

AVIS DE LA COMMISSION

16 juin 2004

ARIXTRA 1,5 mg/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
Boîte de 2, boîte de 7 et boîte de 10

ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
Boîte de 2 et boîte de 7

Sanofi-Synthelabo France

fondaparinux sodique

Liste I

Dosage à 2,5 mg/0,5 ml

Date de l'AMM européenne : 21 mars 2002

Rectificatif A.M.M. du 7 novembre 2003 :

- extension de la durée du traitement chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche ;
- levée de la contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère si la clairance de la créatinine est supérieure à 20 ml/min.

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale et Collectivités (B/2, B/7).

Dosage à 1,5 mg/0,3 ml

Date de l'AMM européenne : 24 octobre 2003

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale (B/2 et B/7) et Collectivités (B/10) dans les indications de la dose ci-dessus.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

fondaparinux sodique

1.2. Originalité

Le fondaparinux est un pentasaccharide obtenu par synthèse chimique ; il inhibe électivement le facteur X activé (Xa). Un dosage à 1,5 mg/0,3 ml de fondaparinux est proposé pour la prise en charge des patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de plus de 20 ml/min).

1.3. Indication

« Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou ».

1.4. Posologie

La posologie recommandée d'ARIXTRA est de 2,5 mg une fois par jour, administrée en post-opératoire par injection sous-cutanée.

La dose initiale doit être administrée 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, après vérification de l'absence de saignement actif.

Le traitement sera poursuivi jusqu'à diminution du risque thrombo-embolique veineux, habituellement jusqu'à déambulation du patient, au moins pendant 5 à 9 jours après l'intervention. Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche, l'expérience montre que le risque thrombo-embolique veineux persiste au-delà du 9^{ème} jour post-opératoire. Chez ces patients, une prophylaxie prolongée par ARIXTRA sera envisagée pour une durée allant jusqu'à 24 jours supplémentaires.

Populations particulières : l'heure d'administration de la première injection d'ARIXTRA doit être strictement respectée chez les patients de 75 ans et plus, et/ou d'un poids inférieur à 50 kg et/ou ayant une insuffisance rénale avec clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min.

Insuffisance rénale : Chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min, ARIXTRA ne doit pas être utilisé. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 30 ml/min, l'administration d'ARIXTRA 1,5 mg est recommandée.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 50 ml/min, l'administration d'ARIXTRA 1,5 mg peut être envisagée pour la prophylaxie à court terme. Pour la prophylaxie prolongée, l'utilisation d'ARIXTRA 1,5 mg sera envisagée comme une alternative à ARIXTRA 2,5 mg.

Jusqu'à l'obtention d'une expérience plus large avec ARIXTRA, une surveillance plaquettaire est recommandée à l'instauration et à l'arrêt du traitement. Ceci est particulièrement important quand un relais par héparine ou par HBPM est envisagé.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

B	Sang et organes hématopoïétiques
B01	Antithrombotiques
B01A	Antithrombotiques
B01AX	Autres médicaments antithrombotiques
B01AX05	Fondaparinux

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant.

2.3. Médicaments de comparaison

Les Héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

Pour la thromboprophylaxie initiale en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur :

- héparines de bas poids moléculaire :
 - daltéparine : FRAGMINE 0,2ml,
 - énoxaparine : LOVENOX 0,4ml.
 - nadroparine : FRAXIPARINE ;
 - reviparine : CLIVARINE 0,6ml ;
 - tinzaparine : INNOHEP ;

Pour la thromboprophylaxie prolongée en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur :

L'intérêt d'un traitement prophylactique en chirurgie orthopédique de hanche après l'intervention a été établi pour l'énoxaparine durant 4 à 5 semaines (LOVENOX) et pour la daltéparine (FRAGMINE) jusqu'à 35 jours.

Pour les autres HBPM, la durée de traitement préconisée est de 10 jours dans la majorité des cas, un relais par un antivitamine K (AVK) devant ensuite être envisagé.

2.4. Evaluation concurrentielle

Elle ne peut être réalisée, compte tenu des posologies différentes préconisées par l'AMM pour les différentes HBPM.

2.5. Médicaments à même visée thérapeutique

Pour la prophylaxie initiale :

Anticoagulants injectables indiqués dans la prévention des thromboses veineuses profondes après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur :

- Héparines non fractionnées : CALCIPARINE ;
 HEPARINE SODIQUE CHOAY ;
 HEPARINE SODIQUE LEO ;
 HEPARINE SODIQUE PANPHARMA.
- danaparoï de (ORGARAN).
- désirudine (REVASC).

Pour la prophylaxie prolongée (après chirurgie de la hanche) :

- Anticoagulants oraux (antivitamine K) :
 - ➔ coumariniques (acénocoumarol, tiocloamarol, warfarine)
 - ➔ dérivés de l'indanedione (fluindione, phénindione).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Des données ont été déposées :

- dans la thromboprophylaxie par fondaparinux (ARIXTRA) pour une durée maximale de 9 jours ;
- dans la thromboprophylaxie prolongée par fondaparinux (ARIXTRA) ;
- pour justifier l'utilisation du fondaparinux (ARIXTRA) chez les patients ayant une insuffisance rénale ;
- pour argumenter la mise à disposition d'un nouveau dosage à 1,5 mg de fondaparinux ;
- pour apprécier la taille de l'effet clinique du fondaparinux (ARIXTRA) dans la fracture de hanche.

