



LEO Pharma

Communiqué de presse, le 5 juillet 2013

Une nouvelle AMM pour innohep[®] (HBPM) en cancérologie

innohep[®] vient d'obtenir une indication supplémentaire pour le traitement prolongé de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) symptomatique et pour la prévention de ses récurrences, chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie.

Le risque de développer une maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est multiplié par 4 chez les patients atteints d'un cancer ⁽¹⁾ et par 7 en cas de chimiothérapie ⁽²⁾.

Le risque de récurrences de la MTEV est également plus élevé chez les patients atteints d'un cancer ⁽¹⁾.

Des études autopsiques systématiques ont révélé la présence d'embolie pulmonaire chez 35 à 50% des patients atteints de cancer décédés ⁽³⁾.

Plusieurs études cliniques ont constaté la présence d'une MTEV chez 10 à 15% des patients cancéreux ⁽³⁾.

Réciproquement, le risque de découvrir un cancer jusque-là ignoré est élevé chez les patients atteints d'une MTEV idiopathique ⁽³⁾.

La survenue inopinée de thrombose peut faire découvrir une néoplasie occulte dans 10 à 25% des cas ⁽⁴⁾ et le risque de découverte d'un cancer est 2 à 3 fois plus élevé au cours de la 1ère année chez les patients présentant une thrombose veineuse profonde sans diagnostic connu de cancer ⁽⁴⁾.

Par ailleurs, le risque de découverte d'un cancer est multiplié par 10 en cas de thrombose veineuse idiopathique récidivante ⁽⁴⁾.

La thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire sont la 2^{ème} cause de mortalité des patients atteints de cancer, après le cancer lui-même ⁽³⁾.

Le cancer triple le risque d'embolie pulmonaire fatale des patients ⁽⁴⁾.

Du bon usageà l'AMM

Depuis 2008, l'Institut National du Cancer (INCa), puis un an après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) ⁽⁶⁾ recommandent l'utilisation d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) pour une durée de 3 à 6 mois chez les patients atteints de cancer avec maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).

Le traitement de la MTEV chez le patient atteint de cancer repose sur l'utilisation d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à visée curative pendant au moins 3 mois. En effet, chez les patients atteints de cancer, les Anti Vitamines K (AVK) sont moins efficaces et moins bien tolérés que chez les autres patients. Au cours d'un cancer, un traitement prolongé par une HBPM permet une réduction significative et importante du risque de récurrence sans dégrader de la tolérance.

innohep[®] est une solution injectable en seringue pré-remplie avec système d'aiguille sécurisée, disponible en plusieurs dosages (10 000 UI aXa/0,5 ml, 14 000 UI aXa/0,7 ml, 18 000 UI aXa/0,9 ml) adaptés à chaque patient. innohep[®] est utilisé dans le cadre du traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées et aussi dans le traitement curatif des embolies pulmonaires sans signes de gravité (c'est-à-dire en l'absence de pathologie cardio-pulmonaire pré-existante 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'embolctomie chirurgicale doivent être préférées. Ce traitement n'est pas indiqué chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale récente. La durée du traitement pour la thrombose veineuse est de ≤ 10 jours (délai d'équilibration par les AVK inclus) et pour l'embolie Pulmonaire, la durée moyenne est de 7 jours.

Aujourd'hui, innohep[®] (HBPM) vient d'obtenir une nouvelle indication pour le traitement prolongé de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) et pour la 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 de 175 UI/kg en 1 injection 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.

Avant d'instaurer un traitement par HBPM il est indispensable d'évaluer la fonction rénale chez le sujet âgé ≥ 75 ans par la formule de Cockcroft. En cas d'insuffisance rénale sévère (Clairance Créatinique < 30 ml/min), les HBPM sont contre-indiquées en traitement curatif. En raison du risque de thrombopénie induite par l'héparine, une numération plaquettaire doit être pratiquée juste avant le traitement ou au plus tard dans les 24h après l'instauration du traitement puis 2 fois par semaine pendant un mois puis une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement en cas de traitement prolongé dans les circonstances suivantes: contexte chirurgical ou traumatique récent ainsi que chez les patients ayant des antécédents d'exposition à l'Héparine Non Fractionnée (HNF) ou aux HBPM dans les 6 derniers mois ou atteints de comorbidités importantes, notamment la maladie cancéreuse, compte tenu de la gravité potentielle des Thrombopénies Induites par Héparine (TIH) chez

ces patients.

Dans les autres cas, la surveillance peut être réduite à une seule numération plaquettaire en début de traitement ou au plus tard dans les 24 heures après l'instauration du traitement et une numération plaquettaire en cas de manifestation clinique évocatrice de TIH. L'apparition d'une TIH constitue une situation d'urgence.

Un contrôle de l'activité anti-Xa est recommandé dans certaines situations qui concernent les indications curatives et qui sont une insuffisance rénale légère à modérée, des poids extrêmes (cachexie et obésité) et une hémorragie inexplicée.

