



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 juin 2011

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

- 2 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml avec aiguille(s) CIP : 359 225-4)
- 7 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml avec aiguille(s) (CIP : 359 226-0)
- 10 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml avec aiguille(s) (CIP : 563 619-7)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Fondaparinux sodique

Liste I

Classe ATC : B01AX05

Date de l'AMM (procédure européenne centralisée) pour l'extension d'indication : 31 août 2010.

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale (B/2 et B/7) et Collectivités (B/10) dans l'extension d'indication : « **Traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans thrombose veineuse profonde associée.** »

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Fondaparinux sodique¹

1.2. Originalité

Le fondaparinux est le premier anticoagulant ayant une AMM dans le traitement de la thrombose veineuse superficielle.

1.3. Indications

Extension d'indication faisant l'objet de cet avis :

« Traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans thrombose veineuse profonde associée. »

Rappel des autres indications AMM :

- « 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.
- 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 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. »

1.4. Posologie dans le traitement de la thrombose veineuse superficielle (cf. RCP)

« La dose recommandée est de 2,5 mg/j en une injection sous-cutanée. Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 30 jours et au plus 45 jours chez les patients ayant un risque élevé de complications thromboemboliques

Modalités d'administration

- Les patients pourront s'auto-administrer le produit s'ils le souhaitent et sont capables de le faire. Les médecins fourniront des instructions claires pour l'auto-injection.
- ARIXTRA 2,5 mg doit être injecté par voie sous-cutanée profonde, le patient étant en position allongée. Les sites d'injection doivent être alternés entre la ceinture abdominale antérolatérale et postérolatérale, alternativement du côté droit et du côté gauche.

¹ Le fondaparinux est un inhibiteur synthétique et sélectif du Facteur X activé (Xa). Son activité antithrombotique est le résultat de l'inhibition sélective du Facteur Xa par l'antithrombine III (AT). En se liant sélectivement à l'AT, le fondaparinux potentialise (environ 300 fois) l'inhibition naturelle du Facteur Xa par l'AT. L'inhibition du Facteur Xa interrompt la cascade de la coagulation, en inhibant aussi bien la formation de la thrombine que le développement du thrombus. Le fondaparinux n'inactive pas la thrombine (Facteur II activé) et n'a pas d'effet sur les plaquettes.

Pour éviter toute perte de médicament lors de l'utilisation de la seringue préremplie, ne pas purger la bulle d'air de la seringue avant d'effectuer l'injection. L'aiguille doit être introduite perpendiculairement sur toute sa longueur dans l'épaisseur d'un pli cutané réalisé entre le pouce et l'index ; ce pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection.

Populations et situations particulières

- Insuffisance rénale : le fondaparinux est contre-indiqué lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min.

La posologie doit être diminuée à une injection SC de 1,5 mg/j chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min sachant que l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une posologie de 1,5 mg n'ont pas été étudiées.

Aucune diminution de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 ml/min).

- Insuffisance hépatique sévère : l'efficacité et la sécurité d'emploi du fondaparinux n'ayant pas été étudiées, le fondaparinux n'est pas recommandé chez ces patients.

- Faible poids corporel : chez les patients de moins de 50 kg, l'efficacité et la sécurité d'emploi du fondaparinux n'ayant pas été étudiées, le fondaparinux n'est pas recommandé. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Antithrombotique inhibiteur du facteur Xa : néant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique : néant.

Aucun médicament n'a une AMM

Selon des recommandations de l'Afssaps de novembre 2009 (antérieures aux résultats de l'étude CALISTO), dans le traitement de la TVS : la compression veineuse est recommandée à la phase aiguë d'une thrombose veineuse superficielle d'un membre en l'absence de contre-indication. (Accord Professionnel) La chirurgie n'est pas recommandée (Grade C) sauf pour les TVS étendues à la jonction grande saphène-veines fémorales (Accord Professionnel). Les HBPM (Grade C) et le fondaparinux (Accord Professionnel) à dose prophylactique de la MTEV pourraient prévenir le risque de complications thromboemboliques.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'évaluation du bénéfice clinique de ARIXTRA 2,5 mg chez l'adulte dans le traitement de la thrombose veineuse superficielle du membre inférieur sans thrombose veineuse profonde (TVP) associée repose sur les résultats d'une étude clinique européenne multicentrique de phase III, l'étude CALISTO.

Le laboratoire GSK a présenté également les résultats :

- d'une revue Cochrane (Di Nisio, 2009) ayant évalué l'efficacité et la tolérance des traitements cutanés, médicaux et chirurgicaux de la TVS du membre inférieur ;
- d'une étude randomisée ayant comparé l'énoxaparine à deux posologies et un AINS (tenoxicam) au placebo (STENOX Group, 2003) ;
- d'une étude épidémiologique (étude POST, Decousus, 2010) ayant étudié les modalités de prise en charge de la TVS par des médecins vasculaires en France et ayant estimé l'incidence des complications de la TVS isolée.