3.1. Thromboprophylaxie par fondaparinux (ARIXTRA) pour une durée maximale de 9 jours, après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur (prothèse totale de hanche, fracture de hanche, chirurgie du genou) :

A l'appui de sa demande, le laboratoire n'a pas déposé de données cliniques nouvelles dans cette indication. Seuls ont été présentés les résultats d'une analyse poolée, dite étude MOSSL, à partir d'études versus énoxaparine (LOVENOX), qui avaient déjà été pris en compte dans l'avis de la Commission de la transparence du 16 octobre 2002.

Cette « méta-analyse » a montré une réduction de l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux de 6,8% sous fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) versus 13,7% sous énoxaparine (LOVENOX), soit une réduction du risque relatif de 55,2% [IC 95% : 45,8% - 63,1%], $p < 0,001$, dans les 11 jours suivant l'intervention. La majorité des événements observés ont été des TVP asymptomatiques et distales. Ce résultat est en accord avec l'avis de la Commission de la transparence rendu le 16 octobre 2002. La fréquence de survenue des événements thrombo-emboliques symptomatiques (TVP et embolie pulmonaire) a été faible et n'a pas été différente entre les groupes fondaparinux (ARIXTRA) et énoxaparine (LOVENOX) à J11.

Cette méta-analyse fait apparaître que les saignements majeurs ont été significativement augmentés sous fondaparinux (2,7%) versus énoxaparine (1,7%) ($p = 0,008$) (réf. : A. Turpie et coll. Fondaparinux versus enoxaparine for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery. A meta-analysis of 4 randomized double-blind studies).

Cependant, en considérant uniquement les deux études où l'énoxaparine a été débutée à la dose de 40 mg une fois par jour 12 heures avant l'intervention (c'est-à-dire selon le schéma d'administration européen), et en excluant les patients ¹fragiles ayant reçu la 1^{ère} dose de fondaparinux moins de 6 heures après l'intervention chirurgicale (donc conformément à la posologie préconisée par l'A.M.M), les taux de saignements majeurs n'ont pas été statistiquement différents entre les deux groupes de traitement (de 2,8% sous fondaparinux et de 2,6% sous énoxaparine, cf. tableau ci-dessous).

¹ Patients fragiles : patients de plus de 75 ans et/ou ayant un poids de moins de 50 kg et/ou une clairance de la créatinine de plus de 50 ml/min.

Incidence des saignements majeurs en fonction des covariables, dans les études européennes de phase III :

		Fondaparinux mg/j (tous patients)	2,5 *Fondaparinux d'administration européen	(schéma Enoxaparine (40 mg)
Age	≥ 75 ans	33/807 (4,1%)	15/438 (3,4%)	27/814 (3,3%)
	< 75 ans ou non précisé	32/1 164 (2,8%)	28/1 101 (2,5%)	24/1 161 (2,1%)
Poids	< 50 kg	7/109 (6,4%)	4/61 (6,6%)	4/132 (3,0%)
	≥ 50 kg ou non précisé	58/1 862 (3,1%)	39/1 478 (2,6%)	47/1 843 (2,6%)
Fonction rénale	Cl cr < 50 ml/min	24/458 (5,2%)	7/237 (3,0%)	15/503 (3,0%)
	Cl cr ≥ 50 ml/min ou non précisé	41/1 513 (2,7%)	36/1 302 (2,8%)	36/1 472 (2,5%)
Total		65/1 971 (3,3%)	43/1 539 (2,8%)	51/1 975 (2,6%)

* ont été exclus :

- les patients fragiles (définis par un âge de plus de 75 ans, et/ou un poids de moins de 50 kg et/ou ayant une clairance de moins de 50 ml/min) ayant reçu la 1^{ère} dose de fondaparinux moins de 6h après l'intervention,
- les patients ayant reçu le fondaparinux en pré-opératoire.

3.2. Thromboprophylaxie par fondaparinux (ARIXTRA) pendant les 19-23 jours suivant une période initiale d'une semaine, dans le cadre d'une chirurgie pour fracture de hanche (extension de la durée de traitement après chirurgie pour fracture de hanche) :

A l'appui de sa demande, le laboratoire présente une étude réalisée versus placebo.

Objectif : l'étude PENTHIFRA PLUS² a évalué l'efficacité, versus placebo, d'une injection sous cutanée de fondaparinux sodique, 2,5 mg une fois par jour, dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux pendant 3 semaines, après une période initiale de 7±1 jours de traitement préventif par fondaparinux sodique (même posologie) chez des patients ayant subi une chirurgie pour fracture de hanche.

Méthodologie

Type d'étude : étude multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle versus placebo.

