

AVIS SUR LES MEDICAMENTS

énoxaparine

LOVENOX 6000UI, 8000UI, 10 000UI, 12 000UI, 15 000UI et 30 000 UI**Solution injectable en seringue préremplie****Nouvelle(s) indication(s)****Adopté par la Commission de la transparence le 15 juin 2022**

1

- ➔ **Antithrombotique**
- ➔ **Secteurs : Ville et Hôpital**

L'essentiel

Avis défavorable au remboursement de LOVENOX (énoxaparine) dans le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de leur(s) récidive(s) chez les patients atteints d'un cancer actif.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La présence d'un cancer évolutif ou sous traitement est considérée comme un facteur de risque persistant majeur de récidive d'événement thromboembolique ; les patients sont 4 à 7 fois plus à risque de développer une maladie veineuse thromboembolique (MVTE). La thrombose est la 2ème cause de décès chez les patients atteints de cancer, après la progression³.

Pour le traitement à court terme (jusqu'à 10 jours), tous les médicaments antithrombotiques injectables ayant l'AMM peuvent être utilisés. Dans le traitement prolongé de la MVTE symptomatique et la prévention de ses récidives chez les patients atteints d'un cancer évolutif et/ou en cours de chimiothérapie, seules la dalteparine et la tinzaparine sont prises en charge. Les AVK sont également autorisées pour le traitement prolongé des patients atteints de cancer actif, en relais de l'héparine.

Durant les 6 premiers mois, il est recommandé de traiter la TVP ou l'EP par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sans relais par AVK. La poursuite du traitement au-delà de 6 mois est décidée au cas par cas, notamment selon la localisation du cancer, le traitement associé (présence

ou non d'une chimiothérapie), la survenue ou non d'une récidive durant les 6 premiers mois et la tolérance au traitement.

Une réévaluation de la balance bénéfice-risque de la poursuite du traitement anticoagulant sera réalisée à intervalle régulier pour tout traitement de plus de 6 mois.

Place du médicament

Compte-tenu :

- des données cliniques disponibles, qui reposent essentiellement sur l'étude observationnelle rétrospective RIETECAT, dont le faible niveau de preuve ne permet pas de conclusion robuste sur l'efficacité et le risque hémorragique de l'enoxaparine à la posologie validée par l'AMM, notamment en comparaison aux alternatives disponibles (cf. rubrique 07.4 Résumé et Discussion),
- des alternatives disponibles (daltéparine et tinzaparine), dont l'efficacité et la tolérance ont été documentées avec un meilleur niveau de preuve, notamment pour la daltéparine dans l'étude randomisée CLOT,

la Commission considère que LOVENOX (énoxaparine) n'a pas de place dans le traitement prolongé des TVP/EP et la prévention de leurs récidives chez les patients atteints d'un cancer actif.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de leur(s) récidive(s) chez les patients atteints d'un cancer actif.
ISP	LOVENOX (énoxaparine) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.
SMR	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données cliniques disponibles, qui reposent essentiellement sur l'étude observationnelle rétrospective RIETECAT, dont le faible niveau de preuve ne permet pas de conclusion robuste sur l'efficacité et le risque hémorragique de l'énoxaparine à la posologie validée par l'AMM, notamment en comparaison aux alternatives disponibles (cf. rubrique 07.4 Résumé et Discussion), - des alternatives disponibles (daltéparine et tinzaparine), dont l'efficacité et la tolérance ont été documentées avec un meilleur niveau de preuve, notamment pour la daltéparine dans l'étude randomisée CLOT, <p>la Commission considère que LOVENOX (énoxaparine) n'a pas de place dans le traitement prolongé des TVP/EP et la prévention de leurs récidives chez les patients atteints d'un cancer actif.</p>
Population cible	Sans objet

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indications	5
3. Posologie	6
4. Besoin médical	6
5. Comparateurs cliniquement pertinents	9
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	10
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	11
7. Analyse des données disponibles	11
7.1 Efficacité : étude observationnelle rétrospective RIETECAT	12
7.2 Qualité de vie	17
7.3 Tolérance	17
7.4 Résumé & discussion	19
7.5 Programme d'études	21
8. Place dans la stratégie thérapeutique	21
9. Conclusions de la Commission	23
9.1 Service Médical Rendu	23
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	24
9.3 Population cible	24
10. Informations administratives et réglementaires	25

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 – [Date]

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de LOVENOX (énoxaparine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (le dosage 300mg/3ml n'est concerné que par la deuxième liste) dans la nouvelle indication « traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et la prévention de leur(s) récidive(s) chez les patients atteints d'un cancer actif ».

LOVENOX (enoxaparine) a obtenu une extension d'AMM dans cette indication le 16/09/2021 par la procédure de reconnaissance mutuelle et sur la base d'un usage bien établi.

Pour rappel, LOVENOX (enoxaparine) est actuellement indiqué et pris en charge dans les indications suivantes :

- traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé, en particulier en chirurgie orthopédique ou générale, dont la chirurgie oncolologique.
- 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.
- traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), à l'exclusion de l'EP susceptible de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.
- prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
- syndrome coronaire aigu :
 - traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI), administré en association avec l'acide acétylsalicylique par voie orale.
 - traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec élévation du segment ST (STEMI), incluant les patients éligibles à un traitement médical ou à une intervention coronaire percutanée (ICP) secondaire.

2. Indications

- « **Traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et la prévention de leur(s) récidive(s) chez les patients atteints d'un cancer actif .**
- Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé, en particulier en chirurgie orthopédique ou générale, dont la chirurgie oncolologique.
- 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.
- Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), à l'exclusion de l'EP susceptible de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.
- Prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.
- Syndrome coronaire aigu :

- traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI), administré en association avec l'acide acétylsalicylique par voie orale.
- traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec élévation du segment ST (STEMI), incluant les patients éligibles à un traitement médical ou à une intervention coronaire percutanée (ICP) secondaire ».

3. Posologie

« Traitement de la TVP et de l'EP

[...]

Dans le traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et la prévention de leur(s) récidive(s) chez les patients atteints d'un **cancer actif**, l'évaluation des risques thromboembolique et hémorragique devra être faite soigneusement par le médecin.

La dose recommandée est de 100 UI / kg (1 mg / kg) administrée deux fois par jour par voie SC pendant 5 à 10 jours, suivie d'une injection SC de 150 UI / kg (1,5 mg / kg) une fois par jour jusqu'à 6 mois. Le bénéfice d'un traitement anticoagulant continu devra être réévalué après 6 mois de traitement. »

4. Besoin médical

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) s'exprime sous deux formes cliniques principales : la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). Il s'agit d'une maladie fréquente dont l'incidence globale tend à diminuer en France (1,57/1000 habitants/an en 2013). En France, malgré les progrès diagnostiques et la généralisation de la thromboprophylaxie, la MVTE reste une cause majeure de morbidité et de décès par embolie pulmonaire¹. En 2014², 128 237 personnes ont été hospitalisées au moins une fois avec une MVTE en diagnostic principal ou associé, dont 60 440 pour EP. Les taux bruts de patients hospitalisés pour MVTE augmentent de manière exponentielle avec l'âge passant de 12,3/100 000 chez les moins de 25 ans à plus de 1 200/100 000 chez les plus de 85 ans. En 2013, 15 501 décès ont été enregistrés avec une MVTE en causes multiples dont 8 697 femmes et 6 804 hommes. La part de la mortalité prématuée, c'est-à-dire survenant avant 65 ans, atteint globalement 16 % des décès liés à une MVTE, avec un déséquilibre homme-femme important (22 % et 11 % respectivement).