Le relais de l'héparine par les AVK sera fait en renforçant la surveillance clinique et biologique (notamment le temps nécessaire à la coagulation : temps de Quick exprimé en International Normalized Ratio, INR) pour contrôler l'effet des AVK. En raison du temps de latence précédant le plein effet des AVK utilisés, l'héparine doit être maintenue à dose équivalente pendant toute la durée nécessaire pour que l'INR soit dans la zone thérapeutique souhaitable de l'indication lors de deux contrôles successifs.

Cette nouvelle indication pour innohep® est donc en ligne avec les bonnes pratiques recommandées par les autorités de santé françaises et permettra à LEO pharma de renforcer son offre thérapeutique au bénéfice des patients atteints de cancer.

TRAITEMENT DE LA MTEV EN PRESENCE D'UN CANCER **Décembre 2009**



Le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) par AVK en présence d'un cancer évolutif est moins efficace et moins bien toléré que chez les patients indemnes de cancer

En présence d'un cancer, le traitement prolongé par HBPM permet une réduction significative et importante du risque de récurrence sans réduction de tolérance. 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, Preuve scientifique établie). Il est recommandé d'utiliser les posologies évaluées dans les études citées dans les SOR de l'INCa.

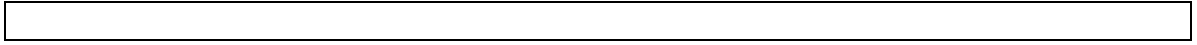
- daltéparine 200 UI/kg une fois par jour pendant un mois puis 150 UI/kg une fois par jour ;
- tinzaparine 175 UI/kg une fois par jour ;
- énoxaparine 150 UI/kg une fois par jour ;

En cas de thrombopénie survenant au décours d'une chimiothérapie (plaquettes < 50G/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).

Dans cette situation, la durée du traitement par HBPM doit idéalement être de 3 à 6 mois en fonction de la tolérance et de l'évolution du cancer ainsi que des modifications de son traitement.

Au-delà de 6 mois, 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).



Bibliographie

- 1) Laza-Achille M, Desruennes E, Di Palma M. Aspects pratiques de la prise en charge des thromboses chez le patient cancéreux. Bull Cancer 2006 ; 93 (3) : 271-81.
- 2) Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism-A Population-Based Case-Control Study. Arch Intern Med. 2000;160:809-815.
- 3) Achkar A, Guermazi S, Samama M.-M. Maladies thrombosantes acquises. In : Hémorragies et thromboses – Du diagnostic aux traitements. Samama M.-M. Issy Les Moulineaux : Ed : Elsevier Masson 2009 ; p201-12.
- 4) Elalamy I, Verdy E, Gerotziafas G et al. Physio-pathogénie de la maladie thromboembolique
- 5) Traitement curatif de la maladie thromboembolique veineuse. Prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter (septembre 2008). *Disponible sur le site : <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/soins-de-support>*
- 6) Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Recommandations de bonne pratique. Afssaps décembre 2009. *Disponible sur le site : <http://www.afssaps.fr/content/download/22575/285803/version/6/file/RBPThromboemboliqueVeineuse-Reco.pdf> - En date du 04/11/2010.*

A propos de LEO Pharma

- **LEO Pharma aide les patients à avoir une peau saine.**

En proposant des solutions thérapeutiques dans plus de 100 pays à travers le monde, LEO Pharma aide les personnes à gérer leurs problèmes de peau.

Fondée en 1908, l'entreprise pharmaceutique est détenue intégralement par la Fondation LEO. Depuis des décennies, LEO Pharma dédie sa recherche et son développement aux médicaments et aux solutions destinés aux personnes souffrant de maladies cutanées.

La maison mère de LEO Pharma est basée au Danemark et emploie environ 4800 personnes dans le monde.

Pour plus d'informations, rendez-vous sur www.leo-pharma.com et www.leo-pharma.fr

- **LEO Pharma et la Thrombose**

Dans le domaine de la maladie thrombo-embolique veineuse (thrombose et embolie pulmonaire), LEO Pharma mène des actions pour améliorer la prise en charge et la survie des patients au quotidien. LEO Pharma conduit actuellement au niveau mondial, la plus vaste étude jamais réalisée chez les patients atteints de cancer ayant une thrombose. (Etude CATCH).

LEO Pharma contrôle l'intégralité du processus de fabrication d'innohép®, depuis le recueil de la matière première, jusqu'à la production de produits finis en milieu aseptique.

innohép® est obtenu par clivage enzymatique et sa production est intégralement européenne, de la matière première jusqu'au conditionnement. Le site français œuvre quotidiennement à produire des seringues injectables d'innohép® au plus haut standard de qualité, pour les patients français mais également, en exportant 70% de sa production en volume, pour les patients du monde entier.

Direction de la Communication LEO Pharma France, Frédérique Saas
frederique.saas@leo-pharma.com – T : 06 18 45 09 42

Contact presse, Geneviève Cliquet

gcliquet@presentparis.com – T : 06 07 500 567