Traitements :

- Avant randomisation, période péri-opératoire : 7±1 jours post-opératoires de traitement préventif initial par fondaparinux sodique 2,5 mg SC une fois par jour, en ouvert,

² Cette étude a été publiée (réf.: Eriksson BI et coll. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after total hip fracture surgery. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Intern Med 2003 ; 163 : 1337-1342).

- Après randomisation : 21±2 jours de traitement préventif en double aveugle : fondaparinux sodique 2,5 mg SC une fois par jour versus placebo,
Une phlébographie systématique a été réalisée entre J19 et J24.
La durée d'observation a été de 33 jours maximum.

Critères d'inclusion : patients ayant subi une chirurgie pour fracture de hanche

Critères de non inclusion : survenue d'un ETV pendant la période péri-opératoire et/ou événements indésirables.

Critère de jugement d'efficacité :

L'évaluation de l'efficacité clinique a porté sur un critère de jugement principal composite : l'incidence des événements thromboemboliques veineux (ETV) durant la période de post-randomisation (à J21 +/- 2 jours) chez les patients évaluables. Les ETV pris en compte dans le critère de jugement composite ont été :

- les thromboses veineuses profondes (TVP) proximales et distales asymptomatiques détectées à la phlébographie³, de J19 à J24.,
- les thromboses veineuses profondes symptomatiques et/ou embolies pulmonaires, non mortelles jusqu'à J24.
- les embolies pulmonaires mortelles jusqu'à J24.

La mise en place d'une contention était laissée au choix des investigateurs.

NB. J1 = jour de l'intervention chirurgicale.

Critères secondaires d'efficacité : TVP totale, distale, proximale ; ETV symptomatiques ; taux de traitements curatifs.

Critère principal de sécurité d'emploi : incidence des saignements majeurs entre la première injection en aveugle et la dernière injection + 2 jours.

Critères secondaires de sécurité d'emploi : saignements mineurs, effets indésirables graves, transfusions, modifications des paramètres biologiques, décès.

Résultats

- 737 patients ont été inclus pour un traitement péri-opératoire (avant randomisation) ;
- 656 patients ont été randomisés ;
- 428 ont été évalués pour le critère principal d'efficacité.

³ Les phlébographies devaient être évaluables

Résumé des caractéristiques démographiques et chirurgicales de la population évaluable sur le critère de jugement principal de l'efficacité

Caractéristiques		Groupe fondaparinux sodique (N = 208)	Groupe contrôle (N = 220)	Total (N = 428)
Age (années)	n	208	220	428
	Médiane	78	78	78
	Moyenne	74,2	75,3	74,8
	Ecart-type	12,4	13,5	12,9
	Min - Max	30 - 92	28 - 95	28 - 95
Age (années) [n(%)]	< 65	37 (17,8 %)	41 (18,6 %)	78 (18,2 %)
	[65-75[	48 (23,1 %)	36 (16,4 %)	84 (19,6 %)
	≥ 75	123 (59,1 %)	143 (65,0 %)	266 (62,1 %)
Poids (kg)	n	206	220	426
	Médiane	66	65	65
	Moyenne	66,6	67,5	67,1
	Ecart-type	14,4	13,6	14,0
	Min - Max	39 - 115	41 - 127	39 - 127
Poids (kg) [n(%)]	< 50	16 (7,8 %)	14 (6,4 %)	30 (7,0 %)
	[50-100]	186 (90,3 %)	205 (93,2 %)	391 (91,8 %)
	>100	4 (1,9 %)	1 (0,5 %)	5 (1,2 %)
	Données manquantes	2	0	2
Indice de masse corporelle (IMC) (kg/m²)	< 30	190 (93,1 %)	200 (91,7 %)	390 (92,4 %)
	≥ 30	14 (6,9 %)	18 (8,3 %)	32 (7,6 %)
	Données manquantes	4	2	6
Clairance de la créatinine basale (ml/min) [n(%)]	< 30	14 (6,8 %)	15 (6,8 %)	29 (6,8 %)
	[30-50[	65 (31,6 %)	54 (24,5 %)	119 (27,9 %)
	[50-80[	77 (37,4 %)	97 (44,1 %)	174 (40,8 %)
	≥ 80	50 (24,3 %)	54 (24,5 %)	104 (24,4 %)
	Données manquantes	2	0	2

* sans association à toute fracture sous-trochantérienne

Il ressort notamment de ce tableau, que près de 40 % des patients inclus et évalués pour le critère principal de jugement ont reçu le dosage à 2,5 mg de fondaparinux alors qu'ils présentaient une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min.