3.1.1 Etude CALISTO

Méthodologie

Il s'agit d'une étude clinique randomisée, en double aveugle ayant inclus 3 002 patients âgés de plus de 18 ans avec une thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique isolée des membres inférieurs, longue d'au moins 5 cm, confirmée par une échographie de compression.

Critères de non inclusion :

- les patients ayant :
 - un cancer traité au cours des 6 mois passés,
 - une insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine <30ml/min,
 - un poids < 50 kg),
 - un risque hémorragique élevé.
- une TVS située à 3 cm ou moins de la jonction saphéno-fémorale, une TVS compliquant une sclérothérapie ou la pose d'une voie intraveineuse, un antécédent de TVS (< 90 jours) ou de TVP ou EP (< 6 mois).

L'objectif principal était de comparer l'efficacité en termes de prévention des complications thromboemboliques de 2,5 mg 1x/j² de fondaparinux sodique (ARIXTRA 2,5 mg) à celle d'un placebo chez des patients ayant une TVS aiguë isolée du MI. Le traitement a été administré pendant 45 jours (± 2 jours). Un suivi jusqu'à 30 jours après ce traitement a été fait (J75 ± 2 jours). La prescription d'une compression élastique était recommandée ainsi que l'utilisation de médicaments à visée antalgique : paracétamol per os associé à un AINS par voie cutanée en cas de douleur persistante sous paracétamol.

Le critère principal de jugement, composite, a été l'incidence de survenue d'une complication thrombotique profonde symptomatique (TVP ou EP) ou de survenue d'une extension ou d'une récurrence³ symptomatique de TVS ou d'un décès de toutes causes à J47.

² Le choix d'une posologie de fondaparinux sodique de 2,5 mg/j a été fait sur la base des résultats des études disponibles pour le fondaparinux sodique et des études STENOX et VESALIO (avec HBPM) suggérant que les posologies préventives et curatives étaient d'efficacité similaire ; les patients à risque hémorragique élevé ont été exclus de l'étude.

³ Une extension de la TVS a été définie comme une extension d'au moins 2 cm et dont la tête du thrombus arrivait à 3 cm ou moins de la jonction saphéno-fémorale. La récurrence de TVS devait avoir lieu soit dans une autre veine que celle de l'événement initial (c'est-à-dire à l'inclusion) soit dans la même veine à une distance d'au moins 10 cm du thrombus de l'événement initial.

Les critères secondaires d'efficacité ont été à J47 et à J77 l'incidence de survenue des critères individuels du critère principal de jugement, du critère combinant TVP et/ou EP symptomatique, du critère combinant extension symptomatique et/ou récurrence symptomatique et de la chirurgie pour TVS. Les critères (secondaires) de tolérance ont été l'incidence à J47, à J77 et jusqu'à 4 jours après la dernière administration du traitement à l'étude des hémorragies (majeures, non majeures mais cliniquement significatives, des mineures et les décès de toutes causes.

De plus, tout autre événement indésirable jusqu'à 4 jours après la dernière administration du traitement à l'étude étaient inclus dans l'analyse.

Le calcul du nombre de sujets a initialement été fixé à 2 500 sujets (1 250 par groupe). Les hypothèses retenues ont été : un taux d'événements du critère principal de 4% dans le groupe ARIXTRA 2,5 mg et de 8% dans le groupe placebo à la fin de la période du traitement pour une puissance de 98,7% pour détecter cette différence (test exact de Fisher) et une puissance d'au moins 80% pour détecter une différence absolue de 2% sur le taux d'hémorragies entre les deux bras.

Compte tenu d'un nombre global d'événements thromboemboliques plus faible que celui attendu, le comité scientifique de l'étude a décidé d'augmenter la taille d'échantillon à 3 000 sujets (1 500 par groupe de traitement) afin de conserver la puissance statistique de l'étude. L'analyse des résultats d'efficacité a été faite en intention de traiter.

Résultats

Description de la population de l'étude

Au total 3 002 patients ont été inclus par 171 centres dans 17 pays entre mars 2007 et mai 2009 : 1 502 dans le groupe fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) et 1 500 dans le groupe placebo. Les populations ont été similaires dans les deux groupes de traitement (cf. tableau 1). En France 174 patients ont été inclus par 16 centres investigateurs.

L'âge médian a été de 58 ans avec 64 % de femmes, et 4,4 % des patients avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min.