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

Cas particulier des patients avec cancer actif

Un cancer est considéré comme actif quand au moins une des trois conditions suivantes est remplie¹ :

- le patient a reçu un traitement potentiellement non curatif de son cancer (cas notamment des chimiothérapies dites palliatives) ;

¹ O. Sanchez, Y. Benhamou, L. Bertoletti, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. Revue des Maladies Respiratoires (2019).

² Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) et Santé Publique France (SPF). L'état de santé de la population en France. Rapport 2017. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/Synth%C3%A8se.pdf> Consulté le 12/05/2022.

- l'évolution montre que le traitement du cancer n'a pas été curatif (cas notamment des récidives après chirurgie) ;
- le traitement du cancer est en cours.

La présence d'un cancer évolutif ou sous traitement est considérée comme un facteur de risque persistant majeur de récidive d'événement thromboembolique ; les patients sont 4 à 7 fois plus à risque de développer une MVTE. La thrombose est la 2^{ème} cause de décès chez les patients atteints de cancer, après la progression³.

Pour le traitement à court terme (jusqu'à 10 jours), tous les médicaments antithrombotiques injectables ayant l'AMM peuvent être utilisés. Dans le traitement prolongé de la MVTE symptomatique et la prévention de ses récidives chez les patients atteints d'un cancer évolutif et/ou en cours de chimiothérapie, seules la daltéparine et la tinzaparine sont prises en charge. Les AVK sont également autorisées pour le traitement prolongé des patients atteints de cancer actif, en relais de l'héparine.

Durant les 6 premiers mois, il est recommandé de traiter la TVP ou l'EP par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sans relais par AVK pendant cette période^{1,3,4}. En cas d'intolérance aux HBPM, quand le risque hémorragique est faible (sauf cancer digestif ou urologique), il est suggéré un anticoagulant oral direct (AOD) plutôt qu'un AVK.

La Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV) recommande⁵, d'après le texte de la Société Européenne de Chirurgie Vasculaire⁶, une HBPM pour l'anticoagulation de phase initiale et principale. Un passage par un AOD est recommandé après 3-6 mois de traitement pour un traitement prolongé (grade I, niveau de preuve C). De plus, un AOD est à envisager pour les traitement initiaux, principaux et prolongés en cas de cancer non localisé dans les systèmes gastro-intestinaux ou génito-urinaires (grade IIa, niveau A).

Les recommandations de bonnes pratiques françaises pour la prise en charge de la MVTE au cours du cancer, mises à jour en 2021⁷, sont les suivantes :

- Il est recommandé de traiter les patients atteints de cancer actif et TVP proximale et/ou d'une EP pendant au moins les six premiers mois suivant le diagnostic de MVTE (Grade 1+)
- Pour traiter les patients atteints de cancer actif et d'une TVP proximale et/ou d'une EP:
 - il est recommandé une HBPM sans relais par AVK (Grade 1+);
 - il est recommandé un traitement par l'AOD apixaban (Grade 1+);
 - en alternative, sauf cancer digestif ou urogénital, il est suggéré d'utiliser un traitement par l'AOD edoxaban (Grade 2+). A noter que cette spécialité (LIXIANA) n'est pas disponible en France, malgré un avis favorable de la Commission de la Transparence ;
 - en alternative, sauf cancer digestif ou urogénital, il est suggéré d'utiliser un traitement par l'AOD rivaroxaban (Grade 2+).
- en cas d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire [DFG] 15 à 30 ml/mn), il est suggéré d'avoir recours à une HBPM, en raison d'une moindre efficacité des AVK (Grade 2+).

³ Farge D., Frere C., Connors JM., et al. and the International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol. 2019 Oct;20(10):e566-e581.

⁴ S.Nigel, K.Alok, N. Kuderer et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. Volume 38, 2021

⁵ Bonnin C, Bressollette L, Gladu G et al. Synthèse du Conseil Recommandations de la Société française de Médecine Vasculaire (SFMV) d'après le texte « European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis ». Disponible sur https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/fiches_recos_2021_esvs_mte.pdf

⁶ Kakkos S, Gohel M, Baekgaard N et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis Européen Journal of Vascular & endovascular surgery. 61 :9-82. Janvier 2021

⁷ Mahé I, Meyer G, Girard P et al. Traitement de la maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer. Mise à jour mars Revue des Maladies Respiratoires 38 (2021).

La poursuite du traitement au-delà de six mois est décidée au cas par cas^{1,3,4}, selon le cancer, le traitement associé (présence ou non d'une chimiothérapie), la survenue ou non d'une récidive durant les six premiers mois, la tolérance au traitement, ... Selon les recommandations, l'HBPM est préférée, notamment si le traitement anticancéreux est la chimiothérapie et qu'elle a été bien tolérée les six premiers mois, et les AOD et les AVK ont également leur place.

Une réévaluation de la balance bénéfice-risque de la poursuite du traitement anticoagulant sera réalisée à intervalle régulier pour tout traitement de plus de six mois.

Lors de sa réévaluation des AOD en 2018^{8,9}, la Commission précisait ne pas être favorable à leur utilisation chez les patients avec cancer actif faute de données cliniques suffisantes. En 2020, dans son avis de réévaluation de XARELTO (rivaroxaban)¹⁰ à la demande du laboratoire, la Commission a considéré que XARELTO (rivaroxaban) n'avait toujours pas de place chez les patients avec un cancer actif, y compris chez les patients à faible risque hémorragique, faute de données cliniques suffisantes.

Pour rappel, PRADAXA (dabigatran) n'est pas remboursé dans le traitement de la TVP/EP (inscription non demandée par le laboratoire) et que son RCP précise que « l'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies chez les patients présentant une TVP/EP atteints de cancer évolutif. Les données sur l'efficacité et la sécurité chez les patients pédiatriques atteints de cancer évolutif sont limitées. ». Une réévaluation d'ELIQUIS (apixaban) par la Commission dans cette situation clinique, à la demande du laboratoire à l'appui de nouvelles données cliniques, est en cours.

Le besoin médical dans le traitement prolongé d'une TVP ou d'une EP et la prévention de leurs récidives chez les patients atteints d'un cancer actif est partiellement couvert par les thérapeutiques actuellement disponibles (daltéparine et tinzaparine, ou AVK en relais d'une HBPM). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments au moins aussi efficaces et mieux tolérés en termes de risque hémorragique dans cette population.