Efficacité

Nombre (%) de patients ayant présenté un ETV pendant la phase en double-aveugle - Etude PENTHIFRA PLUS

	Fondaparinux SC 2,5 mg x 1/j	placebo	P
Incidence des événements thrombo-emboliques	3/208 (1,4%)	77/220 (35,0%)	< 0,001
TVP phlébographiques	3/208 (1.4%)	74/218 (33.9%)	< 0,001
TVP proximales	2/221 (0.9%)	35/222 (15.8%)	< 0,001
TVP distales	1/207 (0.5%)	42/211 (19.9%)	< 0,001
ETV symptomatiques	1/326 (0,3%) (1 TVP prox)	9/330 (2,7%) (1 EP mortelle, 2 EP non mortelles, 5 TVP prox, 1 TVP dist)	0,02
Patients recevant un traitement curatif	5/208 (2.4%)	50/220 (22.7%)	< 0,001

1) Le fondaparinux (ARIXTRA) a réduit, par rapport au placebo, l'incidence totale des ETV avec une réduction de risque absolu de l'ordre de 34% (NNT⁴ = 3), (p<0,001). La majorité des événements thrombo-emboliques veineux observés ont été des TVP asymptomatiques détectés par phlébographie.

2) Le fondaparinux (ARIXTRA) a réduit, par rapport au placebo, l'incidence des événements cliniques (thromboses veineuses symptomatiques ou embolies pulmonaires, p = 0,002) : la différence de risque absolu a été de 2,4% (NNT = 41) et la réduction du risque relatif a été de 89% (p = 0,02) .

Evénements indésirables :

Nombre (%) de patients pour l'ensemble de la population traitée ayant eu un événement hémorragique (période de post-randomisation)

Type de saignement	N(effectif) (%)	Groupe fondaparinux sodique (N = 327)	Groupe contrôle (N = 329)
Saignement majeur**	N (%) IC* 95 %	8 (2,4 %) [1,1 ; 4,8]	2 (0,6 %) [0,1 ; 2,2]
Saignement mineur	N (%) IC* 95 %	5 (1,5 %) [0,5 ; 3,5]	2 (0,6 %) [0,1 ; 2,2]
Tout saignement	N (%) IC* 95 %	13 (4,0 %) [2,1 ; 6,7]	4 (1,2 %) [0,3 ; 3,1]

* IC : intervalle de confiance

** définis par une transfusion de plus de 2 culots globulaires et/ou une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dl

Les saignements ont été plus fréquents dans le groupe fondaparinux que dans le groupe placebo. 2,4% des patients ont présenté un saignement majeur dans le groupe fondaparinux contre 0,6% dans le groupe placebo (p = 0,06).

Tous les saignements majeurs sont survenus sur le site opératoire. Deux patients dans chaque groupe ont subi une ré-intervention pour cause de saignements majeurs. Aucun saignement fatal n'a été observé.

Aucune thrombocytopénie n'a été observée.

Deux patients sont décédés d'embolie pulmonaire dans le bras placebo.

Conclusion

Lors d'un traitement prolongé pendant 24 jours en thromboprophylaxie après chirurgie pour fracture de hanche, le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) a réduit, par rapport au placebo, l'incidence totale des ETV avec une réduction de risque absolu de l'ordre de 34% (1,4% versus 35%) et les événements thromboemboliques veineux cliniques avec une réduction du risque absolu de 2,4% (0,3% versus 2,7%).

L'incidence de l'ensemble des saignements (majeurs et mineurs) a été plus importante dans le groupe fondaparinux (ARIXTRA 2,5mg) que dans le groupe placebo (4% versus 1,2%).

⁴ Number needed to treat

3.3. Efficacité et tolérance du fondaparinux chez les patients ayant une insuffisance rénale :

Une analyse en sous-groupes *a posteriori* ⁵ :

- de l'étude PENTHIFRA PLUS ;
- des études réalisées dans la prévention des ETV dans la chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs, regroupées sous le nom d'études MOSLL a été fournie.

Efficacité

Les résultats sur la prévention des ETV chez les patients ayant une insuffisance rénale sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Nombre (%) de patients ayant présenté un ETV selon la valeur de la clairance de la créatinine - Etudes MOSLL et PENTHIFRA PLUS

Clairance de la créatinine	Études MOSLL Jusqu'à J11		PENTHIFRA PLUS jusqu'à J24 au cours de la période prolongée de thromboprophylaxie	
	Fondaparinux 2.5 mg x1/j	Enoxaparine 30 x2/j ou 40 mg x1/j	Fondaparinux 2.5 mg/j	Placebo
<30 mL/min	8/63 (12.7%)	11/63 (17.5%)	1/14 (7.1%)	8/15 (53.3%)
[30-50]mL/min	27/390 (6.9%)	64/433 (14.8%)	0/65 (0.0%)	23/54 (42.6%)
[50-80]mL/min	69/1 000 (6.9%)	146/1 008 (14.5%)	0/77 (0.0%)	32/97 (33.0%)
≥80 mL/min	68/1 114 (6.1%)	136/1 096 (12.4%)	2/50 (4.0%)	14/54 (25.9%)

En thromboprophylaxie prolongée, les résultats versus placebo (étude PENTHIFRA Plus) ont montré que le fondaparinux a réduit l'incidence des ETV chez les patients ayant une insuffisance rénale, quel que soit le degré d'insuffisance rénale.

