



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 novembre 2009

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 29 septembre 2004 (JO du 15 octobre 2004)

ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml solution injectable en seringue pré-remplie

B/2 (CIP : 359 225-4)

B/7 (CIP : 359 226-0)

Laboratoire GlaxoSmithKline

Fondaparinux sodique

Code ATC : B01AX05

Liste I

Date de l'AMM initiale : 21 mars 2002 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Renouvellement d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Renouvellement conjoint des spécialités suivantes :

ARIXTRA 5 mg/0,4 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

B/2 (CIP : 365 647-4)

B/7 (CIP : 365 648-0)

B/10 (CIP : 365 649-7)

ARIXTRA 7,5 mg/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

B/2 (CIP : 365 650-5)

B/7 (CIP : 365 651-1)

B/10 (CIP : 365 652-8)

ARIXTRA 10 mg/0,8 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

B/2 (CIP : 365 653-4)

B/7 (CIP : 365 654-0)

B/10 (CIP : 365 655-7)

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Fondaparinux sodique

1.2. Indications

« - 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.

- Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thrombo-emboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer.

- Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez le patient, jugé à haut risque d'événements thrombo-emboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë telle que insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës. »

Note : les deux indications suivantes ne sont pas concernées par le renouvellement d'inscription en raison d'une prise en charge uniquement hospitalière :

« - Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST (AI/IDM ST-) chez les patients pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) en urgence (<120 min) n'est pas indiquée.

- Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST (IDM ST+) chez les patients pris en charge par un traitement thrombolytique ou ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion. »

1.3. Posologie dans les indications concernées par la demande

L'utilisation du fondaparinux n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 17 ans, en raison de l'insuffisance des données de tolérance et d'efficacité.

Chez l'adulte :

- Patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur ou d'une chirurgie abdominale : « La posologie recommandée de fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour, administrée en postopératoire 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 thromboembolique 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 thromboembolique veineux persiste au-delà du 9ème jour postopératoire. Chez ces patients, une prophylaxie prolongée par fondaparinux sera envisagée pour une durée allant jusqu'à 24 jours supplémentaires. »

Modalités d'utilisation :

« Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie, l'heure d'administration de la première injection de fondaparinux 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.

La première injection de fondaparinux ne doit pas être administrée moins de 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale. Cette injection ne sera pas effectuée avant que l'absence de saignement actif n'ait été vérifiée. »

- Patients en milieu médical, à haut risque d'évènements thromboemboliques selon une évaluation du risque individuel

« La posologie recommandée de fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour, administrée par injection sous-cutanée. Une durée de traitement de 6 à 14 jours a été cliniquement étudiée chez des patients en milieu médical. »

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Tableau 1 : Historique des avis de la Commission de la transparence rendus pour ARIXTRA 2,5mg/0,5ml

ARIXTRA 2,5mg/0,5ml	Indications thérapeutiques					
	Prévention des ETEV en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que FH, PTH ou PG <u>Avis du 16 octobre 2002 et du 16 juin 2004</u>				Prévention des ETEV chez le patient jugé à haut risque d'ETEV, alité pour une affection médicale telle qu'insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës <u>Avis du 21 septembre 2005</u>	Prévention des ETEV en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer <u>Avis du 18 avril 2007</u>
	Thromboprophylaxie initiale durée maximale de 9 jours, après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur (FH, PTH, PTG)	Thromboprophylaxie prolongée pendant les 19-23 jours suivant une période initiale d'une semaine				
		PTG	PTH	FH		
Rapport Efficacité / Effets indésirables	important	sans objet prophylaxie prolongée non recommandée dans le cas des PTG	non évaluable (absence de données)	important	important	important
SMR	important		insuffisant	important	important	important
Inscription Collectivités	favorable		défavorable	favorable	favorable	favorable
Inscription Sécurité Sociale	défavorable prophylaxie initiale hospitalière jusqu'à déambulation du patient		défavorable	favorable	favorable	favorable
ASMR	III versus énoxaparine en termes d'efficacité uniquement chez les patients avec antécédents de MTEV (poids > 50kg et ClCr > 50ml/min) V versus énoxaparine chez les autres patients		sans objet	III dans la prise en charge en termes d'efficacité uniquement chez les patients ayant des antécédents de MTEV (poids > 50kg et ClCr > 50ml/min)	V versus HBPM dans la prévention des TVP ou EP	V versus daltéparine
Place dans la stratégie thérapeutique	1 ^{ère} intention		sans objet	1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention	1 ^{ère} intention

ETEV : événement thromboembolique veineux. **PTG** : prothèse totale de genou. **PTH** : prothèse totale de hanche. **FH** : fracture de hanche. **HBPM** : héparines de bas poids moléculaire. **MTEV** : maladie thrombo-embolique veineuse (phlébite ou embolie pulmonaire). **TVP** : thrombose veineuse profonde. **ClCr** : Clairance de la créatinine.