⁸ HAS. Réévaluation des anticoagulants oraux ELIQUIS (apixaban), PRADAXA (dabigatran), XARELTO (rivaroxaban) et LIXIANA (edoxaban) . Avis du 24 janvier 2018.

⁹ HAS. Avis XARELTO (rivaroxaban) du 17 octobre 2018 : extension d'indication du rivaroxaban 10 mg dans la prévention des récidives des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire (TVP/EP).

¹⁰ HAS. Avis XARELTO (rivaroxaban) du 8 juillet 2020 : réévaluation du rivaroxaban 10, 15 et 20mg dans les indications de l'AMM.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de LOVENOX (énoxaparine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le **traitement prolongé** de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et la **prévention de leur(s) récidive(s)** chez les patients atteints d'un **cancer actif**.

5.1 Médicaments

NOM Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)						
INNOHEP, solu- tion injectable en seringue préremplie (tinzaparine) Leo	Oui	Traitemen prolongé de la maladie thromboem- bolique veineuse et pré- vention de ses récidives chez les patients adultes atteints d'un cancer actif.	04/11/2015 23/07/2014	Important Important	NA ASMR V dans la stratégie thérapeutique du traite- ment prolongé de la maladie thromboembolique vei- neuse symptomatique et la prévention de ses récidives 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 tin- zaparine (INNOHEP) et la daltéparine (FRAGMINE) et la démonstration de l'intérêt thérapeutique de INNOHEP vis-à-vis des anticoagulants oraux antivi- tamine K n'est pas solidement établie.	Oui
FRAGMINE	Oui		22/07/2014	Important	NA	Oui

(daltéparine sodique) Pfizer Holding France	Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse (MVTE) symptomatique et prévention de ses récidives, chez les patients cancéreux.	30/06/2010	Important (ISP)	ASMR IV par rapport aux anticoagulants oraux dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et dans la prévention de ses récidives chez les patients ayant un cancer évolutif
--	---	------------	-----------------	---

*classe pharmaco-thérapeutique

Les quatre autres AOD (XARELTO (rivaroxaban), PRADAXA (dabigatran), LIXIANA (edoxaban) et ELIQUIS (apixaban)) disposent également d'une AMM dans le traitement des TVP/EP mais ne sont pas retenus comme des CCP dans le traitement de la MVTE et la prévention des récidives chez les patients atteints d'un cancer actif, la Commission étant défavorable à leur utilisation dans cette situation clinique faute de données cliniques suffisantes^{8,9}.

A noter par ailleurs que :

- PRADAXA (dabigatran) n'est pas pris en charge dans le traitement des TVP/EP et la prévention des récidives en l'absence d'inscription demandée par le laboratoire ;
- LIXIANA (edoxaban) n'est pas commercialisé malgré un avis favorable de la Commission au remboursement ;
- une réévaluation par la Commission de la place d'ELIQUIS (apixaban) dans cette situation clinique spécifique est en cours, à la demande du laboratoire, sur la base de nouvelles données cliniques publiées postérieurement à la dernière évaluation par la Commission. Dans l'attente de cette réévaluation, il n'est pas considéré comme un CCP au vu des conclusions de la CT sur sa place dans la stratégie dans le précédent avis.

Dans la sous-population spécifique des patients atteints d'un cancer actif, les AVK ne sont plus considérées comme des CCP du fait de leur place limitée et des mises à jour des recommandations préconisant les HBPM et les AOD plutôt que les AVK dans cette indication.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

Conclusion : Les comparateurs cliniquement pertinents de LOVENOX (enoxaparine) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

➔ AMM aux Etats-Unis

LOVENOX (énoxaparine) n'a pas l'indication dans le traitement prolongé des TVP/EP et la prévention de leurs récidives chez les patients atteints d'un cancer aux Etats-Unis.

➔ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s)
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Non commercialisé	
Belgique	Oui	AMM
Espagne	Oui	AMM
Italie	En cours	AMM
Allemagne	Oui	AMM

7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de LOVENOX (énoxaparine) repose essentiellement sur les données issues d'une étude observationnelle de cohorte rétrospective (étude RIETECAT), incluant 4 451 patients présentant une MVTE symptomatique et un cancer actif. Cette étude a été réalisée à partir du registre international RIETE incluant des patients atteints de MVTE et d'autres affections thrombotiques.

Deux autres études ont été déposées par le laboratoire et ne sont pas retenues dans le cadre de cette évaluation :

- L'étude ONCENOX¹¹ (2006) : étude ouverte, multicentrique, randomisée, réalisée chez 102 patients atteint d'un cancer actif et présentant une MVTE, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'énoxaparine en continu (2 posologies évaluées¹²) versus l'énoxaparine, puis de la warfarine dans la prévention des récidives de MVTE, pour une durée totale de traitement de 180 jours. Cette étude ne sera pas décrite du fait d'une posologie d'énoxaparine différente de celle validée par l'AMM et du faible effectif de patients évalués.
- L'étude CANTHANOX¹³ (2002) : étude ouverte, multicentrique, randomisée, réalisée chez 146 patients atteint d'un cancer actif et présentant une MVTE, dont l'objectif était de démontrer la supériorité d'une dose fixe d'énoxaparine (1,5 mg / kg/jour) en SC versus la warfarine pour la prévention

¹¹ Deitcher SR, Kessler CM, Merliet G, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-96.

¹² 1 mg / kg 2 fois par jour pendant 5 jours puis 1 mg / kg/jour pendant 175 jours pour le premier groupe, et 1 mg / kg 2 fois par jour pendant 5 jours puis 1 mg / kg 2 fois par jour pendant 175 jours pour le second groupe.

¹³ Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-35.

secondaire de la MVTE. Cette étude ne sera pas décrite du fait d'une posologie d'énoxaparine différente de celle validée par l'AMM, d'un faible effectif, de la durée de l'étude de 3 mois inférieure à celle préconisée de 6 mois par les recommandations actuelles et le RCP de LOVENOX (énoxaparine).