Les résultats versus énoxaparine (étude MOSLL) ont montré à J11 une réduction plus importante de l'incidence des ETV chez les patients traités par fondaparinux quel que soit le degré d'insuffisance rénale des patients.

En thromboprophylaxie court terme, le risque d'ETV à J11 a été plus élevé dans les deux groupes chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère que chez les sujets ayant une fonction rénale normale. De même, le risque d'ETV à J24 dans le groupe placebo a été 2 fois plus important chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère que chez ceux ayant une fonction rénale normale.

⁵ Dans les études MOSLL et dans l'étude PENTHIFRA PLUS, les patients ayant une insuffisance rénale définie par une Cl_{cr} < 30 ml/min malgré une bonne hydratation, étaient exclus. Les patients dont les résultats sont présentés par le laboratoire ont donc tous fait l'objet d'une violation du protocole.

Evénements indésirables :

La survenue de saignements a été étudiée dans l'ensemble des études en fonction de la valeur de la clairance de la créatinine.

Saignements majeurs [nb/effectif total (%) de patients] en fonction de la clairance de la créatinine

Clairance de la créatinine	ETUDES MOSSL				Etude PENTHIFRA Plus	
	Etudes de phase III (randomisation ⁶ pré-opératoire)*		Etudes de phase III (randomisation post-opératoire)**			
	Fondaparinux sodique 2,5 mg/jour	Enoxaparine 40 mg/jour	Fondaparinux sodique 2,5 mg/jour	Enoxaparine 30 mgx2/jour	Fondaparinux sodique 2,5 mg/jour	Placebo
< 30 ml/min	4/72 (5,6)	1/75 (1,3)	0/11 (0,0)	1/12 (8,3)	1/28 (3,6)	0/25 (0,0)
[30 – 50[ml/min	20/386 (5,2)	5/441 (3,4)	0/121 (0,0)	3/145 (2,1)	3/104 (2,9)	0/84 (0,0)
[50 – 80[ml/min	6/788 (3,3)	4/789 (3,0)	4/502 (2,8)	5/658 (0,8)	3/125 (2,4)	1/131 (0,8)
≥ 80 ml/min	4/647 (2,2)	4/664 (2,1)	7/932 (1,8)	1/992 (1,1)	1/68 (1,5)	1/88 (1,1)

* randomisation pré-opératoire : énoxaparine 40 mg/jour, 1^{re} dose administrée 12 heures avant l'intervention (études européennes)

** randomisation post-opératoire : énoxaparine 30 mg x 2 fois/jour, 1^{ère} dose administrée 12 à 24 heures après l'intervention

Le risque de saignements majeurs a été plus élevé chez les patients insuffisants rénaux⁷ que chez les patients ayant une fonction rénale normale . Ce risque a été multiplié par 2 en cas d'insuffisance rénale sévère.

Conclusion

Ces données confirment que l'insuffisance rénale est un facteur de risque de thrombose et de saignements aussi bien sous fondaparinux que sous énoxaparine .

Elles ne permettent ni de quantifier le rapport efficacité/effets indésirables chez ces patients, ni de déterminer *a priori* l'amélioration de la prise en charge apportée par le dosage à 1,5 mg de fondaparinux.

3.4. Intérêt du dosage à 1,5 mg de fondaparinux

Le dosage à 1,5 mg de fondaparinux est destiné aux patients ayant une insuffisance rénale sévère. Aucune donnée clinique d'efficacité et/ou de tolérance du dosage à 1,5 mg de fondaparinux, chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'est disponible. L'intérêt de ce dosage chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère n'a été établi que sur la base d'une étude de modélisation de la pharmacocinétique.

⁶ Randomisation ou période ?

⁷ ce qui est en accord avec les données de la littérature,

3.5. Appréciation de la taille de l'effet clinique du fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) dans la chirurgie après fracture de hanche. Comparaison indirecte versus énoxaparine.

Le laboratoire a comparé, de façon indirecte, les taux résiduels d'événements cliniques observés en fin de thrombo-prophylaxie chez les patients sous fondaparinux (ARIXTRA) après chirurgie pour fracture de hanche – résultats de l'étude PENTHIFRA PLUS - à ceux observés pour :

- l'énoxaparine (LOVENOX) dans l'étude de Bergqvist et coll. (étude dans l'indication prothèse totale de hanche)
- les HBPM ou les héparines non fractionnées dans la méta-analyse d'Eikelboom (2001) qui a inclus différentes études réalisées dans l'indication prothèse totale de hanche.

L'étude clinique de Bergqvist et coll. (N Engl J Med 1996) a évalué l'intérêt de poursuivre après la sortie de l'hôpital la prévention par l'énoxaparine comparativement au placebo, chez des patients ayant bénéficié d'une prothèse totale de hanche. Dans cette étude, le taux d'événements thrombo-emboliques veineux résiduels (thromboses veineuses profondes asymptomatiques ou symptomatiques, embolies pulmonaires) a été de 18% (21/117 patients) sous énoxaparine, après 1 mois de traitement, avec un taux d'événements cliniques (thromboses veineuses symptomatiques ou embolies pulmonaires), de 1,7%.