3. MEDICAMENTS DE COMPARAISON

3.1. Classement ATC (2009) :

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

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Inhibiteur indirect de la thrombine et du facteur Xa

Héparines non fractionnées :

- héparine calcique (voie sous-cutanée) : CALCIPARINE

Héparines de Bas Poids Moléculaires (HBPM) :

- daltéparine : FRAGMINE 2500 et 5000 UI
- énoxaparine : LOVENOX 2000 UI et 4000 UI
- nadroparine : FRAXIPARINE
- tinzaparine : INNOHEP 3500 UI et 4500 UI

Autres :

- danaparoïde : ORGARAN 750UI (voie IV ou sous-cutanée). Ce médicament peut-être rétrocedé.

3.2.2. Inhibiteur direct du facteur Xa

- rivaroxaban : XARELTO 10 mg, comprimé.

3.2.3. Inhibiteur direct de la thrombine

- dabigatran : PRADAXA 110 mg, PRADAXA 75 mg, gélule.
- désirudine : REVASC 15 mg/0,5 ml (voie sous-cutanée). Ce médicament ne peut pas être rétrocedé.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique :

Antivitamines K

- acénocoumarol : SINTROM 4 mg, MINISINTROM 1 mg, comprimé.
- warfarine : COUMADINE 2 mg, COUMADINE 5 mg, comprimé.
- fluindione : PREVISCAN 20 mg, comprimé.

Les différentes indications d'ARIXTRA 2,5mg/0,5 ml et de ses comparateurs sont colligées dans le Tableau 2 (page 6 du présent avis).

Tableau 2 : Comparaison des indications pour ARIXTRA 2,5 mg et ses comparateurs.

Spécialités		Indications thérapeutiques					Prévention des ETEV chez le patient jugé à haut risque ETEV, alité pour une affection médicale
		Prévention des ETEV en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que FH, PTH ou PG			Prévention des ETEV en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque (chirurgie abdominale pour cancer)		
						Thromboprophylaxie initiale	
		PTG	PTH	FH			
ARIXTRA 2,5 mg		+ PTH, PTG, FH : 5-9 jours.	–	–	+ 19-23 jours	+	+
HNF	héparine sodique	(hors AMM) <u>Libellé exact</u> : prévention des accidents thromboemboliques <u>artériels</u> en cas de cardiopathie emboligène, de thérapeutique endovasculaire et de chirurgie vasculaire artérielle.					–
	héparine calcique	+ <u>Libellé exact</u> : prévention de la MTEV en milieu chirurgical					+ (si insuf. rénale sévère)
HBPM	énoxaparine LOVENOX	+ (2000 UI et 4000 UI) <u>Libellé exact</u> : prophylaxie de la MTEV en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé : 10 jours et jusqu'à 4 à 5 semaines en chirurgie orthopédique de hanche (4 000 UI)					+ (4000 UI ≤ 14 jours)
	daltéparine FRAGMINE	+ (2500 UI et 5000 UI) <u>Libellé exact</u> : prévention de la MTEV en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé et en chirurgie oncologique 10 jours et jusqu'à 35 jours en chirurgie orthopédique de hanche (5 000 UI)					+ (5000 UI < 14 jours)
	nadroparine FRAXIPARINE	+ <u>Libellé exact</u> : prophylaxie de la MTEV en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé : 10 jours					–
	tinzaparine INNOHEP	+ <u>Libellé exact</u> : prophylaxie de la MTEV en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé : 10 jours					–
ORGARAN Réserve hospitalière		<u>Libellé exact</u> : Prophylaxie de la MTEV en chirurgie orthopédique et oncologique : 7-10 jours. Ou en alternative aux héparines chez les patients atteints de TIH de type II ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II					–
XARELTO		+ <u>Libellé exact</u> : Prévention des ETEV chez les adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou (PTH, PTG) 2 semaines (PTG) ou 5 semaines (PTH)			–	–	–
PRADAXA		+ <u>Libellé exact</u> : Prévention des ETEV chez les adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour PTH ou PTG 10 jours (PTG) ou 28 à 35 jours (PTH)			–	–	–
REVASC Réserve hospitalière		<u>Libellé exact</u> : Prévention des thromboses veineuses profondes après chirurgie orthopédique programmée (prothèse de hanche ou de genou) : 9-12 jours.			–	–	–
AVK	acénocoumarol	–	–	+ en relais des héparines	+ en relais des héparines	–	–
	warfarine						
	fluindione						
		en raison d'un délai d'action pharmacologique de 5 jours					