7.1 Efficacité : étude observationnelle rétrospective RIETECAT

	Etude RIETECAT (Retrospective cohort study comparing the effectiveness and safety of enoxaparin versus other low-molecular weight heparins for the secondary prevention of venous thromboembolism in adult patients with active cancer, using an international registry of patients with venous thromboembolism)
Clinical-trials.gov	N° d'enregistrement : ENOXAC09120
Objectifs	Démontrer la non-infériorité de l'énoxaparine par rapport aux autres HBPM (daltéparine et tinzaparine) en termes d'efficacité et de tolérance dans la prévention des récidives de la MVTE chez les patients adultes atteints d'un cancer actif traités jusqu'à 6 mois.
Schéma	Etude observationnelle de cohorte rétrospective, de non-infériorité, multicentrique, internationale, basée sur les données du registre RIETE.
Source	Le registre RIETE est un registre prospectif, international de patients atteints de MVTE et autres affections thrombotiques
Population de l'étude	<p>Principaux critères d'inclusion</p> <p>Patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> — ayant eu un premier épisode aigu de MVTE symptomatique confirmée objectivement entre le 1er janvier 2009 et le 30 juin 2018 ; — âgés de 18 ans ou plus au moment du diagnostic de la MVTE ; — atteints d'un cancer actif confirmé par un examen histologique ou cytologique et présentant au moins une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ➔ diagnostic de cancer dans les 6 mois précédent le diagnostic de MVTE ; ➔ cancer métastatique, récidivant ou localement avancé ; ➔ cancer hématologique non en rémission complète ; ➔ traitement du cancer au cours des 6 mois précédent l'inclusion ; — ayant initié un traitement à dose complète par énoxaparine ou par une autre HBPM autorisée par l'Union Européenne (daltéparine ou tinzaparine) pour la prévention secondaire de la MVTE pour au moins 3 mois <p>Principaux critères de non-inclusion</p> <p>Patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> — avec un antécédent de MVTE < 12 mois avant la survenue de la MVTE au cours du cancer ; — ayant débuté un traitement par HBPM plus de 48 heures après le diagnostic de la MVTE ; — dont la dose ou le schéma thérapeutique de traitement HBPM n'était pas connu, ou ayant reçu un traitement à dose non complète ; — traités initialement par énoxaparine, daltéparine ou tinzaparine et ayant switché vers un autre traitement anticoagulant avant le 90ème jour de l'étude ;

	<ul style="list-style-type: none"> traités initialement par énoxaparine, daltéparine ou tinzaparine aux doses recommandées ayant switché vers une dose non recommandée avant le 90ème jour de l'étude, en l'absence d'évènements indésirables (récidives de MVTE ou évènements hémorragiques).
Déroulement de l'étude	<p>Dates de recrutement (1er patient inclus - dernier patient inclus) : 01/01/2009 – 30/06/2018.</p> <p>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 30/06/2018</p> <p>Étude conduite dans 179 centres dans 24 pays européens</p> <p>Date index : date de l'instauration du traitement par HBPM</p> <p>La durée de suivi était de maximum 6 mois, ou jusqu'à la survenue d'une récidive de MVTE, une hémorragie majeure ou non cliniquement significative, ou d'un décès.</p> <p>Les patients de la cohorte recevaient l'un des trois traitements suivants, à la posologie suivante :</p> <p>Groupe énoxaparine : 1,0 mg / kg 2 fois par jour ou à une dose de 1,5 mg / kg 1 fois par jour ($\pm 20\%$), par voie sous-cutanée.</p> <p><i>Il est à noter que la posologie prévue dans l'AMM est de 1 mg / kg 2 fois par jour par voie SC pendant 5 à 10 jours, suivie de 1,5 mg / kg une fois par jour jusqu'à 6 mois.</i></p> <p>Groupe tinzaparine : 175 UI/kg 1 fois par jour ($\pm 20\%$), par voie SC</p> <p>Groupe daltéparine : 200 UI/kg 1 fois par jour au cours du 1er mois, puis à une dose de 150 UI/kg 1 fois par jour entre le 2ème et le 6ème mois ($\pm 20\%$), par voie SC.</p> <p>Ces deux derniers groupes ont été réunis pour les analyses statistiques : groupe « autres HBPM ».</p>
Critères d'évaluation	<p>Critère de jugement principal :</p> <p>Critère composite de récidive de MVTE sur une période de 6 mois, incluant les événements suivants : TVP symptomatique, EP fatale¹⁴ ou non fatale.</p> <p>Critères de jugement secondaires exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> Chaque composante du critère de jugement principal Évaluation de la tolérance (cf paragraphe 7.3).
Population d'analyse	Ensemble des patients inclus dans la cohorte RIETE et répondant aux critères d'inclusion et de non-inclusion

¹⁴ L'EP fatale est définie comme étant une EP confirmée par imagerie ou par autopsie ou comme étant la cause la plus probable d'une mort soudaine et inexpliquée dans les dossiers des patients.

Analyses statistiques

Analyses du critère de jugement principal

- La comparaison entre les groupes a été réalisée avec un test logrank bilatéral
- Le hazard ratio a été estimé avec un modèle de Cox
- Des covariables ont été définies *a priori* et des analyses univariée et multivariée ont été réalisées
- Des analyses de sensibilité ont été réalisées en utilisant un score de propension permettant d'apparier les patients selon un ratio 2 :1

La borne de non-infériorité (hazard ratio) a été fixée *a priori* à 1,5. A la date de l'extraction des données, 4 451 patients avaient été inclus dans l'étude RIETECAT, avec un ratio 4 :1 dans les groupes de traitement. A cette borne, la puissance est d'au moins 80% avec un risque alpha bilatéral de 5%.

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 4 451 patients atteints d'un cancer ont été inclus dans l'étude RIETECAT (8 147 patients atteints d'un cancer avaient été inclus dans la cohorte RIETE, mais présentaient des critères d'exclusion à l'étude RIETECAT).

Sur les 3 526 patients ayant reçu de l'énoxaparine SC :

- 891 (25,3%) patients ont été traités avec 1,5 mg / kg une fois par jour comme traitement initial et traitement prolongé jusqu'à 6 mois ;
- 1 854 (52,6%) patients ont été traités avec 1,0 mg / kg deux fois par jour ;
- 687 (19,5%) patients ont été traités avec 1,0 mg / kg deux fois par jour comme traitement initial suivi de 1,5 mg / kg une fois par jour comme traitement prolongé jusqu'à 6 mois (**schéma posologique retenu pour l'AMM**) ;
- 50 (1,4%) patients ont été traités avec plusieurs schémas posologiques durant la période de traitement.

925 patients avaient reçu une autre HBPM (754 patients traités par tinzaparine et 171 patients traités par daltéparine).

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (Tableau 1)

L'âge moyen des patients était de 68 ans dans le groupe énoxaparine et de 67 ans dans le groupe « autres HBPM ». Les localisations des tumeurs étaient similaires entre les deux groupes.

Les principales différences entre les deux groupes sont les suivantes :

- la proportion de patients présentant une TVP dans le groupe énoxaparine était plus faible comparé au groupe autres HBPM (41,6% versus 55,6% ; p<0,0001) ; à l'inverse, celle des patients avec une EP était plus élevée dans le groupe énoxaparine (58,4% versus 44,4% ; p<0,0001) ;
- la proportion de patients traités par chimiothérapie était plus faible dans le groupe énoxaparine (43,7% vs 56,8% ; p<0,0001) ; à l'inverse, celle des patients traités par radiothérapie et celle des patients sans aucun traitement anticancéreux étaient plus élevées dans le groupe énoxaparine.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude RIETECAT

