

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
15 mai 2013

*L'avis adopté par la Commission de la Transparence le 23 janvier 2013
a fait l'objet d'une audition le 17 avril 2013
et d'un examen des observations du laboratoire le 15 mai 2013*

ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
B/10 (CIP : 34009 563 619 7 7)

Laboratoire GlaxoSmithKline

DCI	fondaparinux sodique
Code ATC (2012)	B01AX05 (Antithrombotique). Inhibiteur sélectif indirect du facteur Xa
Motif de l'examen	Réévaluation du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu, à l'initiative de la Commission (en application de l'article R 163-21 du Code la Sécurité Sociale) suite aux questions posées par l'Afssaps en date du 28 décembre 2011
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« - 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 soit pris en charge par un traitement thrombolytique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion. »

SMR	Important
ASMR	<p>Dans le 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, la Commission confirme l'absence d'amélioration du service médical rendu par ARIXTRA 2,5 mg (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST par rapport à la prise en charge actuelle.</p> <p>Dans le traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) chez les patients soit pris en charge par un traitement thrombolytique, soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion, la Commission confirme l'absence d'amélioration du service médical rendu par ARIXTRA 2,5 mg (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus ST +.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de première intention.
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 21 mars 2002 Extensions d'indications dans les syndromes coronaires aigus : 29 août 2007.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ARIXTRA fait l'objet d'un PGR européen et, depuis janvier 2007, d'un suivi national de pharmacovigilance.

02 CONTEXTE

Dans son courrier à la HAS en date du 28 décembre 2011, alertant sur les accidents hémorragiques graves observés avec la spécialité ARIXTRA 2,5 mg chez des patients à risque (âgé, de faible poids ou ayant une insuffisance rénale), l'Afssaps a interrogé la HAS sur la possibilité de réévaluer le dosage à 1,5 mg, estimant qu'il pourrait bénéficier à ces sujets. La Commission a décidé de réévaluer le service médical rendu d'ARIXTRA (tous dosages ayant une AMM) dans l'ensemble de ses indications.

Dans le présent avis, seules les indications dans le traitement des syndromes coronaires aigus seront réévaluées.

03 INDICATIONS

« Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-) chez les adultes 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 adultes soit pris en charge par un traitement thrombolytique, soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion. »

- «- Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou.
- Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients adultes considérés comme étant à haut risque de complications thromboemboliques, en particulier ceux subissant une chirurgie abdominale pour cancer (cf Pharmacodynamie).
- Prévention des événements thromboemboliques veineux chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë telle que insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës.
- Traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans thrombose veineuse profonde associée. »

« **Traitement de l'angor instable/de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-)** : La posologie recommandée du fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour, administrés par injection sous-cutanée. Le traitement devra être initié le plus rapidement possible une fois le diagnostic établi et sera poursuivi jusqu'à 8 jours au maximum, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital si cette dernière intervient avant ce terme. Si un patient doit bénéficier d'une intervention coronaire percutanée (ICP), de l'héparine non fractionnée (HNF) sera administrée, conformément aux pratiques cliniques standard, pendant l'ICP, en tenant compte du risque potentiel de saignement présenté par le patient, incluant le temps écoulé depuis la dernière injection de fondaparinux. Le moment auquel l'injection sous-cutanée de fondaparinux devra être recommencée après retrait du cathéter relève du jugement du clinicien. Dans l'étude clinique pivot AI/IDM ST-, le traitement par fondaparinux n'a pas été repris avant 2 heures après retrait du cathéter.

Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) : La posologie recommandée du fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour. La première dose de fondaparinux sera administrée par voie intraveineuse et les doses suivantes par injection sous-cutanée. Le traitement devra être initié le plus rapidement possible une fois le diagnostic établi et sera poursuivi jusqu'à 8 jours maximum, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital si cette dernière intervient avant ce terme. Si le patient doit bénéficier d'une intervention coronaire percutanée (ICP) non primaire, de l'héparine non fractionnée (HNF) sera administrée, conformément aux pratiques cliniques standard, pendant l'ICP, en tenant compte du risque potentiel de saignement du patient incluant le temps écoulé depuis l'administration de la dernière dose de fondaparinux. Le moment auquel l'injection sous-cutanée de fondaparinux devra être reprise après retrait du cathéter relève du jugement du clinicien. Dans l'étude clinique pivot IDM ST+, le traitement par fondaparinux n'a pas été repris avant 3 heures après retrait du cathéter.

Patients bénéficiant d'une revascularisation chirurgicale par pontage aorto-coronarien (PAC) : si le patient IDM ST+ ou AI/IDM ST- doit bénéficier d'une revascularisation chirurgicale par pontage aorto-coronarien (PAC), le fondaparinux, si possible, ne devra pas être administré pendant les 24 heures précédant l'acte chirurgical et ne pourra être réadministré que 48 heures après.

