

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 juillet 2014

INNOHEP 10 000 UI anti-Xa/0,5 ml, solution injectable (SC) en seringue pré-remplie

B/2 (CIP : 34009 339 723 9 4)

B/10 (CIP : 34009 339 725 1 6)

INNOHEP 14 000 UI anti-Xa/0,7 ml, solution injectable (SC) en seringue pré-remplie

B/2 (CIP : 34009 339 726 8 4)

B/10 (CIP : 34009 339 728 0 6)

INNOHEP 18 000 UI anti-Xa/0,9 ml, solution injectable (SC) en seringue pré-remplie

B/2 (CIP : 34009 339 729 7 4)

B/10 (CIP : 34009 339 731 1 7)

Laboratoire LEO Pharma

DCI	Tinzaparine
Code ATC (année)	B01AB10 (anticoagulant, Héparine de Bas Poids Moléculaire)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention des récurrences, chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie ».

SMR	Important dans l'extension d'indication.
ASMR	INNOHEP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie thérapeutique du traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et la prévention de ses récurrences chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie. Il n'existe pas de comparaison directe entre les HBPM dans cette indication, notamment entre la tinzaparine (INNOHEP) et la daltéparine (FRAGMINE) et la démonstration de l'intérêt thérapeutique de INNOHEP vis-à-vis des anticoagulants oraux antivitamine K n'est pas solidement établie.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1^{ère} intention

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date de l'AMM initiale : 13 octobre 1995 Date du rectificatif AMM pour l'extension d'indication : 19 juin 2013
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classification ATC	2013 B Sang et organes hématopoïétiques B01A Antithrombotiques B01AB Groupe de l'héparine B01AB10 Tinzaparine
--------------------	---

02 CONTEXTE

Demande d'inscription sécurité sociale et collectivités pour les dosages à 10 000UI anti-Xa/0,5 ml, 14 000UI anti-Xa/0,7 mL et 18 000 UI anti Xa/0,9 mL de la spécialité INNOHEP (tinzaparine, une HBPM) dans l'extension d'indication: traitement prolongé de la MTEV symptomatique et prévention des récurrences chez les patients ayant un cancer.

INNOHEP curatif (à ces dosages) est pris en charge dans les autres indications de son AMM (taux de remboursement: 65% ; agréées aux Collectivités pour B/10).

C'est la seconde HBPM à obtenir l'AMM dans cette indication après FRAGMINE (daltéparine) qui a obtenu un SMR important et une ASMR mineure (niveau IV) par rapport aux AVK selon l'avis du 30 juin 2010.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Cette héparine est une héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Ses indications sont les suivantes :

- **Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie**

- Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées.

- Traitement curatif des embolies pulmonaires sans signes de gravité, en l'absence de maladie cardiopulmonaire préexistante et à l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical. Lorsque des signes d'instabilité hémodynamique sont présents, l'héparine non fractionnée (HNF), et éventuellement la thrombolyse ou l'embolectomie chirurgicale doivent être préférées. Ce traitement n'est pas indiqué chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale récente. »

04 POSOLOGIE

« Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie :

- Le traitement sera administré à la posologie curative habituelle de 175 UI anti-Xa/kg une fois par jour par voie sous-cutanée.

- La durée de traitement recommandée est de 3 à 6 mois. Si le traitement anticoagulant doit être prolongé au-delà de 6 mois, le relais par les AVK doit être envisagé étant donnée l'absence de données sur l'utilisation de la tinzaparine au-delà de cette période.

La posologie des HBPM n'a pas été évaluée en fonction du poids corporel chez les patients d'un poids supérieur à 100 kg ou inférieur à 40 kg. Il peut apparaître chez ces patients une moindre efficacité des HBPM pour les patients de plus de 100 kg ou un risque hémorragique accru pour les patients de poids inférieur à 40 kg. Une surveillance clinique particulière s'impose.

A titre d'exemple, et en fonction du poids du patient, les posologies à administrer sont les suivantes :

Poids corporel	Volume d'INNOHEP par injection (1 par jour) 1 ml de solution = 20 000 UI anti-Xa
45 kg	0,4 ml = 8 000 UI anti-Xa
55 kg	0,5 ml = 10 000 UI anti-Xa
70 kg	0,6 ml = 12 000 UI anti-Xa
80 kg	0,7 ml = 14 000 UI anti-Xa
90 kg	0,8 ml = 16 000 UI anti-Xa
≥ 100 kg	0,9 ml = 18 000 UI anti-Xa

Contrôle de l'activité anti-Xa :

La majorité des études cliniques qui ont démontré l'efficacité des HBPM ayant été conduites avec une dose adaptée au poids et sans surveillance biologique particulière, l'utilité d'une surveillance biologique n'a pas été établie pour apprécier l'efficacité d'un traitement par HBPM. Toutefois, la surveillance biologique par détermination de l'activité anti-Xa peut être utile pour gérer le risque hémorragique, dans certaines situations cliniques fréquemment associées à un risque de surdosage. Ces situations concernent essentiellement les indications curatives des HBPM, en raison des doses administrées, quand existe :

- une insuffisance rénale légère à modérée (clairance estimée selon la formule de Cockcroft de l'ordre de 30 à 60 ml/min): en effet, contrairement à l'héparine standard non fractionnée, les HBPM s'éliminent en grande partie par le rein et toute insuffisance rénale peut conduire à un surdosage relatif. L'insuffisance rénale sévère constitue, quant à elle, une contre-indication à l'utilisation des HBPM aux doses curatives ;
- un poids extrême (maigre voire cachexie, obésité) ;
- une hémorragie inexpliquée. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique d'un événement thromboembolique veineux (ETEVE) symptomatique a pour objectif de prévenir le décès du patient (notamment en cas d'embolie pulmonaire (EP)), la migration embolique, l'extension du thrombus, les récurrences précoces et tardives de thrombose veineuse profonde (TVP) et EP, l'apparition d'un syndrome post-thrombotique et d'une hypertension artérielle pulmonaire chronique.

