

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 novembre 2015

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

B/2 (CIP : 34009 334 330 9 3)

B/6 (CIP : 34009 335 824 5 6)

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

B/2 (CIP : 34009 334 332 1 5)

B/6 (CIP : 34009 335 821 6 6)

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

B/2 (CIP : 34009 342 169 9 2)

B/6 (CIP : 34009 342 170 7 4)

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 sodique
Code ATC (2015)	B01AB10 (Antithrombotiques, groupe de l'héparine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)

<p>Indications concernées</p>	<p><u>INNOHEP 2 500 UI anti-Xa/0,25 mL, 3 500 UI anti-Xa/0,35 mL et 4 500 UI anti-Xa/0,45 mL :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé ; - Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse (séance en général d'une durée ≤ 4 heures). <p><u>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 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées ; - Traitement curatif des embolies pulmonaires sans signes de gravité, en l'absence de pathologie cardio-pulmonaire préexistante et à l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical ; - 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.
-------------------------------	--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>Dates initiales (procédure nationale) :</p> <ul style="list-style-type: none">- 13/10/1995 : dosages à 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 ;- 18/10/1991 : dosages à 2 500 UI anti-Xa/0,25 mL et 3 500 UI anti-Xa/0,35 mL) ;- 6/12/1996 : dosage à 4 500 UI anti-Xa/0,45 mL. <p>Rectificatifs :</p> <ul style="list-style-type: none">- 22/03/2011 : modification des informations concernant la surveillance plaquettaire (cf. paragraphe 04.2 de l'avis) ;- 19/06/2013 : extension d'indication « 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 » pour les dosages à 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.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	<p>2015 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AB Groupe de l'héparine B01AB10 tinzaparine</p>

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 30/11/2009 (JO du 23/02/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 16 décembre 2009, la Commission a considéré que le SMR des spécialités INNOHEP était important dans l'ensemble de leurs indications.

Depuis cet avis de renouvellement, l'extension d'indication « 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 » a été octroyée aux dosages à 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. La Commission a rendu un avis en date du 23 juillet 2014 concluant à un SMR important et à l'absence d'ASMR dans cette nouvelle indication.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

INNOHEP 2 500 UI anti-Xa/0,25 mL, 3 500 UI anti-Xa/0,35 mL et 4 500 UI anti-Xa/0,45 mL :

- « Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé ;
- Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse (séance en général d'une durée ≤ 4 heures). »

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 :

- « Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées ;
 - Traitement curatif des embolies pulmonaires sans signes de gravité, en l'absence de pathologie cardio-pulmonaire 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 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.
- 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité :

- une méta-analyse Cochrane¹ ayant évalué l'efficacité des HBPM en prophylaxie prolongée de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie abdominale et pelvienne ;
- une méta-analyse Cochrane² ayant comparé l'efficacité d'anticoagulants injectables (HBPM, HNF et fondaparinux) dans la prise en charge initiale de la MTEV chez des patients cancéreux.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de pharmacovigilance (PSUR couvrant la période du 1^{er} mars 2010 au 28 février 2013). On estime que sur cette période plus de 5 millions de patients ont été exposés à INNOHEP en France.

Il n'a pas identifié de nouveau signal de tolérance sur la base de ces données.

► Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

¹ Rasmussen et al. Prolonged thromboprophylaxis with Low MolecularWeight heparin for abdominal or pelvic surgery (Review). The Cochrane Library 2009, Issue 1.

² Akl et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer (Review). The Cochrane collaboration 2011.

► Au total le profil de tolérance connu pour INNOHEP n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation et de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel printemps 2015), INNOHEP a fait l'objet de 180 846 prescriptions en ville.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées par ces spécialités et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte ^(3,4,5,6,7,8,9).

Depuis les dernières évaluations par la Commission, INNOHEP conserve une place de première intention dans la prise en charge des affections qui relèvent de ses indications.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 16 décembre 2009 (renouvellement d'inscription) et du 23 juillet 2014 (extension d'indication) n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► La maladie thromboembolique veineuse symptomatique peut engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

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

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

► Il existe des alternatives à la prescription d'INNOHEP dans chacune des indications.

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INNOHEP reste important dans les indications de l'AMM.

³ Samama CM et al. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court. Ann Fr Anesth Reanim 2011;30(12):947-51].

⁴ Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive Summary - Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 141:2 suppl 7S-47S.

⁵ AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Argumentaire. Décembre 2009 J Mal Vasc. 2010 ;35(3) :127-36.

⁶ Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2014 Nov 14;35(43):3033-69.

⁷ 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.

⁸ Lee AY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. Blood 2013;122:2310-7.

⁹ KDIGO Clinical practice guidelines for acute kidney injury. Kidney International Supplements 2012; ;,1

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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

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

► **Conditionnements**

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