Populations et situations particulières :

Sujets âgés : les sujets âgés présentent un risque accru de saignement. Une dégradation de la fonction rénale apparaissant généralement avec l'âge, les patients âgés peuvent présenter une réduction de l'élimination et un accroissement des concentrations plasmatiques de fondaparinux. Chez les patients âgés, le fondaparinux sera utilisé avec précaution.

Insuffisance rénale : le fondaparinux ne doit pas être administré chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min. Aucune réduction de la posologie n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 20 ml/min. Chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 20 et 30 ml/min, les données disponibles sur l'utilisation du fondaparinux à la dose de 2,5 mg une fois par jour en ce qui concerne le traitement des AI/IDM ST- et IDM ST+ sont limitées. Par conséquent, il incombe au médecin d'évaluer si le bénéfice attendu du traitement est supérieur au risque encouru.

Insuffisance hépatique : aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution : ce groupe de patients n'ayant pas été étudié.

Faible poids corporel : les patients d'un poids inférieur à 50 kg présentent un risque accru de saignement. L'élimination du fondaparinux décroît avec la diminution du poids. Chez ces patients, le fondaparinux sera utilisé avec précaution.

Intervention coronaire percutanée (ICP) et risque de thrombus sur cathéter guidé :

- En cas d'ICP primaire chez les patients présentant un IDM ST+, l'utilisation de fondaparinux avant et pendant l'ICP n'est pas recommandée. De la même manière, chez les patients présentant un AI/IDM ST- avec une affection mettant en jeu le pronostic vital qui requiert une revascularisation urgente, l'utilisation de fondaparinux avant et pendant l'ICP n'est pas recommandée. Ces patients sont ceux présentant un angor réfractaire ou récurrent associé à une déviation dynamique du segment ST, à une insuffisance cardiaque, à des troubles majeurs du rythme mettant en jeu le pronostic vital ou à une instabilité hémodynamique.
- En cas d'ICP non primaire chez les patients présentant un AI/IDM ST- et IDM ST+, l'utilisation de fondaparinux comme unique anticoagulant pendant l'ICP n'est pas recommandée en raison d'un risque accru de thrombus sur cathéter guidé (cf Pharmacodynamie : Études cliniques). Par conséquent, pendant une ICP non primaire, l'HNF devra être ajoutée conformément aux pratiques médicales standard. »

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs pertinents sont des inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa :

- HBPM par voie SC :

Spécialités	DCI	Indication	SMR (avis)
FRAGMINE	Daltéparine sodique	traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q à la phase aiguë, en association avec l'aspirine	Important (19/12/07)
FRAXIPARINE	Nadroparine calcique		Important (18/10/06)
LOVENOX	Enoxaparine sodique		Important (02/12/09)

Parmi les HBPM, seule l'énoxaparine (LOVENOX) par voie SC a l'AMM dans l'indication des syndromes coronaires aigus ST+.

- HNF par voie sous-cutanée (CALCIPARINE) ou intraveineuse (HEPARINE CHOAY) :

Spécialités	DCI	Indication	SMR (avis)
CALCIPARINE	Héparine calcique	traitement de l'infarctus du myocarde avec ou sans onde Q et de l'angor instable, à la phase aiguë.	Important (23/01/08)
HEPARINE CHOAY	Héparine sodique		Important (03/09/08)

ANGIOX (bivalirudine) n'est pas un comparateur pertinent dans la mesure où il est indiqué en tant qu'anticoagulant chez les patients adultes atteints d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) subissant une intervention coronaire percutanée (ICP), notamment subissant une ICP primaire, et en cas d'angor instable/infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-) et devant bénéficier d'une intervention urgente ou précoce.

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (inscription Coll)	11 juin 2008
Indication	Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (SCA 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.
SMR	Important chez les patients non traités par angioplastie, c'est-à-dire lorsque la prise en charge est médicale ou lorsque la décision entre une stratégie invasive et une stratégie non-invasive n'est pas encore prise, c'est-à-dire tant qu'une angioplastie n'est pas faite.
ASMR	« ARIXTRA 2,5 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST (SCA ST -) par rapport à la prise en charge actuelle. La non-infériorité du fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) par rapport à l'énoxaparine a été mise en évidence chez des patients qui relevaient majoritairement d'une prise en charge invasive. »
Etudes demandées	Sans objet

Date de l'avis (inscription Coll)	11 juin 2008
Indication	Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST (SCA ST +) chez les patients soit pris en charge par un traitement thrombolytique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion.
SMR (libellé)	« Compte tenu de la gravité des syndromes coronaires aigus, de l'importance de disposer d'alternative médicamenteuse, et de l'efficacité démontrée contre placebo, le service médical rendu par ARIXTRA 2,5 mg est important dans les SCA ST +.»
ASMR (libellé)	« Compte tenu des données cliniques disponibles, la commission considère qu'ARIXTRA 2,5 mg est un moyen thérapeutique supplémentaire qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) dans la prise en charge actuelle des syndromes coronaires aigus ST +. L'interprétation clinique des résultats d'OASIS-6 et leur transposabilité à la pratique française soulèvent des questions non résolues. »
Etudes demandées	Sans objet

07 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES CLINIQUES

07.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelle donnée clinique d'efficacité.