Dans la méta-analyse de Eikelboom et coll. (2001), les taux résiduels d'événements thrombo-emboliques veineux cliniques symptomatiques après chirurgie pour prothèse de hanche ont été de 1,4% en fin de prophylaxie prolongée par HNF/HBMP.

Dans l'étude PENTHIFRA PLUS, réalisée versus placebo et après fracture de hanche, les taux résiduels d'événements cliniques symptomatiques sous fondaparinux ont été de 0,3%.

Sur la base de cette comparaison indirecte, la firme en déduit que, dans la fracture de la hanche, le fondaparinux pourrait permettre un gain supplémentaire par rapport aux HBPM, en termes de réduction de l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux symptomatiques (0,3 % versus 1,4 à 1,7%).

Cette comparaison indirecte présente plusieurs limites, ce qui en réduit la pertinence. En effet la moyenne d'âge des patients inclus dans les essais de prophylaxie pour prothèse de hanche programmée est de 67 ans, avec un poids moyen de 80 kg alors que pour les malades inclus pour chirurgie après fracture de hanche la moyenne d'âge est de 77 ans, soit 10 ans de plus et un poids moyen de 64 kg, soit 15 kg de moins. Cette augmentation de la moyenne d'âge et cette réduction du poids peuvent expliquer une augmentation d'efficacité, une dose de 2,5 mg d'ARIXTRA chez des patients de plus de 80 ans de faible poids se rapproche probablement de la dose curative.

En conclusion :

L'étude PENTHIFRA PLUS a montré que le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) apporte un bénéfice clinique en thromboprophylaxie prolongée jusqu'à 24 jours supplémentaires, en comparaison au placebo, dans la chirurgie après fracture de hanche. Aucune héparine de bas poids moléculaire n'avait été évaluée en prophylaxie prolongée dans cette indication : chirurgie pour fracture de hanche. En ce qui concerne la chirurgie orthopédique majeure programmée du membre inférieur, les résultats de la comparaison indirecte réalisée entre les études énoxaparine dans la chirurgie programmée de hanche et l'étude PENTHIFRA PLUS dans la chirurgie après fracture de hanche ne permettent pas de déterminer la quantité d'effet et la tolérance d'ARIXTRA 2,5 mg en thromboprophylaxie prolongée après chirurgie programmée de hanche, car les populations traitées dans ces deux indications sont différentes (10 ans de différence d'âge et 15 kg de différence de poids).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu :

4.1.1. Dosage à 2,5 mg/0,5 ml :

Les thromboses veineuses profondes sont responsables d'une mortalité et d'une morbidité importante (embolie pulmonaire mortelle, maladie post-phlébitique).

Les patients opérés d'une chirurgie majeure du membre inférieur, et notamment suite à une fracture de l'extrémité du tiers supérieur du fémur, représentent une population à risque thrombo-embolique élevé.

La spécialité ARIXTRA 2,5 mg/0,5ml en solution injectable entre dans le cadre du traitement préventif de la maladie thrombo-embolique veineuse.

ARIXTRA 2,5 mg/0,5ml est un traitement de 1^{ère} intention.

- **1a- Dans la thromboprophylaxie pour une durée maximale de 9 jours, après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur (telle que prothèse totale de hanche, fracture de hanche, chirurgie du genou), et**
- **1b- Dans la thromboprophylaxie pendant les 19-23 jours suivant une période initiale d'une semaine, dans le cadre d'une chirurgie pour fracture de hanche :**

- Le rapport efficacité/effets indésirables du fondaparinux est important.

- Il existe des alternatives médicamenteuses.

Dans la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse, le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) présente un intérêt de santé publique modeste car insuffisamment documenté, au vu des données disponibles.

Conclusion : le niveau de service médical rendu par la spécialité ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, en solution injectable est important dans ces deux indications.

- **2- Dans la thromboprophylaxie pendant les 19-23 jours suivant une période initiale d'une semaine, après chirurgie programmée pour prothèse de hanche ou chirurgie du genou :**

- Le rapport efficacité/effets indésirables du fondaparinux n'est pas évaluable, en l'absence de donnée ayant évalué le fondaparinux dans cette situation clinique.

Conclusion : le niveau de service médical rendu par la spécialité ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, en solution injectable est insuffisant, compte tenu de l'absence de donnée dans cette situation clinique.

4.1.2. Dosage à 1,5 mg/0,3 ml :

Compte tenu de l'absence d'évaluation clinique du dosage à 1,5 mg de fondaparinux 1,5 mg, le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être évalué.

Conclusion : le niveau de service médical rendu par la spécialité ARIXTRA 1,5 mg/0,3 ml, solution injectable est insuffisant.

Une évaluation clinique de ce dosage « en situation réelle », et non sur la base d'un modèle pharmacocinétique, est nécessaire.