Selon des recommandations de bonne pratique française^{1,2}, le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) par anticoagulant oral (AVK) en cas de cancer évolutif est moins efficace et moins bien toléré que chez les patients indemnes de cancer. Le traitement prolongé par HBPM permet une réduction significative et importante du risque de récurrence sans augmentation du risque hémorragique. Ces résultats ont été obtenus avec des posologies d'HBPM légèrement inférieures aux posologies curatives habituelles, sauf pour la tinzaparine. Devant une MTEV confirmée objectivement, survenant au cours d'un cancer, une HBPM en relais du traitement initial est recommandée (Grade A).

¹ Recommandations de bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Agence française de Sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), novembre 2009.

² Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de cancer. Prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter chez les patients atteints de cancer. Recommandations de l'institut national du cancer, avril 2008.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les médicaments qui sont indiqués dans le traitement curatif prolongé de la maladie thromboembolique veineuse et dans la prévention de sa récurrence chez les patients ayant un cancer sont :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
FRAGMINE (daltéparine) Pfizer	Oui	Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences chez les patients cancéreux	30/06/2010	important	Mineure (IV) par rapport aux AVK
PREVISCAN (fluindione) Merck Santé	Non	Traitement des TVP et de l'EP, ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.	27/07/2011		ND
SINTROM MINI-SINTROM (acénocoumarol) Novartis Pharma			03/11/2010		
COUMADINE (warfarine) Bristol-Myers Squibb			01/02/2012		

*classe pharmaco-thérapeutique, ND : non déterminée

Remarque :

- Les anticoagulants non AVK (NACO : ELIQUIS, PRADAXA, XARELTO) n'ont pas l'AMM dans cette indication.
- Les autres héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et le fondaparinux (ARIXTRA) sont indiquées dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire à court terme. Elles ne sont pas indiquées en traitement prolongé (prévention secondaire) (cf. leur RCP). Selon une recommandation de bonne pratique clinique (Afssaps, novembre 2009), chez les patients adultes ayant un cancer évolutif, « trois HBPM sont recommandées : la daltéparine (FRAGMINE) et, avec un niveau de preuve plus faible, la tinzaparine (INNOHEP) et l'énoxaparine (LOVENOX). » A ce jour, LOVENOX n'a toujours pas l'AMM en France dans cette indication. Les AVK sont considérés comme des médicaments de seconde intention dans cette indication.

Conclusion

Les comparateurs pertinents de INNOHEP dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et la prévention de ses récurrences chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie sont FRAGMINE (daltéparine) et, en relais de l'héparine, PREVISCAN, SINTROM et COUMADINE.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

INNOHEP dispose d'une AMM dans cette nouvelle indication en Allemagne, Danemark, Portugal, Espagne et Suède.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) symptomatique et la prévention des récurrences chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie, le dossier repose sur deux études pivots qui ont inclus des patients ayant une thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou une embolie pulmonaire (EP) : les études LITE-Cancer (sous-étude de l'étude Main-LITE, Hull 2006³ ; Hull 2007⁴) et Romera 2009⁵. Dans ces études, l'efficacité et les effets indésirables de la tinzaparine ont été comparés à ceux du traitement par AVK.

Le laboratoire a présenté les résultats d'autres études qui ne sont pas détaillés dans cet avis pour les raisons suivantes :

- Les études (Home LITE⁶, Daskalopoulos 2005⁷, Perez de Llano 2010⁸) ont inclus indifféremment des patients ayant ou non un cancer et il n'y a pas eu de stratification sur ce critère.
- Les études observationnelles^{9,10,11} ne sont pas comparatives et n'ont pas exclusivement concerné des patients ayant un cancer.

Deux méta-analyses ont été présentées par le laboratoire :

- Une méta-analyse réalisée par l'ANSM prenant en compte les deux études pivots.
- Une méta-analyse prenant en compte les cinq études ayant comparé la tinzaparine à un AVK pour le traitement prolongé pour une MTEV chez des patients ayant ou non un cancer (Laporte, 2012¹²).

Il n'existe pas de comparaison directe entre les HBPM dans cette indication, notamment entre la tinzaparine (INNOHEP) et la daltéparine (FRAGMINE) et l'énoxaparine (LOVENOX).

³ Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062-72.

⁴ Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Self-managed long-term low-molecular weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. *Am J Med* 2007;120:72-82.

⁵ Romera A et al. A Randomised Open-Label Trial Comparing Long-term Sub-Cutaneous Low-Molecular-weight Heparin Compared with Oral-Anticoagulant Therapy in the Treatment of Deep Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:349-356.

⁶ Hull RD, Pineo GF, Brant R et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. *Am J Med* 2009;122:762-9.

⁷ Daskalopoulos ME, Daskalopoulou SS, Tzortis E, Sfiridis P, Nikolaou A, Dimitroulis D, et al. Long-term treatment of deep venous thrombosis with a low molecular weight heparin (tinzaparin): a prospective randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:638e50.

⁸ Perez-de-Llano L A, Virginia Leiro-Fernandez, Rafael Golpe, Jose M. Nunez-Delgado, Ana Palacios-Bartolome, Lidia Mendez-Marote and Esteve Colome-Nafria Comparison of tinzaparin and acenocoumarol for the secondary prevention of venous thromboembolism: A multicentre, randomized study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(8):744-9. doi: 10.1097/MBC.0b013e3283401406.

⁹ E. Dimakakos*, G. Oikonomopoulos, O. Triadafilou, K. Syrigos. Evolution of long term use of tinzaparin (6 months) in patients with DVT. *Thrombosis Research* 2010; 125: S166-S191. Abstract

¹⁰ E. Dimakakos*, O. Triadafilou, G. Oikonomopoulos, K. Syrigos. Evolution of long term use of tinzaparin (12 months) in patients with pulmonary embolism. *Thrombosis Research* 2010; 125: S166-S191 Abstract

¹¹ Pautas E, Gouin I, Beloot O, Andreux J.P and Siguret V. Safety profile of tinzaparin administered once daily at a standard curative dose in two hundred very elderly patients. *Drug safety* 2002; 25: 725-733.

