'objectif principal était d'évaluer la bioaccumulation de la tinzaparine sodique aux doses prophylactiques (4500 UI/j) et curatives standards chez des patients hospitalisés avec une insuffisance rénale sévère et/ou terminale, sans autre critère de sélection. La portée des résultats cliniques issus de cette étude est fortement limitée par sa nature observationnelle rétrospective et non comparative, dans un contexte où celle-ci n'a pas été conçue pour l'évaluation de ces critères, et par la population incluse hétérogène en termes de profil de risques et d'indication à la prophylaxie. A noter qu'une

¹⁷ Marciniak CM, Kaplan J, Welty L, Chen D. Enoxaparin Versus Tinzaparin for Venous Thromboembolic Prophylaxis During Rehabilitation After Acute Spinal Cord Injury: A Retrospective Cohort Study Comparing Safety and Efficacy. PM&R. janv 2012;4(1):11-7.

¹⁸ Labbé V, Contou D, Heming N, et al. Effects of Standard-Dose Prophylactic, High-Dose Prophylactic, and Therapeutic Anticoagulation in Patients With Hypoxemic COVID-19 Pneumonia: The ANTICOVID Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 1 juin 2023;183(6):520.

¹⁹ Muñoz-Rivas N, Aibar J, Gabara-Xancó C, Trueba-Vicente Á, Urbelz-Pérez A, Gómez-Del Olmo V, et al. Efficacy and Safety of Tinzaparin in Prophylactic, Intermediate and Therapeutic Doses in Non-Critically Ill Patients Hospitalized with COVID-19: The PROTHROMCOVID Randomized Controlled Trial. J Clin Med. 24 sept 2022;11(19):5632.

²⁰ Gouin-Thibault I. Tinzaparin, an alternative to subcutaneous unfractionated heparin, in patients with severe and end-stage renal impairment: a retrospective observational single-center study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2024.

part importante des patients inclus avaient une ClCr <20 ml/min (66% sur l'ensemble), population pour laquelle l'utilisation de la tinzaparine n'est ni recommandée ni validée par le RCP.

3.2 Profil de tolérance

3.2.1 Profil général

Le profil de tolérance de la tinzaparine est à ce jour bien connu, marqué essentiellement par le risque hémorragique pouvant dans de rares cas conduire au décès ou à un handicap. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des hémorragies, une anémie consécutive à une hémorragie et des réactions sur le site d'injection (cf. RCP pour plus de précisions).

D'après les données de ce PSUR, couvrant la période du 1er mars 2013 au 2 décembre 2023, l'exposition cumulée à la tinzaparine dans l'ensemble de ses indications a été estimée à 141 134 786 périodes de traitement depuis sa commercialisation et à 72 174 782 périodes de traitement au cours de la période du PSUR. Les spécialités INNOHEP (tinzaparine sodique) sont approuvées depuis 1991 au Danemark et sont aujourd'hui autorisées dans 29 pays.

Au cours de cette période, aucune mesure majeure n'a été prise pour des raisons de sécurité. Des modifications de l'information de référence (RCP) ont été effectuées pour prendre en compte l'harmonisation européennes des sections 4.1 et 4.2 des HBPM.

Quatorze signaux de tolérance ont été identifiés au cours de la période couverte par le PSUR. Tous ces signaux ont été clôturés et réfutés, sauf un qui a été approuvé : erreurs médicamenteuses dues à la confusion entre les concentrations et les dosages pour le traitement et la prophylaxie de la thrombose. Ces erreurs médicamenteuses ont fait l'objet d'un suivi particulier dans le cadre des activités de pharmacovigilance de routine. En raison du faible nombre de cas reçus jusqu'en mai 2021, ce signal ne fait plus l'objet d'un suivi particulier.

3.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

INNOHEP (tinzaparine sodique) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (version 5.0 du 27/02/2017) dont les risques importants identifiés et potentiels et informations manquantes sont détaillés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Résumé des risques de tolérance identifiés, potentiels ou pour lesquels des données restent manquantes présentés dans le Plan de Gestion des Risques de INNOHEP (PGR du 27/02/2017 – version 5.0)

Risques importants identifiés	– Réactions allergiques graves – Hémorragies – Thrombocytopénie et thrombocytopénie induite par l'héparine – Ostéoporose liée à une utilisation prolongée, y compris les fractures – Hyperkaliémie
Risques importants potentiels	– Aucun
Informations manquantes	– Utilisation chez les patients dont la clairance de la créatinine <20 ml/min – Utilisation chez les enfants – Utilisation pendant l'allaitement – Effets sur la fertilité – Informations de sécurité en cas d'utilisation au-delà de 6 mois

L'ensemble des risques et informations manquantes sont suivis dans le cadre des activités de pharmacovigilance de routine.