ETEV : événement thromboembolique veineux. PTG : prothèse totale de genou. PTH : prothèse totale de hanche. FH : fracture de hanche. HBPM : héparines de bas poids moléculaire. MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse (phlébite ou embolie pulmonaire). TVP : thrombose veineuse profonde. TIH : thrombopénie induite par l'héparine. IR : Insuffisance rénale

4. ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LES AVIS PRECEDENTS

4.1. Efficacité

Dans le cadre de cette demande de réinscription, les données nouvelles d'efficacité concernant les indications remboursables en ville ont été prises en compte.

4.1.1. Thromboprophylaxie après chirurgie abdominale et chez les patients alités pour une affection médicale aiguë : aucune donnée nouvelle d'efficacité n'est présentée.

4.1.2. Thromboprophylaxie prolongée après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur (PTH et FH)

Dans ces indications, aucune nouvelle étude clinique randomisée n'a comparé ARIXTRA 2,5 mg/j à un autre médicament antithrombotique.

Les résultats d'une analyse rétrospective¹ d'une banque de données hospitalières américaine dans laquelle la durée de la thromboprophylaxie a été inférieure à 9 jours ne sont pas présentés.

Autres données :

- Le laboratoire a présenté les résultats d'une méta-analyse² dont l'objectif était d'évaluer l'impact d'ARIXTRA 2,5 mg sur la mortalité à 1 mois dans la prévention des ETEV en chirurgie orthopédique (notamment PTH et FH), chirurgie abdominale et dans les affections médicales aiguës. Huit études cliniques³ (13 805 patients) contrôlées randomisées, en double aveugle ayant comparé ARIXTRA 2,5 mg/j à un placebo ou une HBPM ont été incluses dans cette méta-analyse.

Résultats :

	ARIXTRA 2,5 mg	Comparateur	OR (IC 95%)
Taux de mortalité à 1 mois (%)	1,6 (105/6 538)	2,1 (134/6 547)	0,79 (0,60-1,01)
<i>Etudes versus placebo</i>	2,0 (28/1 405)	2,6 (36/1 409)	0,77 (0,46-1,26)
<i>Etudes versus HBPM</i>	1,5 (77/5 133)	1,9 (98/5 138)	0,78 (0,58-1,06)

Aucune différence sur la mortalité à 1 mois n'a été mise en évidence entre les patients ayant reçu ARIXTRA 2,5 mg/j et ceux ayant reçu une HBPM (énoxaparine/daltéparine) ou un placebo.

Etude EXPERT (après PTH, PTG ou FH)

Cette étude avait un double objectif : d'une part évaluer l'efficacité antithrombotique et la survenue de saignements majeurs après 3 à 5 semaines de traitement par fondaparinux 2,5 mg/j et d'autre part comparer l'efficacité dans deux sous-groupes de patients (pas de randomisation) selon que la prescription avait été ou non interrompue 48 heures. L'interruption du traitement était justifiée par le retrait d'un cathéter d'anesthésie⁴. Le critère

1 Shorr AP, Kwong LM, Sarnes M, Happe L, Farrelly E, Mody-Patel N. Venous thromboembolism after orthopaedic surgery: Implications of the choice for prophylaxis. Thrombosis Research. 2007; 121: 17-24.

2 Eikelboom J.W. et al. Effect of fondaparinux 2.5 mg once daily on mortality: a meta-analysis of phase III randomized trials of venous thromboembolism prevention. European Heart Journal Supplements. 2008, 10 (Supplement C): C8-C13.

3 Etudes retenues pour la méta-analyse : cinq études en chirurgie orthopédique majeure (EPHESUS, PENTHIFRA, PENTAMAKS, PENTATHLON 2000, PENTHIFRA-PLUS), deux études en chirurgie abdominale (PEGASUS, APOLLO) et l'étude ARTEMIS chez les patients alités pour une affection médicale aiguë.

4 Dans ce cas, un délai de 36 h était préconisé entre la dernière injection et le retrait du cathéter et l'injection suivante devait avoir lieu 12 heures après le retrait du cathéter.

principal de jugement a été l'incidence de survenue des ETEV symptomatiques (TVP, EP symptomatique ou ayant entraîné le décès).

Résultats : 5 387 patients ont été évalués pour l'analyse d'efficacité. Les patients ont reçu la 1^{ère} dose 6 à 12 heures après l'intervention chirurgicale. La durée moyenne de traitement a été de 35 jours.