¹² Laporte S, Bertoletti L, Romera A, Mismetti P, Pérez de Llano LA, Meyer G. Long-term treatment of venous thromboembolism with tinzaparin compared to vitamin K antagonists: a meta-analysis of 5 randomized trials in non-cancer and cancer patients. *Thromb Res* 2012;130:853-8.

08.1 Efficacité

Méthodologie :

Les deux études retenues sont ouvertes, comparatives, randomisées, en groupes parallèles et multicentriques.

Etude Main-LITE/LITE Cancer

Elle avait pour objectif principal de comparer l'efficacité d'un traitement prolongé par tinzaparine à celle d'un traitement par HNF relayée par warfarine (AVK). La durée du traitement a été de 3 mois. Sur les 737 patients randomisés (369 dans le groupe tinzaparine et 368 dans le groupe HNF/warfarine dans la population globale de Main-LITE), 100 patients dans chaque groupe avaient un cancer à l'inclusion (sous-étude LITE Cancer). Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été fait pour cette sous-étude.

La tinzaparine a été prescrite à la posologie fixe de 175 UI anti-Xa/kg en une injection quotidienne durant 3 mois. Dans le groupe AVK, les patients ont reçu une HNF avec relais précoce par warfarine poursuivie pendant 3 mois. Les critères de jugement ont été la récurrence thromboembolique (RTE, critère principal), les décès, la survenue de manifestations hémorragiques, de thrombopénie à 3 et 12 mois.

Etude ROMERA

Elle avait pour objectif principal de comparer l'efficacité d'un traitement prolongé par tinzaparine à celle d'un traitement par tinzaparine relayée par acénocoumarol (AVK). La durée du traitement a été de 6 mois. Parmi les 241 patients avec une maladie thromboembolique symptomatique randomisés, un sous-groupe de 69 patients avaient un cancer à l'inclusion. Dans le groupe tinzaparine (n = 36), le traitement débuté à la posologie fixe de 175 UI anti-Xa/kg en une injection quotidienne a été poursuivi 6 mois. Dans le groupe AVK (n = 33), le traitement a été débuté par la tinzaparine à la posologie de 175 UI anti-Xa/kg en une injection quotidienne puis relayée par l'acénocoumarol poursuivi pendant 6 mois. Les critères de jugement ont été la récurrence thromboembolique (RTE) à 6 mois et à 12 mois. Dans cette étude, aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été fait.

Bien que ces études aient inclus des patients ayant ou non un cancer, une analyse dans le sous-groupe des patients cancéreux est acceptable car les patients ayant un cancer ont été stratifiés à la randomisation (Main LITE, Hull, 2006) ou pré-spécifiés dans le protocole ou le plan d'analyse (Romera, 2009).

Résultats :

Etude Main-LITE/LITE Cancer

Dans la population globale de l'étude (Main-LITE), l'incidence des RTE à 3 mois et à 12 mois n'a pas différé entre les deux groupes.

Dans la population des patients atteints de cancer (LITE Cancer), l'incidence des RTE à 3 mois a été de 6% dans le groupe tinzaparine et de 10% dans le groupe AVK, différence non significative également. Après 12 mois de traitement, cette incidence a été plus faible dans le groupe tinzaparine ([7 (7%)] que dans le groupe HNF/warfarine ([16 (16%)]), soit une différence absolue de - 9,0% [-21,7 ; -0,7], p=0,04 et une réduction du risque relatif de RTE de 56% (RR=0,44) par rapport au groupe contrôle.

Tableau : récurrences de MTEV [n (%)] à 3 et 12 mois dans l'étude Main-LITE cancer

	tinzaparine* N=100	AVK N=100	E** (IC95%)	p
M3	6 (6)	10 (10)	-4,0 (-12,0 ; 4,1)	0,3
M12	7 (7)	16 (16)	-9,0 (-21,7 ; -0,7)	0,044

*175UI/Kg/jour; **Différence absolue; ND=Non disponible

Les résultats à 12 mois dans le sous-groupe stratifié de patients ayant un cancer sont en faveur d'un traitement prolongé par tinzaparine. Mais ces résultats doivent être interprétés avec prudence car il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes dans la population globale.

Etude ROMERA :

Dans la population des patients atteints de cancer, l'incidence des RTE n'a pas différé entre les groupes tinzaparine et tinzaparine/acénocoumarol après 6 et 12 mois de traitement.

Tableau : efficacité de la tinzaparine versus acénocoumarol sur les RTE dans l'étude ROMERA

	Récidives thromboemboliques n (%)		
	tinzaparine	tinzaparine/ acénocoumarol	IC95%, p
Population totale	N=119	N=122	
Période de D0 à M12			
M6	5 (4,2)	7 (5,7)	p=0,6
M12	6 (5)	13 (10,65)	(-12 ; 1,1); p=0,11
Période suivant la période de traitement initial (de D12 à M12)			
M12	1 (0,85)	7 (5,7)	(-9,3 ; -0,46); p=0,03
Patients ayant un cancer	n=36	n=33	
Période de D0 à M12			
M6	2 (5,5)	3 (9,1)	(-15,9 ; 8,8%); p=0,58
M12	2 (5,5)	7 (21,2)	(-31,5% ; 0,17); p=0,06
Période suivant la période de traitement initial (de D12 à M12)			
M12	0 (0)	5 (15,16)	(-7,6 ; -0,58); p=0,015

*175UI/kg/j

Méta-analyse faite par l'Afssaps en 2009 :

Cette méta-analyse (non publiée) a pris en compte les études dans lesquelles les patients ayant un cancer étaient stratifiés à la randomisation ou pré-spécifiés dans le protocole ou le plan d'analyse (réf.^{3,5}).