4.2. Amélioration du service médical rendu, dans les indications suivantes :

- **4.2.1 - Dans la thromboprophylaxie pour une durée maximale de 9 jours, après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur** (telle que pour prothèse totale de hanche, pour fracture de hanche ou pour chirurgie du genou) :

L'amélioration du service médical rendu par fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) est de niveau III (modéré) par rapport à l'énoxaparine (LOVENOX) en termes d'efficacité, uniquement chez les patients ayant des antécédents de maladie thrombo-embolique veineuse (phlébites et/ou embolies pulmonaires) et ayant un poids supérieur à 50 kg et une clairance de la créatinine supérieure à 50 ml/min.

Il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'énoxaparine (LOVENOX) (niveau V) pour les autres patients.

- **4.2.2 - Dans la thromboprophylaxie pendant les 19-23 jours suivant une période initiale d'une semaine, dans le cadre d'une chirurgie pour fracture de hanche :**

L'amélioration du service médical rendu par fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) est de niveau III (modéré) en termes d'efficacité dans la prise en charge, uniquement chez les patients dont le poids est supérieur à 50 kg et la clairance de la créatinine supérieure à 50 ml/min.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Thromboprophylaxie par fondaparinux (ARIXTRA) ou énoxaparine (LOVENOX), pour une durée maximale de 9 jours, après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur :

L'objectif de la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse est d'éviter les deux complications que sont l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique ; elle est réalisée habituellement jusqu'à déambulation active du patient.

Actuellement, malgré les traitements préventifs disponibles (héparinothérapie standard ou HBPM, antivitamine K), la fréquence des TVP radiologiques reste de

l'ordre de 15 à 20% et celle des thromboses cliniques est de l'ordre de 2 à 3,5%. La fréquence de survenue d'une embolie pulmonaire mortelle est de l'ordre de 0,3%.

La phlébographie (utilisée dans les études cliniques) surestime le risque clinique.

Tout comme pour l'héparinothérapie standard (réduction de la mortalité ; A.N. Nicolaidis ; J vasc Br 2002), l'intérêt des HBPM dans les situations chirurgicales à risque thrombogène élevé (chirurgie orthopédique de hanche, du genou) est établi.

Le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg), en comparaison à l'énoxaparine (LOVENOX) a permis de réduire l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux de 54%. Cependant, cette différence en faveur du fondaparinux ne s'est pas traduit par une réduction de la survenue des événements symptomatiques, après un suivi de 11 jours, mais avec un surcroît de risque hémorragique.

La dose initiale de fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) doit être administrée 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, après vérification de l'absence de saignement actif. Le respect strict de ce délai est essentiel pour limiter le risque de saignements.

Les saignements majeurs sont, comme avec les HBPM, majoritairement observés chez les sujets fragilisés (âgé de plus de 75 ans et/ou de poids < 50kg et/ou avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min).

La présentation d'ARIXTRA 2,5 mg ne permet aucune adaptation posologique. Par manque de données cliniques, l'utilisation du dosage à 1,5 mg/0,3 ml n'est pas recommandée par la Commission de la transparence. De ce fait, la Commission déconseille l'utilisation du fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) chez les sujets de moins de 50 kg ou en cas d'insuffisance rénale sévère (avec une clairance de la créatinine de moins de 30 ml/min).

Les précautions d'emploi, en particulier chez les sujets âgés de plus de 75 ans et chez les sujets avec une insuffisance rénale modérée, doivent être scrupuleusement respectées.

Bien qu'aucune thrombocytopénie n'ait été observée à ce jour, la surveillance plaquettaire doit être réalisée à l'instauration et à l'arrêt du traitement.

4.3.2. Thromboprophylaxie prolongée :

- Chez les patients bénéficiant d'une **chirurgie pour fracture de hanche**, l'expérience montre que le risque thrombo-embolique veineux persiste au-delà du 9^{ème} jour post-opératoire. Chez ces patients, une thromboprophylaxie se poursuivant au-delà de la période d'hospitalisation est justifiée. Une thromboprophylaxie prolongée par ARIXTRA peut être envisagée pour une durée allant jusqu'à 24 jours supplémentaires. Dans cette situation clinique, le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) est le premier médicament à avoir été évalué. L'énoxaparine (LOVENOX) et la daltéparine (FRAGMINE) peuvent néanmoins également être utilisés.

- Chez les patients bénéficiant d'une **chirurgie orthopédique programmée de hanche**, l'intérêt d'un traitement prophylactique a été établi pour l'énoxaparine durant 4 à 5 semaines (LOVENOX) et pour la daltéparine (FRAGMINE) jusqu'à 35 jours.

Il n'existe pas d'expérience de thromboprophylaxie prolongée chez ces patients pour le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg). En cas de traitement initial par le fondaparinux (ARIXTRA), et si la prophylaxie doit être poursuivie, un relais par LOVENOX, FRAGMINE ou AVK devra être mis en oeuvre. Cette possibilité doit guider le choix de la prescription initiale.

4.4. Population cible pour ARIXTRA 2,5 mg

Selon les données du PMSI 2001, 231 102 patients ont été opérés pour un acte de chirurgie majeure orthopédique du membre inférieur dont 64 785 pour fracture du tiers supérieur du fémur.