07.2 Tolérance

Cf. Chapitre tolérance de l'avis de réévaluation d'ARIXTRA 2,5 mg dans ses indications de thromboprophylaxie.

08 DONNEES D'UTILISATION

Les données actuelles des panels DOREMA et Thalès ne permettent pas d'analyser les prescriptions d'ARIXTRA indication par indication.

La répartition des prescriptions par dosage et les durées moyennes de traitement pour les différents dosages ont été extraites par le laboratoire des données de la base Thalès. Afin d'estimer les prescriptions selon leur caractère préventif ou curatif, le dosage à 2.5 mg a été assimilé à une prescription en situation de prévention et les autres, en situation curative (cf. Tableau 1). Ceci surestime la quantité de prescriptions en situation préventive.

Tableau 1. Répartition des prescriptions d'ARIXTRA par dosages (source Thalès)

	Période : janvier à mars 2012	
	Nombre	Pourcentage
PREVENTIF ARIXTRA 2,5 mg	19 440	31,6%
CURATIF	42 120	68,4 %
ARIXTRA 5 mg	8 370	13,6 %
ARIXTRA 7,5 mg	30 510	49,6 %
ARIXTRA 10 mg	3 240	5,3 %
TOTAL Prescriptions ARIXTRA	61 560	100,0%

Les durées moyennes de traitement (en cumul mobile annuel à mars 2012) pour le dosage 2,5 mg, a été de 14,5 jours et la médiane de 10 jours.

Etude OnPAAR

Le laboratoire a présenté les résultats d'une étude prévue par le PGR européen de bon usage du médicament en cas de syndrome coronaire aigu avec mise en oeuvre d'une ICP¹.

L'objectif principal de cette étude était de vérifier que les prescripteurs utilisaient bien un anticoagulant supplémentaire au moment de l'ICP. Les objectifs secondaires étaient de vérifier l'adhérence des prescripteurs aux informations du RCP relatives au diagnostic à l'admission (AI, IDM ST- ou IDM ST+), au type d'anticoagulant administré et à la non-utilisation d'ARIXTRA avant ou pendant une ICP primaire en cas d'IDM ST+.

Cette étude observationnelle internationale s'est déroulée entre novembre 2008 et novembre 2010, chez 1 056 patients dans 6 pays (dont 165 patients inclus en France). Elle a été conduite de façon rétrospective sur la base de l'analyse du dossier des patients pris en charge par ICP et ayant été traités par ARIXTRA.

Résultats : le nombre moyen de doses d'ARIXTRA administrées a été de 3,1 par patient (2,8 en France), dans 98,5% des cas à la dose de 2,5 mg (99,8% des cas en France). Seuls 35 patients (un seul en France) ont reçu plus de 8 doses d'ARIXTRA. Un anticoagulant supplémentaire a été utilisé dans 98,9% des cas (99,4% des cas en France). Il s'agissait d'HNF dans 87,3% des cas (97,0% des cas en France).

Le Tableau 2 résume les modalités de prescription d'un anticoagulant au cours d'une ICP chez les patients inclus dans l'étude OnPAAR, ayant un SCA traité par ARIXTRA.

Tableau2 : Principaux résultats de l'étude OnPAAR

	Total (n=1056)	France (n=165)
Anticoagulant additionnel pendant l'ICP	1044 (98,9%)	164 (99,4%)
HNF	911	159
Bivalirudine	107	4
Autres	26	1
Fondaparinux	3	0
Aucun	9	1
Anticoagulant additionnel pendant l'ICP en cas de diagnostic initial d'AI/IDM ST-	814/819 (99,4%)	108/109 (99,1%)
HNF	706	108
Anticoagulant additionnel pendant l'ICP en cas de diagnostic initial d'IDM ST+	219/226 (96,9%)	52/52 (100,0%)
HNF	195	47
Anticoagulant additionnel pendant l'ICP en cas de diagnostic initial "autre"	11/11 (100,0%)	4/4 (100,0%)
HNF	10	4

Parmi les 226 patients ayant un diagnostic initial d'IDM ST+, 159 ont été pris en charge par ICP primaire, et 107 (67,3%) de ces patients n'ont pas reçu ARIXTRA avant ou pendant l'ICP. En France, 43 des 47 patients ayant un diagnostic initial d'IDM ST+ ont été pris en charge par ICP primaire et 36 (83,7%) n'ont pas reçu ARIXTRA avant ou pendant l'ICP.