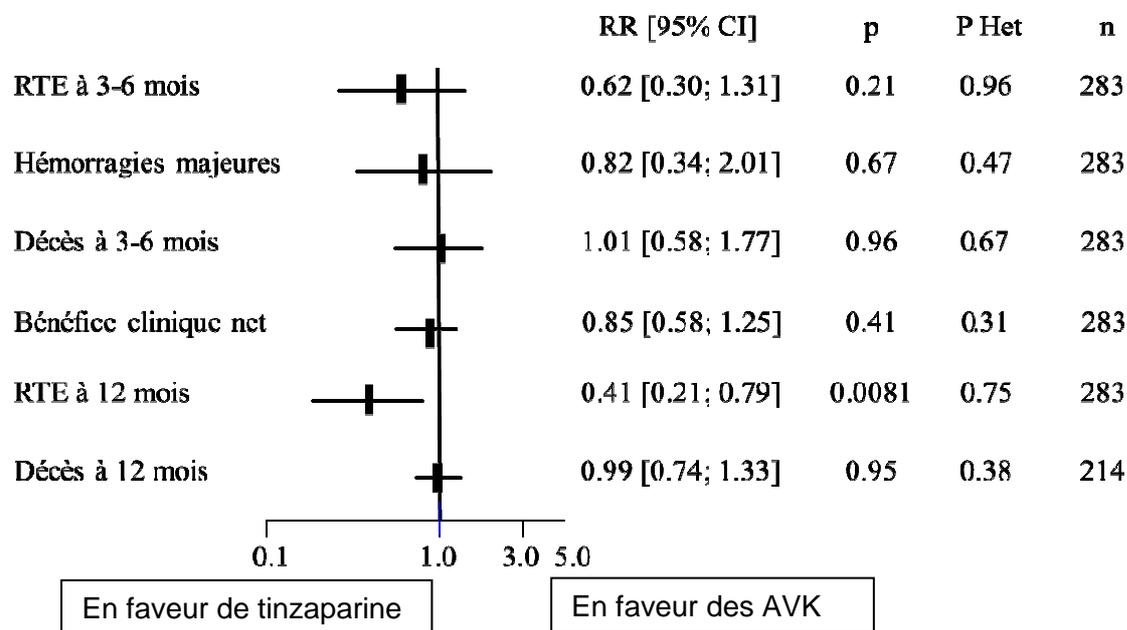
- Récidives thromboemboliques:
 - o A 3-6-mois de traitement: RR = 0,60 (IC95% [0,26 ; 1,41]), différence non significative.
 - o A 12-mois de suivi: RR = 0,39 (IC95% [0,19 ; 0,81]), différence significative en faveur de la tinzaparine.
- Hémorragies majeures (pop. globale de cinq études^{3,4,5,6,7,8}): RR = 0,62 (IC95% [0,34 ; 1,13]), différence non significative.
- Tout saignement (pop. globale de quatre études^{3,4,6,7,8}) : RR = 0,71 (IC95% [0,54 ; 0,94]), différence significative en faveur de la tinzaparine.

Méta-analyse de Laporte (2012)

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'intérêt thérapeutique de la tinzaparine à dose curative en comparaison à un AVK pour le traitement prolongé des patients ayant une maladie thromboembolique veineuse. Cinq études comparant la tinzaparine à un AVK pour des traitements prolongés chez des patients ayant ou non un cancer ont été retenues^{4,5,6,7}. Les critères évalués ont été l'incidence des récurrences thromboemboliques (RTE) et la mortalité après 3-6 mois et après 12

mois, ainsi que le bénéfice clinique net après 6 mois, et la survenue d'hémorragies majeures après 6 mois. Les résultats dans les sous-groupes des patients cancéreux identifiés dans trois études^{3,5,7} sont présentés dans la figure ci-dessous.

Figure 3 – Résultats d'une méta-analyse d'études cliniques dans les sous-groupes des patients cancéreux (d'après Laporte 2012).



Selon cette méta-analyse, dans le sous-groupe des patients cancéreux, après 3 à 6 mois de traitement, aucune différence n'a été mise en évidence entre la tinzaparine et le groupe contrôle :

- sur la réduction des RTE (RR = 0,62, IC95% [0,30 à 1,31]).
- sur les hémorragies majeures (RR= 0,82, IC95% [0,34 à 2,01]).
- sur le bénéfice clinique net.

Après 12 mois de traitement : une différence en faveur de la tinzaparine est mise en évidence, avec une réduction du risque relatif de RTE de 59 % (RR = 0,41, IC95% [0,21 à 0,79]).

Ces résultats sont cohérents avec ceux de la méta-analyse faite par l'ANSM.

08.2 Effets indésirables

08.2.1 Données issues des études cliniques

Etudes MAIN-LITE et LITE cancer

Après 12 mois de traitement, le nombre de décès a été similaire dans les deux groupes (n = 47), de même que l'incidence des hémorragies (les 2/3 étant mineures). Les thrombopénies ont été plus fréquentes sous tinzaparine (6 % < 100 000/mm³, 11 % < 150 000/mm³ que sous AVK (4 % < 100 000/ mm³, 7 % < 150 000/ mm³) après 3 mois de traitement.

Etude ROMERA

Un patient sur 119 (0,8%) dans le groupe tinzaparine a eu une hémorragie majeure versus trois patients sur 122 (2,5%) dans le groupe contrôle (sans que la présence ou non d'un cancer soit rapporté chez eux), p=0,6. Les hémorragies mineures et les thrombocytopénies n'ont pas été rapportées. Il y a eu deux décès dans chaque groupe lié à la progression du cancer.

08.2.2 Données issues des PSUR pour la période entre le 1^{er} mars 2008 et le 28 février 2012

Deux cent cinq (205) cas correspondant à 433 effets indésirables ont été extraits de la base de données du laboratoire. La plupart des cas ont été collectés en France grâce aux notifications spontanées ou via les Autorités de santé.