Tableau 1 : caractéristiques des populations ITT évaluées à l'inclusion

Caractéristiques des patients	ARIXTRA N=1 502	Placebo N=1 500	p
Age moyen (ans)	57,1±13,3	56,9±13,6	0,69
Sexe (%féminin)	64,8	62,9	0,29
IMC (moyen)	29.2±5.2	29.0±5.4	0,32
IMC≥30 (%)	38,2	35,7	0,16
Veines variqueuses (%)	88,6	88,6	1,00
Antécédent de TVS (%)	11,9	11,9	1,00
Antécédent de TVP ou EP (%)	7,0	6,9	1,00
Antécédent de cancer (%)	2,1	1,9	0,80
Thrombophilie connue (%)	1,3	1,2	0,87
Maladies cardiovasculaires (%)	4,7	4,4	0,73

- Les caractéristiques de la TVS à l'inclusion ont été similaires entre les deux groupes. La durée moyenne entre le début des symptômes de la TVS et la randomisation était de 7,1 jours. La longueur moyenne de la TVS était de 20,5 cm. La majorité (89%) des TVS était localisée dans des veines variqueuses ; chez 93% des sujets, elle impliquait la veine grande saphène. Dans ce cas, elle était située au-dessus du genou chez 47% des patients et à plus de 10 cm de la jonction saphéno-fémorale (JSF) chez 82% d'entre eux.

- Le traitement à l'étude a été auto-administré par plus de 90% des patients dans les deux groupes. La proportion des patients observants⁴ au traitement a été plus importante dans le groupe ARIXTRA (95,5% vs 88,6%) (Cf. tableau 2).

Tableau 2 : Données relatives à l'observance au traitement et aux modalités d'administration dans la population ITT

	Fondaparinux	Placebo
Au moins une dose de traitement	1 499 (99,8%)	1 488 (99,2%)
Durée moyenne de traitement en jours	43,6±7,3	41,2±11,0
≤ 10 jours	35 (2,3%)	95 (6,4%)
[11-30] jours	26 (1,7%)	66 (4,4%)
[31-45] jours	1 161 (77,5%)	1 091 (73,3%)
> 45 jours	277 (18,5%)	236 (15,9%)
Auto-administration	1 360 (90,7%)	1 364 (91,7%)

- Autres traitements reçus (Cf. tableau 3) :

Tableau 3 : Principaux traitements concomitants dans la population ITT pendant l'étude

Traitements	Fondaparinux	Placebo
Contention (compression élastique)	83,0%	83,1%
Antalgiques	27,7%	28,5%
AINS par voie locale	41,5%	41,8%
AINS ou COX-2 par voie orale	2,1%	3,7%
Anticoagulant par voie orale ou injectable	1,1%	6,4%
• anticoagulant à dose curative	0,7%	4,1%
• anticoagulant à dose intermédiaire	0,1 %	0,4 %
• anticoagulant à dose prophylactique	0,4 %	2,9 %
Aspirine ou autre agent antiplaquettaire	21,4%	22,6%

⁴ Les patients ont été considérés comme non observants au traitement s'ils recevaient moins de 36 des 45 (80%) des injections prévues ou si le traitement était arrêté avant J40, incluant les patients arrêtant le traitement de l'étude pour EI ou événement thromboembolique.

Résultats d'efficacité :

Tableau 4 : Résultats d'efficacité dans l'étude CALISTO

Efficacité	Fondaparinux (N=1502) n (%)	Placebo (N=1500) n (%)	Réduction du risque absolu avec Arixtra % (95% IC)	Risque relatif (95% IC)	Valeur de p***
Efficacité à J47					
Critère principal d'efficacité	13 (0,9)	88 (5,9)	-5,0 (-6,3 à -3,7)	0,15 (0,08 à 0,26)	<0,001
Décès*	2 (0,1)	1 (0,1)	0,1 (-0,2 à 0,3)	1,99 (0,18 à 21,87)	1,000
EP†	0 (0,0)	5 (0,3)	-0,3 (-0,6 à 0,0)	-	0,031
TVP**	3 (0,2)	18 (1,2)	-1,0 (-1,6 à -0,4)	0,17 (0,05 à 0,56)	<0,001
Extension de TVS à la crosse	4 (0,3)	51 (3,4)	-3,1 (-4,1 à -2,2)	0,08 (0,03 à 0,22)	<0,001
Récidive de TVS	5 (0,3)	24 (1,6)	-1,3 (-2,0 à -0,6)	0,21 (0,08 à 0,54)	<0,001
TVP ou EP	3 (0,2)	20 (1,3)	-1,1 (-1,8 à -0,5)	0,15 (0,05 à 0,50)	<0,001
Chirurgie pour TVS	11 (0,7)	57 (3,8)	-3,1 (-4,1 à -2,0)	0,19 (0,10 à 0,37)	<0,001
Efficacité à J77					
Critère composite	18 (1,2)	94 (6,3)	-5,1 (-6,4 à -3,7)	0,19 (0,12 à 0,32)	<0,001
Décès*	2 (0,1)	1 (0,1)	0,1 (-0,2 à 0,3)	1,99 (0,18 à 21,87)	1,000
EP†	0 (0,0)	6 (0,4)	-0,4 (-0,7 à -0,1)	-	0,015
TVP	4 (0,3)	19 (1,3)	-1,0 (-1,6 à -0,4)	0,21 (0,07 à 0,62)	0,001
Extension de TVS à la crosse	5 (0,3)	54 (3,6)	-3,3 (-4,3 à -2,3)	0,09 (0,04 à 0,23)	<0,001
Récidive de TVS	8 (0,5)	26 (1,7)	-1,2 (-2,0 à -0,4)	0,31 (0,14 à 0,68)	0,002
TVP ou EP	4 (0,3)	22 (1,5)	-1,2 (-1,9 à -0,5)	0,18 (0,06 à 0,53)	<0,001
Chirurgie pour TVS	15 (1,0)	61 (4,1)	-3,1 (-4,2 à -1,9)	0,25 (0,14 à 0,43)	<0,001