- L'incidence des ETEV symptomatiques a été de 0,8% pour les 5 387 patients avec cathéter et de 1,1% pour les patients sans cathéter. L'incidence des ETEV symptomatiques jusqu'à 4±1 semaines après la chirurgie a été de 1,0% dans la population globale.

Tableau : Taux d'incidence d'ETEV symptomatiques dans la population totale et dans les 2 groupes.

	Population totale* N=5387	Sans catheter N=3852	Avec catheter N=1535	OR
ETEV symptomatique	54 (1%)	41 (1%)	13 (0.85%)	0,79 (0,42-1,49)
➤ TVP symptomatique	43 (0.8%)	31 (0.8%)	12 (0.8%)	-
➤ EP symptomatique non fatale	4 (0.1%)	4 (0.1%)	0 (0%)	-
➤ EP fatale	7 (0.1%)	6 (0.1%)	1 (0.05%)	-

*Population d'efficacité en ITT.

4.2. Effets indésirables

Le fondaparinux, mis sur le marché depuis décembre 2001, est commercialisé en France depuis décembre 2002. Un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place depuis le 13 février 2007 suite à la notification d'accidents hémorragiques lors de traitement par ARIXTRA notamment dans le cadre d'une utilisation hors-AMM. Ce premier suivi avait conclu que "les hématomes et hémorragies représentaient la grande majorité des effets indésirables rapportés avec ARIXTRA et qu'il s'agissait de cas graves touchant les patients âgés". Dans 40% des cas ces effets indésirables étaient associés à un mésusage (dosage inapproprié, indication hors AMM etc.). Un courrier aux prescripteurs⁵ a été adressé en juin 2007. Depuis sa commercialisation jusqu'au 30 septembre 2008, l'exposition cumulée au fondaparinux est estimée à 3,38 millions de patients dans le monde (selon le dernier PSUR) et à 1,22 million de patients en France (selon le suivi national).

4.2.1. Risque hémorragique

- Données issues de la pharmacovigilance internationale

Parmi les 1 814 hémorragies notifiées, 130 (7,2%) ont été fatales ; 300 (16,5%) étaient associées à une utilisation hors-AMM et 37% des notifications provenaient de France. Une analyse cumulative des hémorragies d'issue fatale depuis le début de la commercialisation montre que les effets indésirables hémorragiques constituent la première cause de décès des patients exposés (96/130 ; 73,8%). Dans la majorité de ces observations, on retrouve un facteur de risque de saignement.

- Suivi national de pharmacovigilance

Le suivi national confirme le risque hémorragique : du 1er février 2007 au 30 septembre 2008, les hémorragies ont représenté 72% des effets indésirables (319/444) dont 8% (25/144) ont entraîné le décès. Le taux de notification des accidents hémorragiques a été estimé à 32 pour 100 000 patients traités. Ces données ont confirmé que l'âge est un facteur

5 Cf. Lettre d'information aux Professionnels de Santé de rappel de bon usage publiée par l'Afssaps le 8 juin 2007.

de risque. Dans 42% des cas, l'hémorragie était associée à un mésusage (indication hors AMM, durée non conforme au RCP ou erreur de posologie).

- Autres données : le laboratoire a fourni les résultats de deux études dont l'objectif était de comparer l'effet de différentes modalités d'administration de 2,5 mg/j de fondaparinux sur la survenue d'hémorragies chez des patients recevant une thromboprophylaxie après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur :

Etude FLEXTRA (après PTH ou PTG)

Il s'agit d'une étude randomisée en deux groupes parallèles comparant deux horaires d'administration de la 1^{ère} dose :

- Groupe A : 1^{ère} dose 6 heures après l'intervention chirurgicale
- Groupe B : 1^{ère} dose différée le lendemain matin de l'intervention.

Les patients ont reçu un total de 7 doses minimum et de 10 doses maximum. Un suivi de 6±1 semaines a été fait.

Résultats : 2 000 patients ont été évalués, 1 003 dans le groupe A, 997 dans le groupe B. Aucune différence n'a été observée pour la survenue d'hémorragies majeures ou mineures dans les deux groupes.

Note

Ce nouveau mode d'administration n'a pas fait l'objet d'une demande de modification du RCP qui préconise toujours de débiter le traitement 6 heures après l'intervention chirurgicale. Il n'a pas été observé de différence en termes d'incidence des ETEV symptomatiques entre ces deux schémas d'administration.