L'âge moyen des patients était de 62,8 ans et le nombre d'hommes et de femmes était équilibré. Soixante-cinq pour cent (65%) des patients étaient atteints d'une maladie cancéreuse d'origine génito-urinaire, pulmonaire, gastro-intestinale ou mammaire et 41,1% des patients pour lesquels l'information a été recueillie, (65/158) avait un cancer métastasé. L'information sur les traitements anti-cancéreux a été collectée dans 116 cas sur 205 (56,6%). Plus de la moitié des patients étaient sous chimiothérapie.

La durée moyenne de traitement par la tinzaparine, bien que possiblement biaisée du fait des arrêts prématurés du traitement pour cause d'effets indésirables, était d'environ 3 mois. Par ailleurs, 16,7% des patients étaient traités depuis plus de 6 mois.

Plus de 18% des effets indésirables rapportés sont représentés par la durée de traitement prolongée par la tinzaparine chez le patient cancéreux en particulier en raison des événements « utilisation hors indication » et « durée d'administration incorrecte du produit », 25% étaient dus à des « saignements » (108/433), 9,9% à des « récurrences de la maladie thromboembolique » (43/433), 8,7% à des « réactions locales » (38/433), et 7,1% à des « thrombopénies » (31/433) y compris les suspicions de thrombopénies induites par l'héparine (TIH). Sur 13 cas de suspicion de TIH, 6 cas ont été confirmés par un test ELISA anti PF4 positif (1,4%). Quarante-quatre cas de décès ont été rapportés dont 30,6% étaient dus à la progression de la maladie cancéreuse, 26,5% n'avaient pas de cause identifiée, 14,3% étaient dus à des hémorragies et 14,3% à des troubles cardio-respiratoires.

NB. Sur cette période de 4 années, le pic de notification des effets indésirables observé en 2009, de 4,2 cas pour 1000 patients /année de traitement, pourrait être en relation avec une sur-notification suite à la publication des recommandations françaises sur le traitement à long terme des patients cancéreux par les HBPM. Les augmentations ultérieures des volumes de vente en 2010 (+21%) et en 2011 (+18%) ne se sont pas traduites par une progression du nombre de notifications ; le taux de notification a été de 2,9 et 2,6 cas pour 1000 patients / année de traitement en 2010 et 2011.

08.2.3 Données provenant de l'ensemble des études évaluées par l'ANSM lors de la demande d'AMM (Rapport du groupe de travail cardio daté du 15 avril 2013)

Ces données concernent 1 868 patients répartis comme suit selon les études : Main-LITE (n=737), ROMERA (n= 241), Home LITE (n=480), Daskalopoulos (n=108), Perez de Llano (n=102), Pautas (n=200), et sachant que le nombre de pertes de vue dans ces études a été faible (< 1%). Dans la population globale, selon l'analyse faite par le laboratoire, l'incidence des hémorragies a été moindre sous tinzaparine (80/1 035, 7,7%) que sous AVK (112/833, 13,4%), p<0,001. Aucune différence sur la mortalité entre les deux groupes n'a été mise en évidence.

Selon les données de la méta-analyse (Laporte, 2012), dans la population globale, il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes sur les hémorragies majeures à la fin de la période de traitement, mais on observe une réduction significative du critère « tous saignements » dans le groupe tinzaparine par rapport au groupe AVK après 12 mois de suivi, de l'ordre de 29%. Pour les patients atteints de cancer, seuls les résultats de l'étude LITE Cancer sont disponibles. Dans cette étude, l'incidence des saignements majeurs a été la même dans les 2 groupes (7/100). Pour le critère « tous saignements », l'incidence a été respectivement de 27/100 et 24/100 dans les groupes tinzaparine et AVK.

L'incidence des thrombocytopénies définies par un nombre de plaquettes < 150 000/mm³ a été plus élevée sous tinzaparine (38/1 035, 3,7%) que sous AVK (12/833, 1,4%).

On observe plus de thrombocytopénies (<100 giga/L) dans le groupe tinzaparine que dans le groupe AVK dans les études LITE (10 vs 4) et Home-LITE (3 vs 1). Une autre étude chez 200 sujets très âgés (Pautas, 2002 : proportion de patients atteints de cancer non connue) a également révélé 2 TIH. Selon le groupe de travail cardiologique de l'ANSM, une incidence de TIH de l'ordre

de 1/100, selon les données du dossier, correspond à un risque plutôt élevé, qui justifie une surveillance systématique (c'est-à-dire non allégée) des patients dans cette population fragile.

08.2.4 Données issues du RCP

Les spécialités INNOHEP 10 000 UI anti-Xa/0,5 ml, 14 000 UI anti-Xa/0,7 ml et 18 000 UI anti-Xa/0,9 ml sont réservées au traitement curatif des TVP et de l'embolie pulmonaire et s'administrent en une seule injection quotidienne.

Risque hémorragique :

Des accidents hémorragiques graves ont notamment été observés :

- chez le sujet âgé, notamment du fait de la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge ;
- en cas d'insuffisance rénale ;
- en cas de poids inférieur à 40 kg ;
- en cas de traitement prolongé au-delà de la durée moyenne préconisée de 10 jours ;
- en cas de non-respect des modalités thérapeutiques conseillées (notamment durées de traitement et adaptation de la dose en fonction du poids pour les traitements curatifs) ;
- en cas d'association à des médicaments majorant le risque hémorragique.

Risque de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) :

Devant un patient traité par HBPM (à dose curative ou préventive) qui présente un événement thrombotique, tel qu'une aggravation de la thrombose pour laquelle il est traité, une phlébite, une embolie pulmonaire, une ischémie aiguë des membres inférieurs, voire un infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral ischémique, il faut systématiquement penser à une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et faire pratiquer en urgence une numération des plaquettes.