3.3 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.4 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

L'AMM d'INNOHEP (tinzaparine) dans le « traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients adultes immobilisés à cause d'une pathologie médicale aiguë, notamment une insuffisance cardiaque aiguë, une insuffisance respiratoire aiguë, une infection sévère, un cancer actif ainsi qu'une maladie rhumatismale en poussée » a été octroyée en 2017 dans le cadre d'une procédure européenne d'harmonisation des RCP des spécialités INNOHEP. Cette AMM repose essentiellement sur un usage bien établi des HBPM dans cette indication, dans un contexte où la tinzaparine était autorisée depuis plusieurs années dans cette indication dans certains pays européens.

Cette demande repose donc uniquement sur des études issues d'une revue de la littérature.

Les données cliniques d'efficacité et de tolérance présentées pour documenter l'efficacité et la tolérance hémorragique de la tinzaparine dans l'indication revendiquée reposent sur un ensemble hétérogène d'études, globalement d'un faible niveau de preuve, comprenant une étude clinique randomisée multicentrique en ouvert dont l'objectif était de comparer différentes posologies de tinzaparine dans un contexte très spécifique d'hospitalisation pour pneumonie à COVID-19, des études monocentriques anciennes, des études pharmacocinétiques et des études observationnelles rétrospectives. Ces études ont également comme limite importante d'avoir été conduites sur de faibles effectifs.

La portée des données cliniques fournies est donc limitée par les points suivants :

- On ne dispose d'aucune étude clinique randomisée comparative ayant évalué la tinzaparine versus l'une des alternatives disponibles, en particulier l'une des 3 autres HBPM déjà remboursées, ou versus placebo, conduite spécifiquement chez des patients adultes immobilisés à cause d'une pathologie médicale aiguë. Il n'est donc pas formellement établi que la tinzaparine, aux deux posologies recommandées (3 500 ou 4 500 UI 1x/jour selon le risque thrombotique du patient), ait une efficacité au moins équivalente aux trois autres HBPM sans surrisque hémorragique associé.
- Les données cliniques disponibles pour les 3 autres HBPM dans cette indication sont d'un meilleur niveau de preuve, en particulier pour LOVENOX (énoxaparine) et FRAGMINE (daltéparine). En effet, ces deux HBPM ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique randomisé multicentrique en double-aveugle comparatif versus placebo, sur des effectifs importants (respectivement environ 1000 et 3700 patients), et dans la population de l'AMM (patients alités ayant une insuffisance cardiaque sévère, une insuffisance respiratoire sévère ou une maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës), permettant des conclusions robustes. On dispose aujourd'hui d'un recul d'utilisation important pour ces spécialités qui ont obtenu leur AMM respectivement en 1999 et 2003 dans cette indication. La FRAXIPARINE (nadroparine) a également fait la démonstration de son efficacité par rapport au placebo dans un essai clinique randomisé en double-aveugle, bien que de moindre ampleur et dans une sous-population de l'AMM.

- La tinzaparine pourrait avoir un intérêt chez les patients insuffisants rénaux sévères (ClCr < 30 ml/min) compte tenu de son profil pharmacocinétique. Toutefois, cet avantage potentiel reste principalement étayé par des données pharmacocinétiques, et non par une démonstration robuste comparative sur des critères cliniques d'efficacité, notamment en comparaison à l'HNF qui reste le traitement de référence d'après les recommandations dans cette population. A noter que d'après son RCP la tinzaparine n'est pas recommandée chez les patients présentant une ClCr < 30 ml/min en l'absence d'une posologie établie pour cette population. Néanmoins il est précisé que les données actuelles montrent qu'il n'y a pas d'accumulation chez les patients présentant une ClCr >20 ml/min, et qu'un traitement par INNOHEP (tinzaparine) peut donc être initié avec un contrôle de l'activité antiXa en cas de besoin dans cette population, si le bénéfice attendu est supérieur au risque.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

L'objectif de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse est d'éviter les deux complications que sont l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique tout en contrôlant la survenue d'hémorragies.

Chez les patients immobilisés ayant une affection médicale aiguë et jugé à haut risque thromboembolique, la prescription de mesures thromboprophylactiques est systématique.