Conclusions : l'étude OnPAAR montre un respect importante par les prescripteurs des informations du RCP concernant la prescription d'ARIXTRA 2,5 mg chez des patients ayant un SCA pris en charge par ICP, et ce, particulièrement en France.

¹ OnPAAR Study Report, 2011.

09 PROGRAMME D'ETUDES

Le plan de gestion des risques (validation par le CHMP : Août 2010) prévoit de poursuivre le système de recueil de déclarations spontanées avec revue continue et périodique des données. Un suivi accru des cas spontanés d'hémorragie et d'utilisation hors-AMM est en cours.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment 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 indiqué

La stratégie de prise en charge de ces patients repose sur l'évaluation du niveau de risque ischémique individuel du patient à l'admission. Trois situations cliniques peuvent être distinguées :

- Le pronostic vital est mis en jeu immédiatement : Le recours en urgence à une stratégie invasive immédiate (dans les 120 minutes) est alors justifié.
- Le pronostic vital n'est pas engagé immédiatement bien qu'existe un risque aigu de complications : dans ce cas la stratégie invasive (coronarographie et éventuellement geste de reperfusion) peut-être différée jusque dans les 72 heures après ce diagnostic.
- L'état clinique du patient ne nécessite pas le recours à une stratégie invasive.

L'objectif du traitement antithrombotique (antiagrégants plaquettaires + anticoagulant) est de prévenir la progression du thrombus intracoronaire et de favoriser la stabilisation de la plaque athéromateuse, réduisant ainsi l'ischémie myocardique et prévenant la survenue de complications telles que décès ou IDM. Plusieurs anticoagulants peuvent être prescrits : HBPM, HNF ou fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg).

Place du fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) en cas de SCA ST- :

Compte tenu des résultats cliniques disponibles d'OASIS-5, et de son libellé d'AMM, la prescription d'ARIXTRA 2,5 mg est envisageable dans le cadre d'une situation non urgente aussi longtemps que la décision entre stratégie invasive précoce et stratégie non-invasive n'est pas prise.

La question de l'intérêt clinique du fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) chez les patients relevant d'une reperfusion coronaire différée (jusqu'à 24, 48 ou 72 heures selon les recommandations) se pose néanmoins puisque les arguments pour recommander le fondaparinux en cas d'angioplastie (primaire ou secondaire) sont limités : efficacité versus un autre anticoagulant ?, complications coronaires et thrombus sur cathéter avec nécessité d'adjoindre une HNF.

La Commission note que par rapport à l'énoxaparine à dose curative choisie plutôt qu'un autre anticoagulant (HNF, bivalirudine), ARIXTRA à dose préventive (2,5 mg), en provoquant moins d'hémorragies graves, pourrait réduire la mortalité de cause hémorragique tant que la coronarographie (puis l'angioplastie) n'est pas décidée. Mais, l'étude OASIS-5 ne documente pas clairement ce point. » (Cf. Avis du 11 juin 2008)

L'appréciation de la place et de l'intérêt du fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) dans la prise en charge des SCA sans sus-décalage variait selon les recommandations cliniques européenne et américaine en 2007. Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie concernant la prise en charge des patients ont été actualisées en 2011 : l'anticoagulant doit être choisi en fonction du risque ischémique et hémorragique, et du rapport bénéfice-risque de l'agent choisi.

Désormais, ces recommandations indiquent clairement que ARIXTRA 2,5 mg n'est pas indiqué chez les patients nécessitant une prise en charge par une stratégie invasive (ICP) en urgence (<120 min). Dans les autres situations, ARIXTRA 2,5 mg est considéré comme le traitement de première intention (Grade I-A) ; les HBPM (énoxaparine) et les HNF ne sont recommandées que lorsque que ARIXTRA 2,5 mg n'est pas disponible.

Au total, ARIXTRA 2,5 mg reste un traitement de 1^{ère} intention pour le traitement initial des SCA ST- ne nécessitant pas une prise en charge par une stratégie invasive (ICP) en urgence (<120 min).

Dans le traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST chez les patients soit pris en charge par un traitement thrombolytique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion

Selon une conférence de consensus française², la désobstruction coronaire précoce à la phase aiguë de l'IDM SCA ST + contribue à améliorer le pronostic des patients. Le choix entre les deux techniques disponibles (angioplastie ou fibrinolyse) se fait au regard de la situation clinique, surtout en fonction du temps écoulé depuis le début de la symptomatologie. La fibrinolyse est recommandée si le délai nécessaire entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle est estimé supérieur à 45 minutes. Après fibrinolyse, le patient doit être dirigé vers un centre disposant d'une salle de coronarographie diagnostique et interventionnelle. Dans les autres cas, la stratégie de reperfusion dépend de l'heure de début des symptômes, la fibrinolyse n'étant envisageable que lorsque la crise a commencé moins de 3 heures avant l'arrivée des secours.

Concernant l'emploi des antithrombotiques :

Le traitement antithrombotique a comme objectif essentiel de prévenir l'extension d'un thrombus intrac coronaire déjà formé ou de prévenir une réaction thrombotique excessive favorisée par la thrombolyse préhospitalière ou l'angioplastie primaire » et de prévenir ainsi la ré-occlusion artérielle.

L'utilisation des héparines est considérée comme bénéfique lors de la prise en charge des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST :

- En cas de fibrinolyse, l'énoxaparine est supérieure à l'héparine non fractionnée (HNF) chez les patients de moins de 75 ans, à fonction rénale normale (grade B). L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) recommandée est l'énoxaparine, en bolus initial IV de 30 mg, suivi d'injections sous-cutanées de 1 mg/kg toutes les 12 heures.
- En cas d'angioplastie, il n'y a pas d'argument en faveur des HBPM par rapport à l'HNF qui reste, dans ce cas, le traitement de référence.
- Chez le sujet de plus de 75 ans et le sujet ayant une insuffisance rénale, l'HNF est l'héparine recommandée (grade B). La posologie d'HNF est de 60 UI/kg pour le bolus initial par voie IV directe (sans dépasser 4 000 UI) avec une posologie d'entretien de 12 UI/kg/h (maximum 1 000 UI/h).

Place d'ARIXTRA 2,5 mg dans la prise en charge des patients SCA ST +

Sur la base des résultats de l'étude OASIS-6, lorsqu'une angioplastie ne peut-être mise en œuvre, ARIXTRA 2,5 mg représente une alternative à la prescription d'une HNF :

- Chez les patients thrombolysés, en particulier lorsque le fibrinolytique prescrit est la streptokinase ou un autre fibrinolytique non spécifique ;
- Chez les patients non reperfusés d'emblée, ni par thrombolyse, ni par angioplastie.

Lorsqu'une angioplastie de sauvetage doit être faite après la thrombolyse, la prescription du fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) n'est pas recommandée (cf. RCP et Avis de la Commission du 11 juin 2008).

Depuis le précédent avis de la Commission, les recommandations de la société européenne de cardiologie concernant la prise en charge des patients ayant un SCA ST+ ont été actualisées en 2011. Elles indiquent que :

² Conférence de Consensus. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. SAMU de France avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la haute Autorité de santé ; 06 février 2007.

ARIXTRA 2,5 mg n'est pas recommandé chez les patients revascularisés par une ICP primaire.

Pour les autres patients, ARIXTRA 2,5 mg est considéré comme :

- un traitement de 1ère intention en cas de prise en charge du patient par un traitement thrombolytique non fibrino-spécifique (Grade IIa-B), au même titre que l'HNF (Grade IIa-B) et l'énoxaparine (Grade IIa-B).
- le traitement de 1ère intention chez les patients ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion (Grade I-B) ; l'énoxaparine et l'HNF ne sont recommandées que lorsque qu'ARIXTRA 2,5 mg n'est pas disponible (Grade I-B).

Au total, ARIXTRA 2,5 mg reste un traitement de 1ère intention pour le traitement initial des patients ayant un SCA ST+ lorsqu'une revascularisation par une ICP ne peut être réalisée et chez les patients ne pouvant pas être reperfusés.

Prise en compte du risque hémorragique en cas de syndrome coronaire aigu :

Selon le RCP :

Insuffisance rénale : « Le fondaparinux ne doit pas être administré chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min. Aucune réduction de la posologie n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 20 ml/min »

Poids < 50 kg : le fondaparinux doit être utilisé avec précaution selon le RCP.

75 ans et plus : le fondaparinux doit être utilisé avec précaution selon le RCP.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale avec une clairance < 20 ml/min, ARIXTRA ne doit pas être utilisé à la posologie de 2,5 mg une fois par jour.

Chez les sujets de poids < 50 kg et/ou âgés de 75 ans et plus, l'utilisation du fondaparinux ne doit être envisagée qu'avec une grande prudence compte tenu du risque hémorragique et de l'absence d'ajustement posologique possible.

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

011.1 Réévaluation du Service Médical Rendu

11.1.1 Dans le traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (SCA 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 :

La gravité immédiate des syndromes coronaires sans sus-décalage du segment ST (angor instable, infarctus du myocarde dit ST -) dépend de la situation clinique : situation stable ou instable, pronostic vital engagé à court terme ou non, facteurs de risque. Elle conditionne la prise en charge des patients. Cependant, tous les syndromes coronaires aigus (ST + comme ST -) nécessitent d'être pris en charge par une équipe spécialisée. Deux modalités de traitement sont possibles : traitement uniquement médical et chez certains patients stratégie invasive avec coronarographie et geste de revascularisation par angioplastie (ICP) ou par pontage aorto-coronarien (PAC). La stratégie invasive est réalisée dans les 120 minutes (situation assez rare) ou est réalisée dans les 24 à 72 heures car bien qu'existe un risque aigu de complications, le pronostic vital n'est pas mis en jeu immédiatement.

Les anticoagulants sont recommandés en association aux antiagrégants plaquettaires chez ces patients. Plusieurs anticoagulants ont été évalués : héparine non fractionnée (HNF), énoxaparine (LOVENOX), bivalirudine (ANGIOX) et fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg).

ARIXTRA 2,5 mg est indiqué chez les patients pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) en urgence (réalisée dans les 120 min) n'est pas indiquée. Il s'agit alors d'un médicament de 1^{ère} intention.

Intérêt en santé publique

En termes de santé publique, le fardeau induit par les cardiopathies ischémiques est majeur. Celui des syndromes coronariens aigus sans sus-décalage de ST (angor instable ou infarctus du myocarde (IDM) sans sus-décalage de ST) non éligible à une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) est considéré comme important. L'amélioration de la prévention secondaire de l'IDM et de l'angor instable (de ces situations cliniques) constitue encore un besoin de santé publique.

Aucune donnée nouvelle ne permet de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission (avis de juin 2008) sur l'intérêt de santé publique de la spécialité ARIXTRA. La spécialité ARIXTRA 2,5 mg ne présente pas d'intérêt de santé publique dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables du fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) reste important chez les patients non traités par angioplastie, c'est-à-dire lorsque la prise en charge est médicale ou lorsque la décision entre une stratégie invasive et une stratégie non-invasive n'est pas encore prise, c'est-à-dire tant qu'une angioplastie n'est pas faite.

En conséquence, le service médical rendu par ARIXTRA 2,5 mg reste important chez les patients ayant SCA ST- pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) en urgence (<120 min) n'est pas indiquée.

11.1.2 Dans le traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (SCA ST +) chez les patients soit pris en charge par un traitement thrombolytique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion :

A la phase aiguë d'un syndrome coronaire avec sus-décalage du segment ST (infarctus du myocarde, SCA ST +), l'artère coronaire doit être désobstruée en extrême urgence pour réduire le risque de survenue de décès ou une récurrence d'IDM notamment. La reperfusion coronaire est obtenue par angioplastie (intervention coronaire percutanée - PCI) ou par fibrinolyse (traitement médical ; thrombolyse iv). Ces situations cliniques graves engagent le pronostic vital.

ARIXTRA 2,5 mg est indiqué à la phase aiguë de l'IDM SCA ST + comme traitement adjuvant de la fibrinolyse ou en cas de non reperfusion coronaire précoce. Il s'agit d'un médicament de 1^{ère} intention dans ces situations.

Intérêt en termes de santé publique

En termes de santé publique, le fardeau induit par les cardiopathies ischémiques est majeur. Celui de l'infarctus du myocarde (IDM) avec sus-décalage de ST éligible à un traitement thrombolytique ou ne relevant d'aucune autre technique de reperfusion peut être considéré comme modéré en raison du nombre plus restreint de patients concernés. L'amélioration de la prévention secondaire de l'IDM constitue encore un besoin de santé publique.

Aucune donnée nouvelle ne permet de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission (avis de juin 2008) sur l'intérêt de santé publique.

La spécialité ARIXTRA 2,5 mg ne présente pas d'intérêt de santé publique dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables du fondaparinux, en cas de SCA ST +, reste important chez les patients ne relevant pas d'une reperfusion et chez les patients thrombolysés par un fibrinolytique non spécifique en comparaison au placebo. En revanche, ce rapport n'est pas clairement établi en comparaison à une HNF et n'a pas évalué en comparaison à l'énoxaparine (LOVENOX) dans les situations cliniques où sa prescription en 1^{ère} intention est recommandée.

La Commission relève qu'aucun ajustement posologique n'est préconisé chez les patients de moins de 50 kg, en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine supérieure à 20 ml/min) et chez les patients de plus de 75 ans. Or ces patients sont à risque hémorragique accru.

Il existe des alternatives médicamenteuses :

- l'énoxaparine (LOVENOX), en cas de thrombolyse. Sa prescription est recommandée par la (HAS 2006) chez les sujets de moins de 75 ans et en l'absence d'insuffisance rénale ; une héparine non fractionnée dans les autres situations.
- En cas d'angioplastie primaire : la prescription d'une HNF est recommandée.
- En cas de non reperfusion précoce, la prescription d'une HNF est possible.

En conséquence, le service médical rendu par ARIXTRA 2,5 mg reste important chez les patients ayant un SCA ST+ pris en charge par un traitement thrombolytique ou ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

011.2 Réévaluation de l'amélioration du Service Médical Rendu

Dans le 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, et dans le traitement de l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST (IDM ST+) chez les patients soit pris en charge par un traitement thrombolytique, soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion, la Commission confirme l'absence d'amélioration du service médical rendu par ARIXTRA 2,5 mg (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST par rapport à la prise en charge actuelle.

ANNEXE

Rappel des résultats disponibles lors de l'évaluation précédente (Avis du 11 juin 2008)

Dans le 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.

L'étude OASIS-5 est une étude de non-infériorité, randomisée en double aveugle chez près de 20 000 patients ayant un angor instable ou un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-). Elle a testé la non-infériorité entre deux anticoagulants : fondaparinux 2,5 mg x1/j par voie SC par rapport à l'énoxaparine 1 mg/kg par voie SC 2x/j. La moyenne d'âge des patients était de 67 ans, et environ 60 % étaient âgés d'au moins 65 ans. Environ 40 % et 17 % des patients avaient respectivement une insuffisance rénale légère (50 ml/min < clairance de la créatinine < 80 ml/min) ou modérée (30 ml/min < clairance de la créatinine < 50 ml/min). Chez ces patients, la posologie de l'énoxaparine a été réduite, celle du fondaparinux 2,5 mg inchangée. La population de l'étude OASIS-5 est donc une population à risque de complications ischémiques intermédiaire à élevé, éligible à une prise en charge invasive précoce (dans les 72 heures). En cas d'angioplastie, les patients ont reçu un traitement adjuvant, soit du fondaparinux par voie intraveineuse, soit une HNF par voie intraveineuse (patients énoxaparine). Certains patients du groupe fondaparinux ont reçu suite à un amendement au protocole une HNF à la place du fondaparinux compte tenu de l'apparition inattendue de complications thrombotiques ; cette stratégie, non validée, fait l'objet d'une évaluation (post-AMM). Le critère d'évaluation a été un critère composite regroupant décès toute cause, infarctus du myocarde (IDM) et ischémie réfractaire dans les 9 jours suivant la randomisation.

Parmi les patients du groupe fondaparinux, 5,8 % ont eu un événement au 9e jour par rapport à 5,7 % parmi ceux traités par énoxaparine (risque relatif 1,01 ; IC 95 % : 0,90 - 1,13, valeur de p - non infériorité unilatérale = 0,003). La non-infériorité d'ARIXTRA 2,5 mg par rapport à l'énoxaparine (LOVENOX) a été établie. Les résultats de l'étude ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'impact du fondaparinux sur la mortalité (critère secondaire). Les incidences d'IDM et d'ischémie réfractaire n'ont pas été statistiquement différentes entre les groupes traités par fondaparinux et énoxaparine. L'incidence des saignements majeurs, au 9ème jour, a été de 2,1% avec fondaparinux et de 4,1% avec énoxaparine (risque relatif : 0,52 ; IC 95 % : 0,44 - 0,61 ; p < 0,001). Le risque hémorragique a varié selon la réalisation ou non d'une stratégie invasive et selon la voie d'abord artérielle en cas d'angioplastie.

Dans le sous-groupe des patients traités par fondaparinux ou énoxaparine et ayant bénéficié d'une angioplastie (près d'1/3 des patients évalués dans OASIS-5), 8,8 % et 8,2 % respectivement ont eu un décès, un IDM ou une ischémie réfractaire dans les 9 jours suivant la randomisation (risque relatif : 1,08 ; IC 95 % : 0,92 - 1,27). L'incidence des saignements majeurs a été de 2,2 % avec fondaparinux et de 5,0 % avec énoxaparine au 9ème jour (risque relatif : 0,43 ; IC 95 % : 0,33 - 0,57). L'interprétation de ces résultats dans ce sous-groupe a conduit les autorités d'enregistrement à exclure du champ de l'indication d'ARIXTRA 2,5 mg les patients pris en charge par angioplastie dans les 120 minutes. Cette exclusion n'a concerné que les patients relevant d'un geste de reperfusion en urgence afin de ne pas exclure la possibilité de prescrire ARIXTRA 2,5 mg chez les patients relevant d'un geste de reperfusion dans les 72 heures précédant l'éventuelle réalisation de cette intervention en salle de cathétérisme (cf. « scientifique discussion », EPAR).