Une surveillance biologique systématique est nécessaire chez les patients ayant des antécédents d'exposition à l'HNF ou aux HBPM dans les 6 derniers mois, compte tenu de l'incidence des TIH > 0,1 %, voire > 1 % et chez les patients atteints de comorbidités importantes, notamment la maladie cancéreuse, compte tenu de la gravité potentielle des TIH chez ces patients.

Insuffisance rénale, fonction rénale :

Avant d'instaurer un traitement par HBPM, il est indispensable d'évaluer la fonction rénale, et plus particulièrement chez le sujet âgé à partir de 75 ans, en calculant la clairance de la créatinine (Clcr) à l'aide de la formule de Cockcroft. La mise en évidence d'une insuffisance rénale sévère (Clcr de l'ordre de 30 ml/min) contre-indique la prescription dans les indications curatives.

Divers :

- De rares nécroses cutanées au point d'injection ont été signalées avec les héparines. Ces réactions peuvent être précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux. La suspension du traitement doit être immédiate.
- En raison de la présence de métabisulfite de sodium, risque de réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes.

08.3 Données d'utilisation et de prescription

Le laboratoire fait état de données d'utilisation dans le traitement curatif par INNOHEP chez les patients atteints de cancer. En effet, des recommandations françaises professionnelles (INCa 2008) et de bonnes pratiques (ANSM 2009) préconisent son utilisation chez les patients ayant un cancer.

► Données de prescription et/ou de vente en France

Les ventes (unités et chiffre d'affaires – CA) de INNOHEP aux dosages (10 000 UI/0,5ml, 14 000 UI/0,7ml et 18 000 UI/0,9ml) réalisées de 2008 à 2012 en officine et à l'hôpital sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau des ventes d'INNOHEP curatif en France (données du GERS)

		2008	2009	2010	2011	2012
Unités	Officine	3 556 676	3 966 904	4 818 010	5 704 432	6 253 606
	Hôpital	417 172	437 502	565 190	695 034	777 072
	Total	3 973 848	4 404 406	5 383 200	6 399 466	7 030 678

► Données d'utilisation et caractéristiques démographiques des patients traités

Selon les relevés d'ordonnance, parmi les patients traités, 46% des patients traités seraient des femmes. L'âge moyen serait de 67,4 ans. Tous les patients seraient traités à la posologie de 175 UI/kg en une injection quotidienne et la durée moyenne de traitement serait de 48,2 jours. (Données fournies par le laboratoire).

08.4 Résumé & discussion

Dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et la prévention des récurrences chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie, et contrairement à la daltéparine (FRAGMINE), on ne dispose pas d'étude spécifiquement réalisée avec la tinzaparine.

Sont disponibles cinq études dont deux études pivots, ouvertes, ayant planifié une analyse dans le sous-groupe de patients ayant un cancer.

Dans l'étude Main-LITE³, la tinzaparine a été comparée à un traitement par HNF/warfarine. Dans l'étude ROMERA⁵ elle a été comparée à un traitement par tinzaparine/acénocoumarol. Dans le sous-groupe des patients ayant un cancer de l'étude Main-LITE, il y a eu moins de récurrences thromboemboliques (critère principal) dans le groupe tinzaparine que dans le groupe contrôle uniquement après 12 mois de traitement, mais pas après 3-6 mois de traitement. Aucune différence sur les hémorragies majeures ou la mortalité n'a été mise en évidence.

Une méta-analyse a été faite par l'ANSM à partir de ces deux études : il n'y a pas de différence entre les groupes (INNOHEP et AVK) après 3 à 6 mois de traitement sur la récurrence thromboemboliques veineuse. Par contre, après 12 mois de traitement, INNOHEP réduit davantage qu'un AVK les récurrences thromboemboliques veineuses (RR = 0,39 (IC 95% [0,19-0,81]). Après 3 à 6 mois de traitement, l'absence de différence entre les deux bras pourrait s'expliquer par un manque de puissance, la taille des effectifs étant faible (200 patients dans l'étude Main-LITE et 69 dans l'étude ROMERA, soit 269 patients au total).

Une autre méta-analyse¹², prenant en compte les résultats des cinq études donne des résultats similaires.

Les principaux points de discussion à propos des données sont :

1) Critique méthodologique

- Le niveau de preuve des études avec la tinzaparine est faible : il s'agit d'études ouvertes reposant sur des analyses en sous-groupes. L'efficacité d'un traitement prolongé par tinzaparine pour la prévention des récurrences thromboemboliques n'a pas été établie après 3-6 mois en comparaison à un traitement par HNF ou HBPM avec relais précoce par un AVK mais seulement après 12 mois de traitement (cf. méta-analyses). Aucune différence sur les hémorragies majeures et la mortalité n'a été mise en évidence entre les deux traitements.
- Le risque de thrombocytopenie sous HBPM en comparaison aux AVK est aussi à prendre en compte, sans qu'une différence de risque entre la tinzaparine et la daltéparine ne soit attendue.

2) Transposabilité non assurée :

- La taille des effectifs de patients ayant un cancer inclus dans ces études a été faible. Les données chez les patients de plus de 80 ans et/ou de petit poids et/ou ayant une insuffisance rénale, qui sont les plus à risque de récives d'ETEV et d'hémorragies graves, sont limitées (cf. RCP).
- L'intérêt thérapeutique de la tinzaparine (INNOHEP) n'a pas été évalué en comparaison à la daltéparine (FRAGMINE).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et la prévention des récives chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie, deux classes d'antithrombotiques peuvent être principalement envisagés : des HBPM ou un anticoagulant oral antivitamine K (AVK).

En cas d'insuffisance rénale sévère, l'antithrombotique de référence reste une HNF avec relais précoce par AVK.