La thromboprophylaxie peut faire appel à des médicaments (HBPM, HNF ou fondaparinux) et/ou à des moyens mécaniques (contention élastique, compression pneumatique intermittente).

La survenue d'une hémorragie grave pouvant être fatale est le principal risque associé à la prise de ces médicaments. Les facteurs accroissant le risque hémorragique sont un âge avancé, un faible poids corporel et un surdosage par accumulation suite à un défaut d'élimination de l'anticoagulant. L'insuffisance rénale est notamment associée à la fois à une augmentation du risque d'événement thromboembolique veineux et du risque hémorragique.

En cas de risque hémorragique supérieur au bénéfice attendu par la thromboprophylaxie médicamenteuse ou de contre-indication aux antithrombotiques, les mesures mécaniques seules sont recommandées.

En cas de risque thromboembolique supérieur au risque hémorragique, une thromboprophylaxie médicamenteuse doit être envisagée en 1ère intention en association avec les mesures mécaniques, jusqu'à la déambulation active du patient : HBPM (LOVENOX, FRAGMINE et FRAGMINE sont déjà remboursées), HNF (CALCIPARINE et HEPARINE CALCIQUE PANPHARMA) ou fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) en l'absence de risque hémorragique important (faible poids, insuffisance rénale modérée à sévère ou patients très âgés). Le choix de l'antithrombotique doit notamment prendre en compte la fonction rénale du patient. Les HNF sont le traitement de référence chez les patients

présentant une insuffisance rénale sévère à terminale (ClCr < 30 ml/min). A noter que les indications AMM de ces différents anticoagulants ne sont pas totalement superposables.

Par ailleurs, bien qu'appartenant à une même classe thérapeutique (anticoagulants dérivés de l'héparine), les HBPM diffèrent par leurs indications (partiellement superposables), posologies et schémas d'administration spécifiques, du fait de leurs structures, poids moléculaires, ratios d'activité anti-Xa / anti-IIa et profils pharmacocinétiques différents.

Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Par manque de données cliniques robustes documentant l'efficacité et la tolérance hémorragique d'INNOHEP (tinzaparine) à la dose de 3 500 UI et 4 500 UI/jour, notamment en comparaison aux alternatives disponibles, la commission de la Transparence considère que sa place n'est pas établie dans la stratégie thérapeutique de la thromboprophylaxie chez les patients immobilisés ayant une affection médicale aiguë. Des alternatives thérapeutiques mieux évaluées et pour lesquelles on dispose d'un recul d'utilisation important sont en effet actuellement disponibles, en particulier l'énoxaparine, la dalteparine et le fondaparinux, mais également l'HNF (dont l'AMM est restreinte aux patients insuffisants rénaux sévères) et la nadroparine.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Sans objet.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La maladie thromboembolique veineuse est une maladie grave pouvant engager le pronostic vital du patient (embolie pulmonaire fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi dans cette indication faute de données cliniques robustes documentant l'efficacité thromboprophylactique de la tinzaparine et le risque hémorragique associé dans la population de l'AMM notamment versus les alternatives disponibles pour lesquelles on dispose de données d'un meilleur niveau de preuve (dont 3 autres HBPM).
- ➔ La place d'INNOHEP (tinzaparine) n'est à ce jour pas établie dans la prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse des patients adultes immobilisés à cause d'une pathologie médicale aiguë au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1), faute de données cliniques suffisantes.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical identifié à disposer de traitements plus efficaces et mieux tolérés sur le plan hémorragique, notamment chez les patients à risque,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu de :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soin et/ou de vie pour le patient ou son entourage,

INNOHEP (tinzaparine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INNOHEP 3 500 UI et 4 500 UI (tinzaparine), solution injectable en seringue préremplie, est insuffisant dans l'indication « Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients adultes immobilisés à cause d'une pathologie médicale aiguë, notamment une insuffisance cardiaque aiguë, une insuffisance respiratoire aiguë, une infection sévère, un cancer actif ainsi qu'une maladie rhumatismale en poussée » pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale et au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription d'INNOHEP 3 500 UI et 4 500 UI (tinzaparine), solution injectable en seringue préremplie, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM « Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients adultes immobilisés à cause d'une pathologie médicale aiguë, notamment une insuffisance cardiaque aiguë, une insuffisance respiratoire aiguë, une infection sévère, un cancer actif ainsi qu'une maladie rhumatismale en poussée ».

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.5 Population cible

Sans objet.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

Sans objet.