Etude EXPERT (après PTH, PTG ou FH) (cf. méthodologie au chapitre efficacité)

Sachant que les patients ont reçu la 1^{ère} dose 6 à 12 heures après l'intervention chirurgicale et que la durée moyenne de traitement a été de 35 jours :

- le taux d'incidence des hémorragies majeures a été de 0,8% (42/5 382 patients analysés), dont 5 hémorragies fatales (0,1%) et 6 hémorragies dans un organe critique (0,1%), 26 saignements au site chirurgical nécessitant une ré-intervention (0,5%) et 5 saignements à un site extra-chirurgical nécessitant la transfusion d'au moins deux unités de sang (0,1%).
- le taux d'incidence des hémorragies majeures a été de 0,9% (35/3 850) dans le sous-groupe sans cathéter et de 0,5% (7/1 532) dans le sous-groupe avec cathéter (différence non significative).

4.2.2. Utilisation chez des patients ayant une insuffisance rénale

L'élimination du fondaparinux est essentiellement rénale et son utilisation est contre-indiquée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min (insuffisance rénale sévère).

En cas d'insuffisance rénale modérée et dans le cadre de la prophylaxie des événements thromboemboliques veineux, la prescription d'ARIXTRA a fait l'objet d'un rectificatif d'AMM daté du 3 septembre 2007 (Cf. rubriques 4.2 et 4.4 du RCP) :

« Chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min, la posologie de fondaparinux devra être réduite à 1,5 mg une fois par jour. Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 ml/min).

Le RCP précise que *« Les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min présentent un risque hémorragique accru ainsi qu'un risque accru d'événements thromboemboliques veineux et seront traités avec précaution. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, les données cliniques disponibles sont limitées. »*

4.2.3. Thrombopénie induite par l'héparine (TIH)

Le RCP a été modifié comme suit : « Le fondaparinux doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de TIH » ; « De rares déclarations spontanées de TIH

chez des patients traités par le fondaparinux ont été enregistrées. À ce jour, le lien de causalité entre le traitement par fondaparinux et l'apparition de TIH n'a pas été établi » (Rectificatif AMM daté du 29 mars 2008).

4.3. Autres données : résultats de deux études post-inscription

Suite aux demandes d'études post-inscription de la Commission de la Transparence, le laboratoire a mis en place trois études :

- l'étude ARISTOTE : visant à décrire l'utilisation d'ARIXTRA 2,5 mg en pratique courante et à observer la fréquence de survenue des ETEV et des saignements majeurs après une intervention de chirurgie orthopédique,
- l'étude ARIANE, sur le niveau de prescription de surveillance plaquettaire pour ARIXTRA 2,5 mg.
- l'étude ARCHIMED visant à décrire le profil des patients traités par ARIXTRA 2,5 mg et les modalités d'utilisation en thromboprophylaxie médicale, en pratique courante.

Seuls les résultats définitifs de l'étude ARISTOTE et de l'étude ARIANE sont présentés (présentation détaillée en annexe) ; la Commission attend les résultats de l'étude ARCHIMED, en cours de réalisation.

Etude ARISTOTE : étude multicentrique prospective longitudinale, réalisée en 2006 à partir d'une cohorte de patients hospitalisés en chirurgie orthopédique et dont la prise en charge nécessite l'initiation d'un traitement anticoagulant prophylactique par ARIXTRA 2,5 mg.

Les objectifs de cette étude étaient de :

- décrire les conditions réelles d'utilisation d'ARIXTRA 2,5 mg en pratique courante après une intervention de chirurgie orthopédique ;
- observer la fréquence de survenue des ETEV et des saignements majeurs, au cours des 6 semaines suivant l'initiation du traitement par ARIXTRA 2,5 mg.

Cette étude a porté sur 48 centres (services de chirurgie orthopédique) ayant inclus 608 patients suivis six semaines (19 perdus de vue, soit un suivi de 96,8% des cas). Pour l'analyse (n=594), les patients étaient répartis en 4 groupes selon le type de chirurgie : PTH sans FH, FH (avec ou sans PH), PTG, autre type de chirurgie orthopédique.

Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- L'utilisation d'ARIXTRA 2,5 mg a respecté les conditions d'utilisation de l'AMM en termes d'indications, de posologie et de contre-indications dans environ 90% des cas. Il faut noter que le délai recommandé de 6 heures après l'intervention avant la mise sous ARIXTRA 2,5 mg n'a pas été respecté pour 14% des patients.

- Par ailleurs, la durée de traitement préconisée par l'AMM pour ARIXTRA 2,5 mg n'a pas toujours été respectée : elle est en moyenne de 16,2 jours (médiane : 10 j) en cas de PTH et de 14,9 jours (médiane : 8 j) en cas de PTG.