	Groupe énoxaparine (N = 3 526)	Groupe autres HBPM (N = 925)	p-value
Sexe, n (%)			
Femmes	1 856 (52,6)	477 (51,6)	NS
Hommes	1 670 (47,4)	448 (48,4)	
Age, années			
Moyenne (écart-type)	68 (13)	67 (13)	0,044
Médiane (min-max)	69 (21-98)	68 (19-101)	0,0440
MVTE initiale, n (%)			
TVP	1 468 (41,6)	514 (55,6)	<0,0001
Proximale	1 178 (80,2)	320 (62,3)	
Bilatérale au niveau des membres inférieurs	69 (4,7)	25 (4,9)	
Au niveau des membres supérieurs	309 (21,0)	198 (38,5)	
Embolie pulmonaire	2 058 (58,4)	411 (44,4)	<0,0001
pression artérielle systolique < 100 mm Hg	188 (9,1)	32 (7,8)	
fréquence cardiaque >100 bpm	727 (36,1)	122 (30,4)	
Localisation du cancer, n (%)			
Oropharynx/larynx	62 (1,8)	18 (1,9)	
Œsophage	39 (1,1)	10 (1,1)	
Poumon	639 (18,1)	151 (16,3)	
Sein	433 (12,3)	140 (15,1)	
Estomac	130 (3,7)	24 (2,6)	
Pancréas	178 (5,0)	50 (5,4)	
Colorectal	478 (13,6)	134 (14,5)	
Ovaire	120 (3,4)	41 (4,4)	
Vessie	183 (5,2)	49 (5,3)	
Prostate	291 (8,3)	62 (6,7)	
Cerveau	147 (4,2)	29 (3,1)	
Hématologique	277 (7,9)	70 (7,6)	
Utérus	129 (3,7)	43 (4,6)	
Rein	76 (2,2)	19 (2,1)	
Inconnue	57 (1,6)	14 (1,5)	
Autres	287 (8,1)	71 (7,7)	
Stade du cancer, n (%)			
Métastatique	1 845 (52,3)	504 (54,5)	NS
Non métastatique	1 312 (37,2)	330 (35,7)	
Non applicable	369 (10,5)	91 (9,8)	
Traitements concomitants du cancer, n (%)			
Radiothérapie	496 (14,1)	107 (11,6)	0,0480
Chimiothérapie	1 540 (43,7)	526 (56,8)	<0,0001
Hormonothérapie	410 (11,6)	112 (12,1)	NS
Autre	40 (1,1)	9 (0,97)	NS
Aucun	739 (21,0)	141 (15,2)	0,0001

Une plus faible proportion de patients avait un antécédent de MVTE dans le groupe énoxaparine (7,5% versus 9,6% ; $p=0,0379$).

Sur les autres facteurs que sont le temps depuis le dernier épisode de MVTE, le motif du dernier épisode de MVTE, l'intervention chirurgicale récente, les facteurs de risque postopératoire ainsi que les traitements concomitants au moment du diagnostic de MVTE, aucune différence significative entre les 2 groupes n'a été mise en évidence.

→ Critère de jugement principal

Au total, 1 678 patients (52,5%) du groupe énoxaparine et 449 patients (48,5%) du groupe « autres HBPM » ont complété la période de suivi de 6 mois. La durée moyenne du traitement était respectivement de 120,2 jours \pm 63,3 jours, et de 124,2 \pm 52,2 jours.

Le critère de jugement principal est un critère composite de récidives de MVTE au cours des 6 mois de traitement, incluant les TVP symptomatique, les EP fatales et les EP non fatales.

Sur la base d'analyses non ajustées, et après une durée moyenne de traitement d'environ 120 jours dans les deux groupes, le taux de récidives de MVTE dans le groupe énoxaparine a été non-inférieur à celui du groupe « autres HBPM », conformément au seuil de non-infériorité prédéfini : 2,0% versus 2,5% ; OR=0,79 IC95% : [0,49 ; 1,28], $p = < 0,004$).

Des analyses complémentaires prévues *a priori* ont été menées afin de prendre en compte certains déséquilibres entre les groupes :

- des analyses multivariées avec un ajustement sur les critères suivants : sexe, EP/TVP, localisation cancer, métastase, traitement anti-cancéreux, chirurgie, immobilisation, plaquettes, antiplaquettaires, corticothérapie, anémie, antécédent d'hémorragie majeur, clairance de la créatinine, pathologie pulmonaire, année du diagnostic, taille de l'hôpital.
- un appariement sur score de propension (régression logistique).

Les résultats de ces analyses ajustées sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 – Etude RIETECAT : critère de jugement principal d'efficacité (HR ajusté et après appariement) -

	Groupe énoxaparine Effectifs	Groupe autres HBPM Effectifs	HR [IC _{95%}]
HR ajusté	3 526	925	HR = 0,82 [0,50 ; 1,34]
HR après appariement	1 662	903	HR = 0,81 [0,48 ; 1,48]

• Analyses en sous-groupes

Dans le groupe énoxaparine, une analyse exploratoire en sous-groupes a été réalisée chez les patients traités pendant 6 mois par différents schémas posologiques, et ayant eu une récidive de MVTE. Aucune comparaison statistique n'a été réalisée, les résultats sont présentés à titre informatif.

Tableau 3 - Récidives de MVTE chez les patients ayant atteint 6 mois de traitement

	Effectifs	Patients présentant une récidive de MVTE, n (%)
Enoxaparine tous schémas confondus	1432	70 (4,9%) IC95%[3,8-6,0]
Enoxaparine 1 fois par jour	444	33 (7,4%) IC95%[5,0-9,9]
Enoxaparine 2 fois par jour	529	22 (4,2%) IC95%[2,5-5,9]

Enoxaparine 2 fois par jour puis 1 fois par jour (posologie retenue pour l'AMM)	406	10 (2,5%) IC95%[0,9-4,0]
Enoxaparine 1 fois par jour puis 2 fois par jour	14	1 (7,1%) IC95%[0-22,6]
Enoxaparine : changements posologiques multiples	39	4 (10,3%) IC95%[0,3-20,2]
Autres HBPM	428	23 (5,4%) IC95%[3,2-7,5]

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie n'a pas été évaluée dans les études versées au dossier.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude RIETECAT

Au cours de cette étude, 65,5% des patients du groupe énoxaparine ont maintenu le traitement initial sans modification de dose ou de fréquence jusqu'à son arrêt définitif. La durée moyenne du traitement était de 120,2 jours \pm 63,3 jours. Dans le groupe autres HBPM, 78,7% des patients ont maintenu le traitement initial. La durée moyenne du traitement était de 124,2 \pm 52,2 jours.

L'évaluation de la tolérance a été réalisée via des critères secondaires exploratoires. A titre informatif, l'incidence des différents événements, notamment dans le sous-groupe de patients ayant reçu énoxaparine pendant 6 mois quelle que soit la posologie et à la posologie de l'AMM, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats dans la sous-population de patients traités pendant 6 mois, s'agissant de données descriptives exploratoires.