Selon la recommandation de l'Afssaps (2009), trois HBPM peuvent être prescrites aux posologies évaluées dans les études citées dans les recommandations de l'institut national du cancer (INCa) :

- daltéparine 200 UI/kg x 1/j pendant un mois puis 150 UI/kg une fois par jour (grade 1)
- tinzaparine 175 UI/kg x 1/j (grade 2)
- énoxaparine 150 UI/kg x 1/j (grade 2)

Des recommandations internationales d'experts plus récentes ont confirmé cette stratégie^{13,14}.

En cas de thrombopénie survenant au décours d'une chimiothérapie (plaquettes < 50 G/L), il est recommandé d'interrompre le traitement par HBPM et de le reprendre quand la concentration des plaquettes est à nouveau supérieure à cette valeur (Accord professionnel).

Posologie du traitement antithrombotique en cas de cancer

Elle varie selon l'HBPM :

- INNOHEP : 1 injection par jour à la posologie de 175 UI anti-Xa/kg.
- FRAGMINE : 1 injection par jour à la posologie de 200 UI anti-Xa/kg le 1^{er} mois, puis de 150 UI anti-Xa/kg les mois suivants. A noter que le flacon multidoses, utile pour ajuster la posologie au poids notamment le premier mois de traitement, n'est toujours pas commercialisé en France (cf. RCP).

Durée du traitement antithrombotique en cas de cancer

La durée du traitement prolongé par HBPM doit être de 3 à 6 mois en fonction de la tolérance, de l'évolution du cancer et des modifications du traitement.

Au-delà de 6 mois de traitement, si le traitement anticoagulant est nécessaire :

- Si le cancer est toujours traité et si le patient tolère le traitement héparinique, il est recommandé de poursuivre les HBPM.
- Si le cancer n'est plus traité ou si le patient ne tolère plus les HBPM, il est recommandé d'instaurer un relais par AVK (Accord professionnel).

Le choix entre HBPM et AVK dépend du rapport bénéfice-risque (interactions médicamenteuses, chimiothérapie, procédures invasives, état général) et de l'acceptabilité du traitement (accord professionnel).

¹³ Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2013; 31: 2189-204.

¹⁴ Lee AY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. Blood 2013;122:2310-7.

Place d'INNOHEP dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et la prévention des récurrences :

Des trois HBPM, seules deux d'entre elles ont l'AMM en France dans cette indication. Il s'agit de la daltéparine (FRAGMINE) et désormais de la tinzaparine (INNOHEP), mais sur la base de données cliniques avec un niveau de preuve plus faible (cf. recommandations d'experts). La daltéparine a été plus efficace pour prévenir les récurrences symptomatiques de TVP/EP qu'un traitement par AVK selon les résultats d'une étude ouverte (CLOT) chez 676 patients ayant un cancer actif (75% des patients avaient des métastases). Une réduction significative de 52% à 6 mois du risque de récurrence d'événement thromboembolique a été observée en faveur du groupe daltéparine (RR=0,48, IC 95% [0,30-0,77], p=0,0016). La probabilité cumulative de survenue d'un épisode d'hémorragie majeure à 6 mois a été de 6,5% dans le groupe daltéparine versus 4,9% dans le groupe AVK. Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes en termes de décès, à 6 comme à 12 mois.

Bien que la tinzaparine (INNOHEP) n'ait pas été évaluée spécifiquement chez les patients ayant un cancer, et que le niveau de preuve de son efficacité par rapport aux AVK soit moindre que celui de la daltéparine (FRAGMINE), elle représente une alternative de 1^{ère} intention aux AVK chez ces patients.

L'AMM d'INNOHEP précise que sa prescription doit être limitée aux seuls patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ La maladie thromboembolique veineuse symptomatique (MTEV), chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie peut engager le pronostic vital du patient.
- ▀ Il s'agit d'un traitement à visée curative et préventive de la MTEV.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de la tinzaparine est important.
- ▀ INNOHEP (tinzaparine) est un médicament de 1^{ère} intention.

▀ Intérêt de santé publique :

Le poids de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) sur la santé publique est important. Celui représenté par la maladie cancéreuse est majeur. Toutefois, le poids en termes de santé publique représenté par les patients concernés par l'indication de l'AMM (patients atteints de cancer et ayant eu un ETV) est faible du fait de leur nombre plus restreint. L'amélioration de la prise en charge du cancer constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies¹⁵. De plus, disposer, en prophylaxie des événements thromboemboliques veineux, de traitements efficaces et bien tolérés sur le plan hémorragique, en particulier chez ces sujets à risque élevé de récurrences, est aussi un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il est attendu d'INNOHEP (comme de FRAGMINE), pour cette population de patients et dans l'indication de l'AMM, par rapport aux traitements par antivitamine K, un impact en termes de morbidité [réduction des ETV, facilitation de la surveillance biologique avec moindre risque d'iatrogénie et d'interactions médicamenteuses. Néanmoins, la démonstration de l'efficacité de la tinzaparine est moins bien établie que celle de la daltéparine (FRAGMINE) et la transposabilité des données disponibles en situation réelle de traitement en France n'est pas assurée (études pivots ouvertes, anciennes, internationales et n'ayant pas inclus de patients en France). En conséquence et en l'absence de données versus FRAGMINE, il est difficile de présumer si INNOHEP sera en mesure de participer à la réponse au besoin de santé publique identifié. Ainsi, l'impact attendu de la spécialité INNOHEP sur la santé publique ne peut être estimé dans cette indication.

- ▀ Il existe une alternative à la prescription de la tinzaparine dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse et la prévention des récurrences chez les patients ayant un cancer : daltéparine (FRAGMINE), ou en seconde intention un AVK (en relais d'une héparine).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INNOHEP est important dans l'extension d'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention des récurrences, chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie » et aux posologies de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

¹⁵ Objectif 49 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan cancer 2014-2019.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

INNOHEP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie thérapeutique du traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et la prévention de ses récurrences chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie. Il n'existe pas de comparaison directe entre les HBPM dans cette indication, notamment entre la tinzaparine (INNOHEP) et la daltéparine (FRAGMINE) et la démonstration de l'intérêt thérapeutique de INNOHEP vis-à-vis des anticoagulants oraux antivitamine K n'est pas solidement établie.

010.3 Population cible

La population cible est définie par les patients adultes ayant un cancer avec un événement thromboembolique veineux symptomatique (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).

Estimation

Les données épidémiologiques en France concernant la MTEV sont limitées.

On peut approcher la population cible avec les hypothèses suivantes :

- Prise en compte de l'étude EPI-GETBO (Oger E, 2000¹⁶). Cette étude de l'incidence d'ETEVE (TVP et EP) a été réalisée entre avril 1998 et mars 1999 dans la population générale du Nord-Finistère. Elle a permis d'estimer le taux d'ETEVE en fonction de la tranche d'âge et du sexe (Tableau ci-dessous).

Tableau : taux pour mille d'incidence annuelle de TVP et d'EP parmi la population du Nord-Finistère pour la période du 1^{er} avril 1998 au 31 mars 1999

Tranche d'âge (années)	Taux ETEVE (‰)	
	Femmes N=175 467	Hommes N=166 550
0-19	0,02	0,02
20-39	0,58	0,40
40-59	1,05	1,52
60-74	4,53	5,33
≥ 75	12,04	10,81
Total	2,03	1,52
IC à 95%	1,83 – 2,26	1,34 – 1,72

- Prise en compte des données INSEE au 1er janvier 2013 pour estimer la répartition de la population française en fonction de la tranche d'âge et du sexe, ce qui permet de prendre en compte le vieillissement de la population de 1999 à 2012. Au 1er janvier 2013, la population française était ainsi estimée à 65 585 857 habitants.

¹⁶ Oger E, for the EPI-GETBO Study Group. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657-60.

Tableau - Population totale France par âge et par sexe au 1^{er} janvier 2013 (source INSEE)

Tranche d'âge	Nombre d'hommes	Nombre de femmes	de Ensemble
0-19 ans	8 268 829	7 906 688	16 175 517
20-39 ans	8 031 710	8 144 758	16 176 468
40- 59 ans	8 655 332	8 975 763	17 631 095
60-74 ans	4 589 621	5 098 812	9 688 433
≥ 75 ans	2 223 138	3 691 206	5 914 344
Total	31 768 630	33 817 227	65 585 857

- Extrapolation des taux d'EDEV de l'étude EPI-GETBO de 1999 au plan national en prenant en compte l'évolution des tranches d'âge et la répartition par sexe en 2012. Soit un nombre d'EDEV estimé en 2012 à 146 875.

Tableau- Estimation du nombre d'EDEV survenus en France en 2012

Tranche d'âge	EDEV (TVP+EP) estimés		
	Hommes	Femmes	Total
0-19 ans	165	158	324
20-39 ans	3 213	4 724	7 937
40- 59 ans	13 156	9 425	22 581
60-74 ans	24 463	23 098	47 560
≥ 75 ans	24 032	44 442	68 474
Total	65 029	81 846	146 875

- Hypothèse : entre 20 et 25% des EDEV sont associés à un cancer.

- Les données issues de la littérature scientifique font état d'une proportion de 20% de patients cancéreux parmi les patients ayant une MTEV (Heit^{17,18}).
- Les relevés de prescription en officine apportent les éléments suivants :
 - L'étude Pharmorama réalisée entre le 11 février et le 13 mars 2010 a recueilli 510 ordonnances d'HBPM en traitement curatif dans 185 officines. Dans 22% des cas, le traitement a été instauré dans le cadre d'un cancer.
 - L'étude Pharmaccess, suivant une méthodologie similaire, révèle que 26% des patients sous traitement curatif par HBPM ont un cancer.

Sur la base de ces hypothèses, **la population-cible peut être estimée de 29 000 à 37 000 en 2012**, sachant qu'il n'existe pas de donnée permettant d'estimer la proportion de cancers évolutifs et/ou en cours de chimiothérapie par rapport à la population globale de patients cancéreux. Ces chiffres paraissent, de plus, cohérents avec l'estimation du nombre de patients atteints de cancer qui ont reçu un traitement curatif par INNOHEP en 2012.

Note sur les données PMSI : une analyse des données du PMSI a été réalisée en prenant en compte le nombre de patients cancéreux avec un diagnostic associé de thrombose. L'estimation du nombre de patients cancéreux dans le PMSI est fiable mais la cotation des diagnostics

¹⁷ Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2000 27;160:809-15.

¹⁸ Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28:370-2.

associés ne l'est pas, ce qui tend à sous-estimer le nombre de MTEV associées au cancer, d'autant que ces données se limitent aux patients hospitalisés. Le PMSI 2011 indiquait environ 21 000 ETEV associés au cancer.

Le nombre de patients atteints de cancer chez lesquels surviendrait une MTEV avait été estimé compris entre 4 000 et 12 000 par an lors de l'évaluation de FRAGMINE.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

Remarque :

Le flacon multidoses de FRAGMINE, non commercialisé en France, serait plus adapté que la seringue préremplie non graduée pour l'administration d'une posologie ajustée au poids pour les intervalles de poids de patient (kg) [40-47], [53-59], [66-70] et [79-85] pour le traitement d'instauration (1er mois) et les intervalles [40-47], [53-63], [71-79], [88-94] et [106-113] pour le traitement de suite (5 mois) (cf. le RCP).

L'écart de dose maximale entre la dose calculée et la dose réellement injectée avec les seringues préremplies de FRAGMINE est de 1 400 UI (en surdosage) et -1 400 UI (en sous dosage) Cet écart de dose est de 500 UI pour INNOHEP, les seringues préremplies commercialisées comportant une graduation de 0,05ml (1 000 UI).

Donc, avec les présentations actuellement disponibles sur le marché français, la posologie de l'HBPM est plus facilement ajustable au poids du patient avec INNOHEP qu'avec FRAGMINE.