

Rapport public d'évaluation

LOVENOX 6000 UI Anti-Xa/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

LOVENOX 8000 UI Anti-Xa/0,8 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

LOVENOX 10 000 UI Anti-Xa/1 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

LOVENOX 30 000 UI Anti-Xa/3 ml, solution injectable en flacon multidose

INTRODUCTION

Le 10 juillet 2007, une extension d'indication a été octroyée au laboratoire Sanofi Aventis pour les spécialités LOVENOX 6000, 8000 et 10 000 UI Anti-Xa, solution injectable en seringue pré-remplie et LOVENOX 30 000 UI Anti-Xa, solution injectable en flacon multidose dans le :

- *Traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à un traitement thrombolytique, chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire* ».

Le principe actif de ces spécialités est l'enoxaparine, une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Le flacon multidose et les seringues pré-remplies d'enoxaparine aux dosages curatifs de 6000 à 10 000 UI anti/Xa sont également indiquées dans le :

- *Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées, avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.*

- *Traitement de l'angor instable et de l'infarctus sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine* ».

Le flacon multidose possède également les indications de l'enoxaparine aux dosages préventifs 2000 et 4000 UI anti/Xa, à savoir :

- *Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique 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).*

Les trois spécialités LOVENOX en seringue pré-remplie ont obtenu leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) le 17 mars 1993. La spécialité LOVENOX en flacon multidose a obtenu son AMM le 6 août 1998.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Dans le cadre de la nouvelle indication revendiquée, une nouvelle voie d'administration, à savoir la voie intraveineuse est nécessaire à la première administration du produit, ainsi qu'en cas d'angioplastie coronaire. Une étude de compatibilité physicochimique a donc été réalisée avec le produit en flacon multidose 30 000 UI/3 ml, en dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% et une solution glucosée à 5% dans des poches de 100 ml en PVC ou polyéthylène. Cette étude de compatibilité démontre l'absence d'interaction entre l'enoxaparine et les solutions de chlorure de sodium à 0,9 % ou glucosée à 5 % dans les conditions d'utilisation de l'étude.

Ces résultats permettent de conclure à l'administration sans risque de sérum physiologique ou de solution de glucose avant et après injection IV du bolus d'enoxaparine pour purger la ligne IV et ainsi éviter l'administration concomitante avec les médicaments injectés en perfusion.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

La voie intraveineuse a déjà été évaluée lors de la demande d'AMM initiale dans des études de toxicité aiguë, de toxicité après administration répétée de 6 mois chez le rat et le singe, de toxicité de la reproduction et du développement (segments I, II et III) et de tolérance locale.

Aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial de l'énoxaparine.

3. DONNEES CLINIQUES

Le programme d'études supportant cette extension d'indication comporte :

- six études de recherche de dose : ASSENT 3, ASSENT 3+, ENTIRE, HART II, AMI-SK, and TETAMI
- ainsi qu'une étude clinique évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'énoxaparine versus une héparine non fractionnée (HNF) : l'étude ExTRACT - TIMI 25.

3.1. RECHERCHE DE DOSE

Six études (ASSENT 3, ASSENT 3+, ENTIRE, HART II, AMI-SK, et TETAMI) ont évalué l'efficacité, clinique ou mécanistique, de l'énoxaparine dans l'infarctus du myocarde aigu avec différents dosages (0.3mg/kg, 0.75mg/kg et 1mg/kg toutes les 12 heures), différents schémas posologiques (avec ou sans bolus IV de 30mg), différentes associations médicamenteuses à un fibrinolytique, et différentes durées de traitement.

Cinq d'entre elles avaient pour comparateur un traitement par Héparine non fractionnée (HNF). Une étude comparait l'énoxaparine à un placebo.

Trois études (ASSENT 3, ASSENT 3+ et TETAMI) ont évalué l'efficacité clinique. Un des critères d'évaluation composite associant *mortalité à 30 jours, récurrence d'infarctus ou ischémie réfractaire* était identique dans les études ASSENT 3 et ASSENT 3+ à un des critères d'évaluation secondaire de l'étude EXTRACT). Dans l'étude TETAMI, le critère d'évaluation composite était un peu différent : *mortalité à 30 jours, récurrence d'infarctus ou angor récidivant*.

Parmi les 10 312 patients analysés dans les 6 études, 4184 ont reçu de l'énoxaparine et 2923 patients ont reçu le schéma posologique revendiqué de 30mg d'énoxaparine en bolus intraveineux (IV) suivis de 1mg/kg d'énoxaparine par voie sous-cutanée (SC) deux fois par jour, soit une injection toutes les 12 heures. Dans les études de recherche de dose, le taux d'événements était inférieur dans les groupes traités par enoxaparine par rapport aux groupes traités par HNF. Le schéma retenu était celui pour lequel le rapport bénéfice/risque était le plus favorable.