Tableau 4. Critères de jugement secondaires de tolérance

	Population totale		Sous-groupe avec 6 mois de traitement		
	Enoxaparine (toutes posologies) N=3 526	Autres HBPM N=925	Enoxaparine (toutes posologies) N=1 432	Enoxaparine (posologie AMM) N=406	Autres HBPM N=428
Hémorragies majeures, n (%)	111 (3,1)	18 (1,9)	111 (7,8)	21 (5,2)	18 (4,2%)
OR [IC95%]	1,64 [0,99 ; 2,71]		-	-	-
HR ajusté* [IC95%]	1,52 [0,90 ; 2,58]		-	-	-
Hémorragies majeures fatales, n (%)	15 (0,4)	5 (0,5)	-	-	-
OR [IC95%]	0,79 [0,28 ; 2,17]		-	-	-
Hémorragies non majeures cliniquement significatives, n (%)	87 (2,5)	24 (2,6)	87 (6,1)	23 (5,7)	24 (5,6%)
OR [IC95%]	0,95 [0,60 ; 1,50]		-	-	-
HR ajusté* [IC95%]	0,88 [0,55 ; 1,41]		-	-	-

Hémorragies majeures et non majeures cliniquement significatives, n (%)	191 (5,4)	41 (4,4)	-	-	-
OR [IC95%]	1,23 [0,87 ; 1,74]		-	-	-
HR ajusté* [IC95%]	1,12 [0,79 ; 1,59]				-
Décès toutes causes, n (%)	666 (18,9)	157 (17,0)	666 (46,5)	146 (36,0)	157 (36,7%)
OR [IC95%]	1,14 [0,94 ; 1,38]		-	-	
HR ajusté* [IC95%]	0,97 [0,81 ; 1,17]		-	-	

* Ajustement sur les covariables suivantes : sexe, âge, présentation de la MVTE (instable, stable, ...), clairance créatinine, plaquettes, traitement antiplaquettaires, corticostéroïdes, métastases, niveau d'immobilité, localisation du cancer, hémoglobine, traitement concomitant anticancéreux, chirurgie antérieure, épisode récent de saignement, taille de l'hôpital, maladie chronique cardiaque ou pulmonaire, année du diagnostic et leucocytose.

** majeures : événements hémorragiques manifestes ayant nécessité une transfusion de deux unités ou plus de sang, ou événements hémorragiques rétropéritonéaux, rachidiens ou intracrâniens, ou événements hémorragiques mortels.

Saignements non majeurs cliniquement significatifs : événements hémorragiques nécessitant une assistance médicale. Seuls les saignements apparaissant dans les 24h après l'administration du traitement et confirmés par le comité d'adjudication ont été considérés.

Hémorragie fatale : décès survenant dans les 10 jours suivant une hémorragie majeure, en l'absence d'une autre cause de décès.

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

Le résumé des risques du PGR de LOVENOX (énoxaparine) (version 3.2, 03 octobre 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Hémorragie majeure chez les patients atteints d'un cancer actif
Informations manquantes	Aucune

Le PGR a été mis à jour et approuvé le 11 septembre 2021 avec l'ajout de l'indication « traitement prolongé de la TVP et de l'EP et prévention de leur(s) récidive(s) chez les patients atteints d'un cancer actif ».

7.3.3 Données issues des PSUR

Deux rapports périodiques ont été soumis aux autorités européennes :

- un PBRER couvrant la période du 04 avril 2019 au 03 avril 2020 a été soumis le 11 juin 2020.
- un PBRER couvrant la période du 04 avril 2020 au 03 avril 2021 a été soumis le 3 juin 2021.

Durant la période couverte par ces deux rapports, aucun nouveau risque n'a été identifié, il n'y a pas de modification des risques connus de l'énoxaparine (dont hémorragies majeures, thrombopénie et thrombopénie induite par l'héparine).

7.3.4 Données issues du RCP

Dans le cadre de l'extension d'indication chez le patient atteint d'un cancer actif, des éléments d'efficacité et de tolérance ont été rajoutés aux RCP des spécialités LOVENOX (énoxaparine) :

Section du RCP concernée	Modifications
4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »	Ajout « Chez les patients atteints d'un cancer avec une numération plaquettaire inférieure à 80 g/L, un traitement anticoagulant ne peut être envisagé qu'au cas par cas et une surveillance étroite est recommandée. »
4.8 « Effets indésirables »	Ajout « Le profil de sécurité de l'énoxaparine pour le traitement prolongé de la TVP et de l'EP chez les patients atteints d'un cancer actif est similaire à son profil de sécurité pour le traitement de la TVP et de l'EP »
	Ajout de l'effet « hémorragie » en fréquent et de « thrombocytopénie » en fréquence inconnue pour cette indication.
5.1 « Propriétés pharmacodynamiques »	Implémentation des données d'efficacité et de sécurité de l'étude RIETECAT portant sur le traitement prolongé de la TVP, de l'EP et la prévention de leurs récidives chez les patients atteints d'un cancer actif.

7.4 Résumé & discussion

La demande d'extension d'indication de LOVENOX (énoxaparine) dans le traitement prolongé des TVP et EP et la prévention de leurs récidives chez les patients atteints de cancer actif repose essentiellement sur les données cliniques issues de l'étude observationnelle de cohorte rétrospective RIETECAT (extraction du registre international RIETE). Ces résultats ont été soumis à l'EMA et ont été intégrés au RCP.

➔ Efficacité (dont qualité de vie)

L'objectif de l'étude RIETECAT était de démontrer la non-infériorité de l'énoxaparine par rapport aux autres HBPM (daltéparine et tinzaparine) dans la prévention des récidives de la MVTE chez les patients

adultes atteints d'un cancer actif sur une période de 6 mois, sur la base des données du registre prospectif international RIETE, registre de patients atteints de MVTE et autres affections thrombotiques.

Cette étude a inclus 4 451 patients (âge médian 68 ans) présentant une maladie thromboembolique veineuse symptomatique et un cancer actif, ayant début un traitement par HBPM entre le 01/01/2009 et le 30/06/2018, dont 3 526 patients qui avaient reçu de l'énoxaparine SC jusqu'à 6 mois et 925 patients qui avaient reçu une autre HBPM (tinzaparine ou daltéparine en SC).

Parmi les 3 526 patients recevant un traitement par l'énoxaparine, 891 patients ont été traités à la posologie de 1,5 mg / kg une fois par jour jusqu'à 6 mois, 1 854 patients ont été traités à la posologie de 1,0 mg / kg deux fois par jour jusqu'à 6 mois et 687 patients ont été traités à la posologie initiale de 1,0 mg / kg deux fois par jour suivie de 1,5 mg / kg une fois par jour (schéma posologique validé par l'AMM) comme traitement prolongé jusqu'à 6 mois.

Les résultats de cette étude, après une durée moyenne de traitement d'environ 4 mois, montrent une non-infériorité (seuil prédéfini pour la borne supérieure de l'IC95% de 1,5) de l'énoxaparine (**toutes posologies confondues**) par rapport au groupe « autres HBPM » sur le critère de jugement principal qui était le taux de récidive de MVTE, critère composite incluant TVP symptomatique, EP fatale ou non fatale : 2,0% dans le groupe énoxaparine versus 2,5% dans le groupe « autres HBPM », HR ajusté = 0,82 IC_{95%} : [0,50 ; 1,34] et HR ajusté sur score de propension = 0,81 IC_{95%} : [0,48 ; 1,48]).