- **Dans la thromboprophylaxie à court terme**, le nombre de patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur (pour prothèse totale de hanche, pour fracture de hanche ou pour chirurgie majeure du genou) et ayant des antécédents de maladie thrombo-embolique veineuse (phlébites et/ou embolies pulmonaires) peut être estimé de la manière suivante :

D'après les résultats de deux enquêtes⁸ ayant analysé des prescriptions d'héparines de bas poids moléculaire, il apparaît que :

- 10% des patients hospitalisés présenteraient des antécédents thrombo-emboliques veineux (étude CANAM).
- de 19% (étude CANAM) à 28% (étude CCMSA) des patients ambulatoires présenteraient des antécédents thrombo-emboliques veineux.

D'après les experts, ce taux serait de 5 à 10% dans la population des patients relevant de l'indication d'ARIXTRA 2,5 mg.

Par ailleurs, il n'y a pas actuellement de donnée épidémiologique sur la prévalence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) dans cette population particulière. On fait l'hypothèse que la proportion des patients ayant une IRC et ayant un poids de moins de 50 kg dans l'étude clinique PENTHIFRA PLUS est représentative des patients bénéficiant de ce type d'intervention chirurgicale.

Dans l'étude PENTHIFRA PLUS, environ 35 % des patients ont une IRC et 7% un poids de moins de 50 kg. De 35% (si les patients ayant un poids de moins 50 kg ont tous une IRC) à 42 % (si les deux populations sont indépendantes) des patients auraient donc une IRC ou un poids de moins de 50 kg.

En conséquence, parmi les 231 000 patients pouvant bénéficier de la thromboprophylaxie à court terme, la population pour laquelle l'ASMR d'ARIXTRA 2,5 mg est de niveau III par rapport à l'énoxaparine serait de l'ordre de :

⁸ - Etude CCMSA, 1999/2000 Analyse des prescriptions des héparines de bas poids moléculaire.

- Etude CANAM, novembre 1999. Etude des prescriptions des héparines de bas poids moléculaire pour la prévention du risque thrombo-embolique veineux.

- de 13 000 à 15 000 patients sous l'hypothèse d'un taux d'antécédents thrombo-emboliques veineux égal à celui observé chez les patients hospitalisés ;
 - de 25 500 à 42 000 patients sous l'hypothèse d'un taux d'antécédents thrombo-emboliques veineux égal à celui observé chez les patients traités en ambulatoires.
- **Dans la thromboprophylaxie prolongée jusqu'à 24 jours supplémentaires**, le nombre de patients de plus de 50 kg, sans altération de leur fonction rénale (clairance de la créatinine de plus de 50 ml/min), bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure pour une fracture de hanche peut être estimé de la manière suivante :

Il n'y a pas actuellement de donnée épidémiologique sur la prévalence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) dans cette population particulière. On fait l'hypothèse que la proportion des patients ayant une IRC et ayant un poids de moins de 50 kg dans l'étude clinique PENTHIFRA PLUS est représentative des patients bénéficiant de ce type d'intervention chirurgicale. Dans l'étude PENTHIFRA PLUS, environ 35 % des patients ont une IRC et 7% un poids de moins de 50 kg.

De 35% (si les patients ayant un poids de moins 50 kg ont tous une IRC) à 42 % (si les deux populations sont indépendantes) des patients auraient donc une IRC ou un poids de moins de 50 kg, ce qui représente une population de 22 660 à 27 200 patients.

En conséquence, parmi les 65 000 patients pouvant bénéficier de la thromboprophylaxie prolongée après fracture de hanche, la population pour laquelle l'ASMR d'ARIXTRA 2,5 mg est de niveau III par rapport à la prise en charge habituelle serait de l'ordre de 37 600 à 42 100 patients avec une fonction rénale normale et un poids de plus de 50 kg.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'un suivi de cohorte permettant de connaître :

- les conditions réelles d'utilisation (notamment l'indication, la posologie et la durée du traitement d'ARIXTRA 2,5 mg),
- la fréquence de survenue des événements cliniques thrombo-emboliques veineux,
- la tolérance en termes de saignements majeurs.

4.5.1 Dosage à 2,5 mg/0,5 ml :

4.5.1.1 Thromboprophylaxie par fondaparinux (ARIXTRA) ou énoxaparine (LOVENOX), pour une durée maximale de 9 jours, après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur :

- Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour toutes les présentations (B/2, B/7 et B/10).

- Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour les présentations (B/2, B/7 et B/10).

4.5.1.2 Thromboprophylaxie pendant les 19-23 jours suivant une période initiale d'une semaine,

- dans le cadre d'une chirurgie pour fracture de hanche :

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour toutes les présentations (B/2, B/7 et B/10).

Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés à cette indication et à la posologie de l'A.M.M.

Taux de remboursement : 65%

- en dehors de la fracture de hanche :

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour toutes les présentations (B/2, B/7 et B/10).

4.5.2 Dosage à 1,5 mg/0,3 ml :

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.