3.2 EFFICACITE

L'étude ExTRACT - TIMI 25 est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, avec deux groupes parallèles, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'énoxaparine à celle de l'héparine non fractionnée (HNF), qui est le traitement de référence dans l'infarctus du myocarde aigu. Les patients inclus, diagnostiqués comme ayant un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+), devaient tous recevoir par ailleurs un traitement thrombolytique.

Le critère de jugement principal d'évaluation de l'efficacité était un critère composite associant les *récidives d'infarctus du myocarde et la mortalité toutes causes dans les 30 jours* suivant l'inclusion.

Dans cette étude, 20 479 patients ont été randomisés et ont reçu :

- soit 30 mg (3000 UI) d'énoxaparine en bolus IV suivis de 1 mg/kg (ou 100 UI) en SC dans les 15 minutes puis toutes les 12 heures pendant 8 jours, jusqu'à l'intervention coronaire percutanée (PCI), ou jusqu'à la sortie de l'hôpital ;
- soit 60 UI/kg (maximum 4 000 UI) d'HNF en bolus IV initial suivis d'une perfusion continue de 12 U/kg (maximum 1000 UI/heure) ajustée en fonction des résultats du TCA (ou temps de céphaline activée), pendant un minimum de 48 heures ou jusqu'à l'intervention percutanée coronaire.

Chez les patients âgés de plus de 75 ans, la posologie était réduite à 0,75 mg/kg d'énoxaparine par voie SC toutes les 12 heures, sans bolus intraveineux initial.

A noter que 50 % des sujets ont reçu de l'HNF pendant une durée < 48 heures (dont 89.5% ≥ 36 heures) et 74,9 % des sujets ont reçu de l'énoxaparine pendant une durée > 6 jours. Ainsi, l'étude ExTRACT consiste en une comparaison de stratégies de traitements différentes : énoxaparine versus HNF, mais également de durées de traitement différentes.

La population des patients inclus est homogène et reflète bien la pratique actuelle de prise en charge de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (ou IDM ST+). En effet, 79.9% des patients ont reçu un thrombolytique spécifique de la fibrine (alteplase, tenecteplase, reteplase) et seulement 20.1% de la streptokinase en plus du traitement anticoagulant à l'étude. Tous les sujets ont également reçu de l'aspirine, de 150 à 325 mg par voie orale pendant au moins 30 jours.

Les principaux résultats d'efficacité de cette étude montrent :

- L'incidence des événements du critère principal associant les *récidives d'infarctus du myocarde et la mortalité toutes causes à 30 jours* était significativement diminuée dans le groupe énoxaparine (9,9%) par rapport au groupe HNF (12,0%) RR : 0,83 ; IC à 95%, 0,766-0,897 ; p=0,000003, soit une diminution statistiquement significative du risque relatif de 17%.

Les résultats étaient homogènes dans tous les sous-groupes prédéfinis dans le protocole. Parmi les analyses en sous-groupes (âge < ou ≥ 75 ans, sexe, race caucasienne ou non, traitement par streptokinase ou autres fibrinolytiques, région géographique (USA, Europe), score TIMI (score de prédiction du risque de mortalité dans l'infarctus du myocarde traité par thrombolyse : 0 à ≤ 3 ou > 3), intervention coronaire percutanée dans les 30 jours). Seule l'interaction avec le score TIMI était statistiquement significative (p <0,0001), avec une absence de différence statistiquement significative chez les sujets avec un score >3 (18,5% vs 19,3% ; RR = 0,96 ; IC à 95%, 0,87-1,05) et une supériorité statistiquement significative dans le groupe énoxaparine par rapport à l'HNF chez les sujets avec un score ≤3 (5,1% vs 7,8% ; RR = 0,66 ; IC à 95%, 0,58-0,75).

- Les critères secondaires et tertiaires étaient globalement en faveur du traitement par énoxaparine. Une tendance à la diminution des *décès*, bien que non statistiquement significative, était notamment observée dans le groupe énoxaparine par rapport au groupe HNF à J30 (6,9% vs 7,5% ; RR=0,92 ; IC à 95%, 0,84-1,02). L'incidence des *récidives d'infarctus du myocarde* était plus faible dans le groupe énoxaparine dès la 48ème heure (1,0% vs 1,5% ; RR=0,65 ; IC à 95%, 0,51-0,84) et jusqu'à J30 (3,4% vs 5,0% ; RR=0,69 ; IC à 95%, 0,60-0,79). Enfin, l'incidence des *interventions coronaires percutanées* était également diminuée à J30 dans le groupe énoxaparine (22,4% vs 23,7% ; RR=0,94 ; IC à 95%, 0,90-0,99). Aucune différence significative n'était cependant observée entre les deux traitements en ce qui concerne l'incidence des *insuffisances cardiaques congestives sévères* à J30 (5,2% versus 5,3% ; RR=1 ; IC à 95%, 0,89-1,12), ni pour les *Accidents Vasculaires Cérébraux ou AVC* à aucun temps étudié (0,6% versus 0,7% ; RR=0,91 ; IC à 95%, 0,65-1,28 à 48 heures, 0,7% vs 0,8% ; RR=0,87, IC à 95%, 0,64-1,18 à J8 et 0,8% versus 0,9% ; RR=0,84 ; IC à 95%, 0,63-1,13 à J30).