La qualité de vie n'a pas été évaluée dans les études versées au dossier.

→ Tolérance

Après une durée moyenne de traitement de 4 mois, l'incidence des hémorragies majeures a été plus élevé dans le groupe énoxaparine (toutes posologies confondues) que dans le groupe « autres HBPM », mais ces différences étaient non statistiquement significatives (3,1% versus 1,9%). Les hémorragies non majeures cliniquement significatifs sont survenues avec une incidence similaire dans les deux groupes.

→ Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

— la validité interne de l'étude est discutable du fait :

- de données de morbi-mortalité issues des études observationnelles telles que RIETECAT qui sont à interpréter avec grande prudence. Elles sont en effet d'un bien moindre niveau de preuve que celles issues d'études randomisées en raison de multiples limites méthodologiques (non-comparabilité des groupes en l'absence de randomisation, multiplicité des analyses sans gestion de l'inflation du risque alpha, biais de mesure et de confusion résiduelle ne pouvant être exclus, données manquantes sur certaines variables médicales ou biologiques d'intérêt nécessaires aux analyses ajustées), d'autant que s'agissant d'une étude observationnelle sur registre, les modalités de suivi et d'évaluation des événements étaient hétérogènes d'un centre à l'autre,
- d'un choix de regrouper plusieurs HBPM dans le groupe comparateur de l'étude RIETECAT qui ne permet pas de connaître précisément la quantité d'effet de l'énoxaparine versus chacune d'elle, d'autant que les HBPM ne forment pas une classe homogène ;
- des multiples schémas posologiques d'énoxaparine évalués : parmi les 3 526 patients traités par enoxaparine inclus dans l'étude RIETECAT, seule une minorité (environ 28% ; n=406) ont été traités selon le schéma posologique retenu par l'AMM (traitement de 6 mois à la posologie initiale de 1,0 mg / kg deux fois par jour suivie de 1,5 mg / kg une fois par jour). Les données documentant l'intérêt de l'énoxaparine conformément à ce schéma sont donc issues d'un sous-groupe

d'effectif très limité, pour lequel on ne dispose que de données descriptives exploratoires (absence d'analyse comparative ajustant sur les critères de confusion potentiels alors qu'il existe des déséquilibres entre les groupes sur de très nombreuses variables d'intérêt), ce qui ne permet aucune conclusion solide.

- la validité externe de l'étude est discutable du fait :
 - de la sous-représentation des centres anticancéreux parmi ceux ayant inclus des patients ;
 - d'un faible taux de récidive de MVTE par rapport à ceux observés dans d'autres études réalisées dans cette population (2% dans RIETECAT alors qu'elle était en moyenne de 7% sous traitement actif dans les essais contrôlés randomisés publiés¹⁵⁾),
- l'absence d'évaluation du bénéfice clinique net, évalué par un critère combinant les récidives de TVP ou d'EP et les hémorragies majeures, d'autant que les analyses comparatives conduites dans la population totale suggèrent une augmentation du risque d'hémorragies majeures, sans gain démontré en termes d'efficacité.
- les deux études cliniques de phase III, ONCENOX et CANTHANOX ne permettent pas d'établir l'intérêt de l'enoxaparine dans cette indication car de puissance insuffisante pour tirer des conclusions robustes et ayant évalué des schémas posologiques différents de ceux validés par l'AMM ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de LOVENOX (énoxaparine) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, LOVENOX (énoxaparine) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

7.5 Programme d'études

Sans objet.

8. Place dans la stratégie thérapeutique

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) s'exprime sous deux formes cliniques principales : la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). Il s'agit d'une maladie fréquente dont l'incidence globale tend à diminuer en France (1,57/1000 habitants/an en 2013). En France, malgré les progrès diagnostiques et la généralisation de la thromboprophylaxie, la MVTE reste une cause majeure de morbidité et de décès par embolie pulmonaire¹. En 2014², 128 237 personnes ont été hospitalisées au moins une fois avec une MVTE en diagnostic principal ou associé, dont 60 440 pour EP. Les taux bruts de patients hospitalisés pour MVTE et pour EP augmentent de manière exponentielle avec l'âge ; passant, pour la MVTE, de 12,3/100 000 chez les moins de 25 ans à plus de 1 200/100 000 chez les plus de 85 ans. En 2013, 15 501 décès ont été enregistrés avec une MVTE en causes multiples dont 8 697 femmes et 6 804 hommes. La part de la mortalité prématuée, c'est-à-dire survenant avant 65 ans, atteint globalement 16 % des décès liés à une MVTE, avec un déséquilibre homme-femme important (22 % et 11 % respectivement).

¹⁵ Posch F et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. Thromb Res 2015; 136:582-589.

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

Cas particulier des patients avec cancer actif

Un cancer est considéré comme actif quand au moins une des trois conditions suivantes est remplie¹ :

- le patient a reçu un traitement potentiellement non curatif de son cancer (cas notamment des chimiothérapies dites palliatives) ;
- l'évolution montre que le traitement du cancer n'a pas été curatif (cas notamment des récidives après chirurgie) ;
- le traitement du cancer est en cours.

La présence d'un cancer évolutif ou sous traitement est considérée comme un facteur de risque persistant majeur de récidive d'événement thromboembolique ; les patients sont 4 à 7 fois plus à risque de développer une MVTE. La thrombose est la 2ème cause de décès chez les patients atteints de cancer, après la progression³.

Pour le traitement à court terme (jusqu'à 10 jours), tous les médicaments antithrombotiques injectables ayant l'AMM peuvent être utilisés. Dans le traitement prolongé de la MVTE symptomatique et la prévention de ses récidives chez les patients atteints d'un cancer évolutif et/ou en cours de chimiothérapie, seules la dalteparine et la tinzaparine sont prises en charge. Les AVK sont également autorisées pour le traitement prolongé des patients atteints de cancer actif, en relais de l'héparine.

Durant les 6 premiers mois, il est recommandé de traiter la TVP ou l'EP par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sans relais par AVK pendant cette période^{1,3,4}. En cas d'intolérance aux HBPM, quand le risque hémorragique est faible (sauf cancer digestif ou urologique), il est suggéré un anticoagulant oral direct (AOD) plutôt qu'un AVK.

La société française de Médecine vasculaire (SFMV) recommande⁵, d'après le texte de la Société européenne de chirurgie vasculaire (ESVS)⁶, une HBPM pour l'anticoagulation de phase initiale et principale. Un passage par un AOD est recommandé après 3-6 mois de traitement pour un traitement prolongé (grade I, niveau de preuve C). De plus, un AOD est à envisager pour les traitement initiaux, principaux et prolongés en cas de cancer non localisé dans les systèmes gastro-intestinaux ou génito-urinaires (grade IIa, niveau A).