Ainsi, près de 33% des patients ont été traités par ARIXTRA 2,5 mg pendant plus de 15 jours et 16,2% au delà de 35 jours. Ces fréquences élevées sont retrouvées en cas de PTH (31,6% et 16,5%) et PTG (29% et 12%). Or, le bénéfice d'une thromboprophylaxie prolongée n'a été établi qu'après fracture de hanche. Le laboratoire justifie ces pratiques sur la base des recommandations de l'ACCP et de la SFAR.

-La population traitée en pratique courante présente des différences par rapport à celle des études cliniques : elle est plus à risque d'événements thromboemboliques (19% versus 3 à 5% dans les essais) et hémorragiques, compte tenu des différences observées sur l'âge, la fonction rénale, les antécédents thromboemboliques veineux et les traitements associés.

- La fréquence des événements thromboemboliques et hémorragiques majeurs observés dans l'étude ARISTOTE est restée toutefois similaire à celle retrouvée dans les essais de phase III :

- Les fréquences d'ETEV (2,4%) et d'ETEV symptomatiques (1,5%) ont été globalement comparables à celles rapportées dans les essais cliniques (recouvrement des intervalles de confiance à 95%). Elles ne différaient pas statistiquement entre les groupes.

- Les fréquences des saignements majeurs, dont la définition retenue était identique à celle du programme de phase III, ont été comparables à celles des essais cliniques avec un taux de 1,9% à J10 et 2,2% sur la période totale de l'étude. Les fréquences des saignements globaux ont été de 6,7% à J10 et 7,9% sur la période totale de l'étude.

- Les fréquences des saignements, globaux et majeurs, étaient moindres dans le groupe PTG (1,3% et 0%) par rapport aux groupes PTH (9,3% et 3,3%) et FH (12,4% et 2,8%).

- Enfin, la fréquence des décès (2,7% dont un cas par hémorragie) survenus dans ARISTOTE est comparable à celle observée dans les essais cliniques.

Par ailleurs, 20,3% des patients (N=121) avaient une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min (dont un seul patient avec une clairance inférieure à 20 ml/min). Ce pourcentage était significativement plus élevé dans le groupe FH (44,4%) que dans les groupes PTG (10,2%) et PTH (13,7%) ($p < 0,001$).

En cas de clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min (121 patients, soit 20.3% de la population totale de l'étude) :

- la fréquence des ETEV a été légèrement moindre : 1.7% (2 événements) versus 2.2% (9 événements) ;
- celle des hémorragies a été plus élevée : 13% (16 événements) versus 6% (25 événements), de même que celle des saignements majeurs : 4,1% (5 événements) versus 1,5% (6 événements).
- la fréquence des décès a été plus élevée : 8,3% (10 décès) versus 1,2% (5 décès).

Cependant ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de la faible fréquence des événements observés.

Enfin, il aurait été souhaitable, bien que cela ne constituait pas un objectif spécifique pré-défini, de disposer de données sur la fréquence des ETEV et des hémorragies chez les patients traités de façon prolongée (hors AMM en cas de PTH et PTG).

Etude ARIANE : étude épidémiologique observationnelle transversale sur le niveau de prescription de surveillance plaquettaire en médecine de ville, avec stratification a priori en deux groupes de prescription : ARIXTRA 2,5 mg *versus* HBPM.

Elle a porté sur 910 patients français (837 analysables) inclus du 23 février au 09 août 2008, par 470 médecins : 462 dans le groupe ARIXTRA (450 analysables) et 448 dans le groupe HBPM (367 analysables).

Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

Une numération plaquettaire a été prescrite chez 37,6% [33,1% - 42,1%] des patients traités par ARIXTRA 2,5 mg ($n = 168/447$) et 96,1% [94,2% - 98,0%] des patients traités par une HBPM ($n = 370 / 385$).

En excluant du calcul de ce taux les prescriptions réalisées à l'instauration du traitement, ainsi que les patients pour lesquels le médecin indiquait que la numération plaquettaire était réalisée dans le cadre du suivi d'une comorbidité, le taux de surveillance plaquettaire non approprié a été de l'ordre de 15% dans le groupe ARIXTRA 2,5 mg.

Environ 3/4 des patients de chaque groupe ont reçu leur traitement dans une indication de l'AMM.

La posologie préconisée par le RCP a été respectée : tous les patients ont eu une injection par jour.

La durée moyenne de traitement des patients inclus dans le groupe ARIXTRA 2,5 mg a été de 15 jours (et de 17 jours pour les HBPM).

Environ 41% des patients ont eu une durée moyenne de traitement de plus de 14 jours (36,4% entre 15-33 j et 4,8% plus de 33 j). Ces fréquences sont respectivement de 37,8% dans le groupe ARIXTRA 2,5 mg (34,2% entre 15-33 j et 3,6% plus de 33 j) et de 45,2% dans le groupe HBPM (39% entre 15-33 j et 6,2% plus de 33 j).

Les pathologies pour lesquelles la durée moyenne de traitement était supérieure à 14 jours quelque soit le groupe de traitement sont : la « post-chirurgie » (18,9 jours pour ARIXTRA 2,5 mg) et le cancer évolutif (21,1 jours pour ARIXTRA 2,5 mg).

4.4. Conclusion

Depuis les précédents avis de la Commission, aucune donnée nouvelle d'efficacité n'a comparé ARIXTRA 2,5 mg/j à un autre antithrombotique dans les différentes indications remboursables de ce médicament.

Les données d'efficacité présentées chez des patients recevant 2,5 mg/j de fondaparinux après chirurgie orthopédique du membre inférieur (PTG, PTH et FH) ne modifient pas les conclusions des avis précédents concernant la thromboprophylaxie prolongée après fracture de hanche et pose d'une prothèse totale de hanche.

Les données de pharmacovigilance confirment le risque hémorragique en particulier d'hémorragies graves. Ce risque est favorisé par l'âge et par le mésusage (indication, durée, posologie non conforme au RCP). Il nécessite une surveillance accrue en particulier des patients ayant une insuffisance rénale modérée et des personnes les plus âgées.

Deux études de faible niveau de preuve ont étudié deux modalités nouvelles d'administration d'ARIXTRA 2,5 mg/j : avec une interruption de 48 heures en cas de retrait d'un cathéter d'anesthésie dans la première étude et avec un traitement débuté 24 heures après l'intervention chirurgicale dans la seconde étude. L'objectif était, sans perte d'efficacité, de réduire le risque de survenue d'un accident hémorragique grave. Le risque hémorragique n'a pas différé significativement entre les modalités d'administration du fondaparinux dans ces deux études et celles préconisées dans le RCP.

Les résultats des deux études post-inscription montrent globalement un respect des conditions d'utilisation de l'AMM d'ARIXTRA 2,5mg en termes d'indications, de posologie et de contre-indications. En revanche, la durée moyenne de traitement est plus longue que celle préconisée par l'AMM pour ARIXTRA 2,5 mg en cas de PTH et de PTG.

Par ailleurs, les résultats sur la fréquence des événements thromboemboliques et hémorragiques corroborent ceux retrouvés dans les essais cliniques.

5. DONNES D'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon la base de données IMS (cumul mobile annuel, mai 2009), ARIXTRA 2,5mg/0,5ml a fait l'objet de 57 000 prescriptions (toutes présentations confondues).

La posologie journalière moyenne a été de 1 injection pour une durée moyenne de prescription n'excédant pas 14 jours.

Le laboratoire a fourni les données de la base THALES et fait état de 66 000 prescriptions (cumul mobile annuel, décembre 2008) avec une durée moyenne de traitement de 11,7 jours n'excédant pas 14 jours dans 80% des prescriptions.

Il est difficile de distinguer les prescriptions relatives à chacune des indications d'ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml. Cependant, selon la base IMS, le nombre de prescriptions identifiées comme relevant d'un traitement préventif pour des événements thromboemboliques veineux dans le cadre d'une chirurgie orthopédique du membre inférieur est de 16 000 environ.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du Service médical rendu

La maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) peut engager le pronostic vital. L'embolie pulmonaire peut provoquer le décès du patient, y compris après la mise en œuvre d'un traitement anticoagulant ; elle peut récidiver et des complications graves parfois invalidantes peuvent survenir (insuffisance veineuse chronique, ulcères veineux). En chirurgie abdominale carcinologique, le risque thromboembolique est encore majoré avec une incidence d'embolies fatales observées chez 3% des patients après chirurgie colorectale.

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 :

- « *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.* »

Intérêt de Santé Publique :

Le fardeau de santé publique de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est important, et ce, en particulier dans la sous-population de patients subissant une chirurgie orthopédique majeure.

Disposer, en prophylaxie des événements thromboemboliques veineux, de traitements efficaces et bien tolérés sur le plan hémorragique, en particulier chez les sujets à risque, et qui soient dénués de risque de thrombopénie à l'héparine, constitue un besoin de santé publique.

Les données disponibles et notamment les résultats de l'étude observationnelle ARISTOTE réalisée en chirurgie orthopédique (ceux de l'étude ARCHIMEDE chez les patients alités pour raison médicale sont en attente), confirment un impact faible pour ARIXTRA 2,5mg, en termes de réduction de la morbi-mortalité liée aux complications de la MTEV ou aux hémorragies majeures induites par les traitements anti-thrombotiques, chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie orthopédique.

Les conditions d'utilisation de l'AMM d'ARIXTRA 2,5mg ne sont pas respectées, essentiellement en termes de durée de traitement en cas de PTH et PTG (près de 30% de ces patients ayant traités par ARIXTRA 2,5mg pendant au moins 15 jours), mais les

fréquences des ETV et des hémorragies majeures en vie réelle ont été similaires à celles observées lors des essais.

Le profil des patients traités par ARIXTRA 2,5mg est conforme à ce qui pouvait être attendu en vie réelle, à savoir des patients plus à risque d'ETV ou d'hémorragies (du fait de leur âge moyen, leur fonction rénale, leurs antécédents thromboemboliques veineux et leurs traitements associés) que ceux inclus dans les essais.

L'absence de nécessité d'une surveillance plaquettaire (cette surveillance est en effet moindre selon l'étude ARIANE réalisée chez les patients alités en médecine de ville) pourrait être un avantage en termes d'organisation des soins, probablement faible toutefois. On peut donc considérer que la spécialité ARIXTRA 2,5mg participe à la réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, les données disponibles confirment que la spécialité ARIXTRA 2,5mg présente un intérêt de santé publique dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Pour la thromboprophylaxie initiale (durée maximale de 9 jours) : le rapport efficacité/effets indésirables du fondaparinux est important. C'est un traitement de 1^{ère} intention. Le service médical rendu est important.

Le risque d'ETEV postopératoire après une prophylaxie courte (7 à 14 jours) reste élevé pendant encore 4 à 6 semaines après PTH et FH⁶ ce qui justifie une thromboprophylaxie prolongée :

- après chirurgie pour fracture de hanche pendant les 19-23 jours suivant une période initiale de thromboprophylaxie d'une semaine : le rapport efficacité/effets indésirables est important, le fondaparinux est un traitement de 1^{ère} intention. Le service médical rendu est important.

- après chirurgie programmée pour PTH pendant les 19-23 jours suivant une période initiale de thromboprophylaxie d'une semaine : le rapport efficacité/effets indésirables du fondaparinux n'est pas évaluable en l'absence de donnée l'ayant dans cette situation clinique. Le service médical rendu est insuffisant.

- *Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thrombo-emboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer. »*

Le rapport efficacité/effets indésirables est important. C'est un traitement de 1^{ère} intention. Le service médical rendu est important.

- *« Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez le patient, jugé à haut risque d'évènements thrombo-emboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë telle que insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës. »*

Chez les patients alités pour une affection médicale aiguë jugée à haut risque thromboembolique et lorsqu'une thromboprophylaxie est envisagée, deux HBPM (LOVENOX 4 000 UI et FRAGMINE 5 000 UI) peuvent être prescrites en 1^{ère} intention ou une héparine non fractionnée (CALCIPARINE), il n'est pas possible au vu des données cliniques actuellement disponibles de privilégier la prescription de l'un des produits indiqués. Le fondaparinux demeure une alternative thérapeutique. La thromboprophylaxie chez ces patients devrait être envisagée en particulier chez les patients les plus âgés et/ou chez ceux les plus à risque de MTEV. Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Le service médical rendu est important.

6 « Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale ». Recommandations pour la pratique clinique (RPC), Société Française d'Anesthésie et de Réanimation - SFAR 2005.

Recommandations de la Commission de la transparence

- Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes :

- « *Thromboprophylaxie pendant les 19-23 jours suivant une période initiale de thromboprophylaxie d'une semaine, dans le cadre d'une chirurgie pour fracture de hanche.* »

- « *Prévention des événements thromboemboliques veineux chez le patient, jugé à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale telle que insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës.* »

- « *Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer.* »

6.2.1. Taux de remboursement : 65%

6.2.2. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

**ARIXTRA 5 mg/0,4 ml
ARIXTRA 7,5 mg/0,6 ml
ARIXTRA 10 mg/0,8 ml
Solution injectable en seringue pré-remplie**

Indications thérapeutiques : « Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire. »

Posologie : Cf. RCP

Réévaluation du Service médical Rendu :

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée susceptible de modifier le service médical rendu par rapport à celui mentionné dans le précédent avis de la Commission de la transparence.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence.

Le service médical rendu par ces spécialités est important dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%