La question de la transposabilité des résultats de l'étude OASIS-5 à une population cible de patients en France se pose. Selon l'AMM d'ARIXTRA 2,5 mg, seuls les patients non éligibles pour une angioplastie immédiate, c'est-à-dire ceux à faible risque, pourraient être considérés (par extrapolation) comme susceptibles de recevoir ARIXTRA. Cependant, dans cette population spécifique, la non-infériorité d'ARIXTRA versus énoxaparine n'a pas été clairement établie. Cette population est difficilement identifiable a posteriori dans l'étude OASIS-5 dans la mesure où la majorité des patients inclus étaient moyennement sévères à sévères. Par ailleurs, elle devra être identifiée a priori en pratique quotidienne.

Au total, et malgré les questions que soulève l'analyse des résultats de l'étude OASIS-5, on peut considérer que le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) représente une alternative à la prescription de l'énoxaparine chez des patients traités pour un syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST et ne relevant pas d'une stratégie invasive. Chez ces patients, la perte possible d'efficacité (puisque supériorité non établie par rapport à l'énoxaparine) pourrait être compensée par une réduction du risque hémorragique, y compris chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients plus graves, et en tenant compte également des résultats de l'étude OASIS-6 chez des patients ayant un infarctus du myocarde (SCA ST +), la Commission s'interroge sur la place du fondaparinux 2,5 mg en 1ère intention.

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

Selon les résultats de l'étude OASIS-6 réalisée chez 12 092 patients à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST dit SCA ST +, reperfusés en urgence par angioplastie ou par un thrombolytique, ou non reperfusés en urgence, ARIXTRA à la posologie de 2,5 mg/j prescrit pendant une durée médiane de 7 jours a été plus efficace qu'un traitement témoin par héparine non fractionnée (HNF) prescrite pendant une durée médiane de 2 jours ou par placebo, pour réduire la survenue du premier événement (décès ou récurrence d'infarctus du myocarde) dans les 30 jours suivant l'inclusion. La taille de cet effet a été modeste, se traduisant par une réduction du risque relatif de 14% et un bénéfice absolu de moins de 2 %. Ce bénéfice est lié à une réduction relative de la mortalité de 13 % et des récurrences d'infarctus du myocarde de 19% à 30 jours. La survenue des hémorragies majeures a été comparable chez les patients traités par fondaparinux 2,5 mg/j ou traités par HNF à une posologie conforme à la pratique actuelle. Par rapport au placebo (strate 1), le fondaparinux a été associé à moins d'hémorragies sévères.

Selon plusieurs analyses exploratoires en sous-groupes, il est apparu que l'effet en faveur du fondaparinux n'a pas été mis en évidence, notamment à 30 jours chez les patients ayant bénéficié d'une angioplastie d'emblée (prise en charge optimale si réalisable et si patients éligibles), et chez les patients ayant reçu une HNF en cas de thrombolyse. L'étude manque de puissance pour pouvoir conclure sur la comparaison de l'efficacité d'ARIXTRA 2,5 mg à celle d'une HNF en cas de thrombolyse (patients de la strate 2). La comparaison entre ces deux anticoagulants chez les patients thrombolysés des deux strates est hasardeuse, compte tenu notamment des différences importantes des traitements mis en œuvre et du déséquilibre d'effectifs (une majorité des patients thrombolysés ayant été inclus dans la strate 1). Concernant les patients non reperfusés, les mêmes réserves quant à l'interprétation des résultats s'appliquent. Par ailleurs, le choix des comparateurs reflète mal les pratiques actuelles des cardiologues.

Au total, les résultats de l'étude OASIS-6 ont établi qu'ARIXTRA 2,5 mg était plus efficace qu'un placebo chez des patients thrombolysés par un fibrinolytique non spécifique pour réduire la survenue des complications ischémiques et qu'un anticoagulant (HNF ou fondaparinux) pouvait être prescrit en cas de non reperfusion. Mais, la transposabilité et l'interprétation clinique des résultats de l'étude OASIS-6 soulèvent les questions suivantes :

- 1- La transposabilité des résultats à la pratique française se pose, d'autant que la rapidité de la prise en charge, qui dépend de l'organisation des soins, influence fortement l'impact attendu sur la réduction de la mortalité.
- 2- Le thrombolytique prescrit dans OASIS-6 a été surtout non fibrinospécifique. Or, en France, ce sont les thrombolytiques spécifiques qui sont recommandés et prescrits préférentiellement.
- 3- L'évaluation du bénéfice clinique d'ARIXTRA sur la population globale est problématique dans la mesure où l'on regroupe les résultats cliniques de patients traités différemment : par un comparateur actif (HNF) ou par un placebo. D'autant que la supériorité d'ARIXTRA en comparaison à une HNF (strate 2) n'a pas été mise en évidence après 30 jours sur le critère principal de jugement, ni dans la population globale (du fait de résultat défavorable dans le sous-groupe des patients ayant une angioplastie), ni dans la population des patients seulement thrombolysés.