Les recommandations de bonnes pratiques françaises pour la prise en charge de la MVTE au cours du cancer, mises à jour en 2021¹⁶, sont les suivantes :

- Il est recommandé de traiter les patients atteints de cancer actif et TVP proximale et/ou d'une EP pendant au moins les six premiers suivant le diagnostic de MVTE (Grade 1+)
- Pour traiter les patients atteints de cancer actif et d'une TVP proximale et/ou d'une EP:
 - il est recommandé une héparine de bas poids moléculaire sans relais par AVK (Grade 1+) ;
 - il est recommandé un traitement par apixaban (Grade 1+) ;
 - en alternative, sauf cancer digestif ou urogénital, il est suggéré d'utiliser un traitement par edoxaban (Grade 2+) ; A noter que cette spécialité (LIXIANA) n'est pas disponible en France ;
 - en alternative, sauf cancer digestif ou urogénital, il est suggéré d'utiliser un traitement par rivaroxaban (Grade 2+).

¹⁶ Mahé I, Meyer G, Girard P et al. Traitement de la maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer. Mise à jour mars Revue des Maladies Respiratoires 38 (2021).

- en cas d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire [DFG] 15 à 30 ml/mn), il est suggéré d'avoir recours à une HBPM, en raison d'une moindre efficacité des AVK (Grade 2+).

La poursuite du traitement au-delà de 6 mois est décidée au cas par cas^{1,3,4}, selon le cancer, le traitement associé (présence ou non d'une chimiothérapie), la survenue ou non d'une récidive durant les 6 premiers mois, la tolérance au traitement, ... Selon les recommandations, l'HBPM est préférée, notamment si le traitement anticancéreux est la chimiothérapie et qu'elle a été bien tolérée les 6 premiers mois, et les AOD et les AVK ont également leur place.

Une réévaluation de la balance bénéfice-risque de la poursuite du traitement anticoagulant sera réalisée à intervalle régulier pour tout traitement de plus de 6 mois.

Lors de sa réévaluation des AOD en 2018^{8,9}, la Commission précisait ne pas être favorable à leur utilisation chez les patients avec cancer actif faute de données cliniques suffisantes. En 2020, dans son avis de réévaluation de XARELTO (rivaroxaban)¹⁰ à la demande du laboratoire, la Commission a considéré que XARELTO (rivaroxaban) n'avait toujours pas de place chez les patients avec un cancer actif, y compris chez les patients à faible risque hémorragique, faute de données cliniques suffisantes.

A noter que PRADAXA (dabigatran) n'est pas remboursé dans le traitement de la TVP/EP (inscription non demandée par le laboratoire) et que son RCP précise que « l'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies chez les patients présentant une TVP/EP atteints de cancer évolutif. Les données sur l'efficacité et la sécurité chez les patients pédiatriques atteints de cancer évolutif sont limitées. ». Une réévaluation d'ELIQUIS (apixaban) par la Commission dans cette situation clinique, à la demande du laboratoire à l'appui de nouvelles données cliniques, est en cours.

Place de LOVENOX (énoxaparine) dans la stratégie thérapeutique :

Compte-tenu :

- des données cliniques disponibles, qui reposent essentiellement sur l'étude observationnelle rétrospective RIETECAT, dont le faible niveau de preuve ne permet pas de conclusion robuste sur l'efficacité et le risque hémorragique de l'énoxaparine à la posologie validée par l'AMM, notamment en comparaison aux alternatives disponibles (cf. rubrique 07.4 Résumé et Discussion),
- des alternatives disponibles (daltéparine et tinzaparine), dont l'efficacité et la tolérance ont été documentées avec un meilleur niveau de preuve, notamment pour la daltéparine dans l'étude randomisée CLOT,

la Commission considère que LOVENOX (énoxaparine) n'a pas de place dans le traitement prolongé des TVP/EP et la prévention de leurs récidives chez les patients atteints d'un cancer actif.

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- La maladie thromboembolique veineuse est une des principales causes de décès d'origine cardiovasculaire. Il s'agit d'une maladie grave pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique). Elle est la deuxième cause de décès chez les patients atteints d'un cancer actif, après la progression.

- ➔ La spécialité LOVENOX (énoxaparine) est un médicament à visée curative et préventive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de LOVENOX (énoxaparine) est mal établi, compte tenu des données cliniques disponibles dont le faible niveau de preuve ne permet pas d'établir son efficacité ni de documenter le risque hémorragique à la posologie validée par l'AMM (cf. rubrique 07.4 Résumé et Discussion).
- ➔ Il existe plusieurs alternatives médicamenteuses dans cette indication que sont les HBPM (tinzaparine et daltéparine).
- ➔ LOVENOX (énoxaparine) n'a pas de place dans le traitement prolongé des TVP/EP et la prévention de leurs récidives chez les patients atteints d'un cancer actif.

➔ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie thrombo-embolique veineuse (MVTE) chez les patients atteints de cancer et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié et de :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
 - l'absence d'impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins et sur le parcours de soins (administrations SC, comme pour la tinzaparine et la daltéparine)

LOVENOX (énoxaparine) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt supplémentaire de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LOVENOX (énoxaparine) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et la prévention de leur(s) récidive(s) chez les patients atteints d'un cancer actif ».

La Commission donne un avis défavorable 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'indication « traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et la prévention de leur(s) récidive(s) chez les patients atteints d'un cancer actif » et aux posologies de l'AMM.

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

9.3 Population cible

Sans objet

10. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 30 novembre 2021. Date d'examen : 1er juin 2022. Date d'adoption : 15 juin 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<p>LOVENOX 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml, solution injectable en seringue préremplie</p> <ul style="list-style-type: none">– Boîte de 2 seringues (34009 364 690 3 7)– Boîte de 10 seringues (34009 364 692 6 6) <p>LOVENOX 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml, solution injectable en seringue préremplie</p> <ul style="list-style-type: none">– Boîte de 2 seringues (34009 364 693 2 7)– Boîte de 10 seringues (34009 364 694 9 5) <p>LOVENOX 10 000 UI (100 mg)/1 ml, solution injectable en seringue préremplie</p> <ul style="list-style-type: none">– Boîte de 10 seringues (34009 364 689 5 5) <p>LOVENOX 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml, solution injectable en seringue préremplie</p> <ul style="list-style-type: none">– Boîte de 10 seringues (34009 301 929 4 8) <p>LOVENOX 15 000 UI (150 mg)/1 ml, solution injectable en seringue préremplie</p> <ul style="list-style-type: none">– Boîte de 10 seringues (34009 301 930 1 3) <p>LOVENOX 30 000 UI (300 mg)/3 ml, solution injectable</p> <ul style="list-style-type: none">– Boîte de 1 seringue (34009 561 070 8 7)
Demandeur	SANOFI AVENTIS France
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) sauf pour LOVENOX 30 000 UI (300 mg)/3 ml, solution injectable Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (reconnaissance mutuelle) : 17/03/1993 Date des rectificatifs et teneur : extension d'AMM du 16/09/2021 dans le « traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et la prévention de leur(s) récidive(s) chez les patients atteints d'un cancer actif ».
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	B01AB05

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire