HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CARDIOLOGIE
Nouvelle indication
Juillet 2014

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

INNOHEP (tinzaparine), anticoagulant

Pas d'avantage clinique démontré, par rapport aux autres anticoagulants dans le traitement et la prévention de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients ayant un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie

L'essentiel

- INNOHEP a l'AMM dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et la prévention des récidives, chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie.
- Il n'a pas été évalué spécifiquement dans cette situation clinique. Le niveau de preuve des études avec la tinzaparine est faible.
- L'efficacité d'un traitement prolongé par tinzaparine n'a pas été établie après 3 à 6 mois de traitement, mais seulement après 12 mois de traitement. Cette efficacité a été montrée en comparaison à un traitement par héparine non fractionnée (HNF) ou héparine de bas poids moléculaire (HBPM) avec un relais précoce par un antivitamine K (AVK). Aucune différence entre ces traitements sur les hémorragies majeures et la mortalité n'a été mise en évidence.
- Aucune comparaison versus FRAGMINE n'est disponible. La démonstration de l'intérêt thérapeutique de INNOHEP vis-à-vis des AVK n'est pas solidement établie.

Indications préexistantes

INNOHEP a aussi l'AMM en traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées et en traitement curatif des embolies pulmonaires.

Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- Chez les patients ayant un cancer évolutif, en cours ou non de chimiothérapie, les HBPM (alternative de 1ère intention) ou un AVK sont utilisés en traitement de la maladie thromboembolique veineuse ou en prévention des récidives. En cas d'insuffisance rénale sévère, l'antithrombotique de référence est une HNF avec relais précoce par AVK.
- La durée du traitement par HBPM recommandée est de 3 à 6 mois. Au-delà de 6 mois de traitement :
  - 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.
- Le choix entre HBPM et AVK dépend du rapport bénéfice-risque (interactions médicamenteuses, chimiothérapie, procédures invasives, état général) et de l'acceptabilité du traitement. Selon les recommandations de l'institut national du cancer, les HBPM sont à privilégier par rapport aux AVK en situation de maladie cancéreuse active.

© Haute Autorité de Santé 2015

- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

  Parmi les HBPM recommandées dans cette situation, INNOHEP représente une alternative à FRAGMINE (daltéparine) et à LOVENOX (énoxaparine), qui n'a pas d'AMM dans cette indication). Bien qu'elle 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), INNOHEP est une alternative de 1ère intention aux AVK chez ces patients.

Données cliniques

- On ne dispose pas d'étude spécifiquement réalisée avec la tinzaparine chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie mais seulement d'analyses en sous-groupe de patients ayant un cancer dans des études incluant ce type de patients. Dans une étude ayant comparé la tinzaparine à un traitement par HNF/warfarine, dans le sous-groupe des patients ayant un cancer, il y a eu moins de récidives thromboemboliques (critère principal) dans le groupe tinzaparine que dans le groupe contrôle uniquement après 12 mois de traitement. Il n'y avait pas de différence après 3-6 mois de traitement. Aucune différence sur les hémorragies majeures ou la mortalité n'a été mise en évidence.
- Dans une méta-analyse réalisée à partir de deux études, il n'y a eu pas de différence entre les groupes INNOHEP et AVK après 3 à 6 mois de traitement sur la récidive thromboemboliques veineuse. En revanche, après 12 mois de traitement, INNOHEP a davantage réduit qu'un AVK les récidives thromboemboliques veineuses (RR = 0,39 (IC 95% [0,19-0,81). Une autre méta-analyse, prenant en compte les résultats de cinq études donne des résultats similaires.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par INNOHEP est important.
- 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 récidives chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 23 juillet 2014 (CT-13261)
disponible sur **www.has-sante.fr**

[i] ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

© Haute Autorité de Santé 2015

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »

© Haute Autorité de Santé 2015