Il est à noter que l'énoxaparine a démontré un bénéfice significatif versus HNF sur le critère primaire d'efficacité, à la fois chez les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire (ou PCI) dans les 30 jours après inclusion (10,8% versus 13,9% ; RR=0,77 ; IC 95 %, 0,66-0,90) et chez ceux n'en bénéficiant pas (9,7% versus 11,4% ; RR=0,85 ; IC95%, 0,78-0,93).

3.3 Profil de sécurité

Dans l'étude ExTRACT-TIMI 25, l'incidence des *hémorragies majeures* à 30 jours (selon la définition TIMI), critère principal d'évaluation de la sécurité d'emploi, était significativement supérieure dans le groupe énoxaparine (2,1%) versus HNF (1,4%) (RR=1,53 ; IC à 95%, 1,23-1,89 ; p<0,0001). La différence n'était pas statistiquement significative à J30 pour les *hémorragies intracrâniennes* (énoxaparine 0,8 % versus HNF 0,7 % ; RR=1,27 ; IC à 95%, 0,92-1,75 ; p=0,14). La différence entre les 2 groupes portait essentiellement sur les *hémorragies gastro-intestinales* (énoxaparine 0,5 % versus HNF 0,1 %). Le taux plus élevé d'hémorragies a été observé dans la plupart des sous-groupes étudiés.

Une analyse du bénéfice clinique net a également été réalisée en associant des critères d'efficacité et de sécurité d'emploi afin de mieux évaluer le rapport bénéfice/risque de l'énoxaparine dans l'infarctus du myocarde aigu. Plusieurs critères composites ont été étudiés. Une diminution de l'incidence des événements des critères composites associant *décès, récurrence d'infarctus du myocarde non fatal ou saignements majeurs (définition TIMI) à 30 jours* (11,0% versus 12,8% ; RR=0,86 ; IC 95%, 0,80-0,93 ; p<0,0001) et du critère composite associant *décès, récurrence d'infarctus du myocarde non fatal ou hémorragie intracrânienne à 30 jours* (10,1% versus 12,2% ; RR=0,83 ; IC95%, 0,77-0,90 ; p < 0,0001) a été observée dans le groupe énoxaparine par rapport au groupe HNF.

Aucun nouvel effet indésirable par rapport à ceux déjà connus de l'énoxaparine n'a été rapporté dans cette étude.

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

En l'état actuel du dossier et des résultats de l'étude ExTRACT – TIMI, le rapport bénéfice/risque du produit a été jugé favorable pour l'octroi d'une extension d'indication. Au total, cette étude démontre clairement une supériorité d'un traitement long par l'énoxaparine par rapport à un traitement court par l'héparine non fractionnée, sur le critère composite : *récidives d'IDM et décès toutes causes chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST*.

Toutefois, il est à noter l'absence de présentation spécifique adaptée à l'administration du bolus IV de 3 000 UI Anti-Xa. Afin de renseigner au mieux le praticien au moment de l'administration du produit, un libellé au sein de la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration recommande l'utilisation du flacon multidose de 30 000 UI Anti-Xa/3ml pour le prélèvement de la dose initiale de 3 000 UI, soit 0,3 ml à l'aide d'une seringue graduée de 1 ml (type seringue à insuline). Pour un malade donné, le flacon multidose peut ensuite être réutilisé afin de prélever la dose nécessaire à la première injection SC de 100 UI/kg, réalisée dans le même temps que le bolus IV, puis aux injections suivantes, toutes les 12 heures, ainsi que la dose de 30 UI/kg pour injection IV en bolus en cas d'angioplastie coronaire secondaire.

5. CONCLUSION

L'énoxaparine à dosage curatif (c'est-à-dire LOVENOX 6000 UI Anti-Xa/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, LOVENOX 8000 UI Anti-Xa/0,8 ml, solution injectable en seringue pré-remplie, LOVENOX 10 000 UI Anti-Xa/1 ml, solution injectable en seringue pré-remplie et LOVENOX 30 000 UI Anti-Xa/3 ml, solution injectable en flacon multidose) est désormais indiquée dans le :

« *Traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à un traitement thrombolytique, chez des patients éligibles ou non à une angioplastie coronaire secondaire* ».

La rubrique 5.1 Propriétés Pharmacodynamiques du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) reprend les principaux résultats de l'étude ExTRACT – TIMI. La posologie ainsi que le mode d'administration et la technique d'injection intraveineuse sont précisés en rubrique 4.2. En l'absence de présentation spécifique, il est notamment recommandé d'utiliser le flacon multidose de 30 000 UI Anti-Xa/3ml pour le prélèvement de la dose initiale de 3 000 UI. Les rubriques 4.4 et 5.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit ont également été complétées en conséquence.