*Deux décès par cancer dans le groupe fondaparinux et un décès par insuffisance cardiaque aiguë dans le groupe placebo.

†Aucune EP n'a été fatale.

**TVP proximale: 1 dans le groupe fondaparinux et 10 dans le groupe placebo.

***valeur nominale du p (non ajustée pour comparaison multiple).

Conclusions et commentaires sur les données d'efficacité de l'étude CALISTO

Dans l'étude CALISTO, un traitement par fondaparinux sodique (ARIXTRA) à raison de 2,5 mg /jour pendant 45 jours a été plus efficace qu'un placebo pour prévenir la survenue des complications thromboemboliques chez les patients ayant une TVS isolée du MI. La proportion de patients ayant un ETEV a été de 5,9 % chez les patients sous placebo contre 0,9 % chez les patients recevant 2,5 mg/j de fondaparinux, soit une diminution du risque absolu de 5% (IC à 95% : - 6,3 , - 3,7) et du risque relatif de 85,2 % (IC à 95 % : 73,7 %-91,7 %, p < 0,001).

L'incidence de chaque composante thromboembolique du critère principal de jugement a aussi été diminuée chez les patients recevant du fondaparinux. Le nombre de patients décédés a été faible et similaire entre les groupes de traitement.

L'efficacité s'est maintenue jusqu'au jour 77 et dans tous les sous-groupes étudiés (cf. annexe 1). Le traitement par fondaparinux 2,5 mg/j a permis une réduction des interventions

chirurgicales pour TVS, dont la ligature de la jonction saphéno-fémorale : à J77, une chirurgie pour TVS avait été réalisée chez 8 patients dans le groupe fondaparinux (0,5%) versus 52 patients dans le groupe placebo (3,5%).

3.2. Autres données présentées

3.2.1. Données provenant d'une revue Cochrane (2007)⁵

Cette revue avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de différentes interventions (traitements topiques cutanés, médicaux et chirurgicaux) chez des patients ayant une TVS du membre inférieur diagnostiquée par des signes cliniques et confirmée par échographie de compression veineuse. Les données de 2 469 sujets inclus dans 24 études comparatives randomisées ont été prises en compte. La qualité méthodologique de la plupart de ces études a été jugée faible, notamment du fait de la méthode d'allocation ou de randomisation, de l'absence de groupe placebo et d'une incidence élevée des sorties prématurées d'essai. Le taux de complications TVP/EP n'a été rapporté que pour neuf des 24 études et le taux d'extension ou de récurrence de TVS que pour 6 études. Le taux d'événements indésirables a été rapporté pour 9 études seulement. Seulement 4 des 24 études ont un niveau de qualité jugé satisfaisant (de grade A). Parmi les 24 études passées en revue, huit ont inclus moins de 50 patients et seulement six ont inclus plus de 100 patients.

Parmi ces études, 10⁶ ont inclus un groupe recevant une HBPM.

Selon les auteurs de cette revue, une dose intermédiaire d'HBPM pendant au moins un mois pourrait être une stratégie appropriée. Mais le bénéfice clinique en termes de prévention des complications thromboemboliques veineuses symptomatiques n'est pas établi clairement. La posologie (la dose et la durée du traitement) non plus.

3.2.2. Résultats de l'étude STENOX

Méthodologie

Dans cette étude randomisée double aveugle en quatre bras parallèles, l'efficacité d'un anticoagulant (HBPM) à 2 dosages a été comparée à celle d'un AINS versus placebo chez 427 patients âgés de plus de 18 ans ayant une TVS d'au moins 5 cm à l'échographie du MI. Les patients ont reçu pendant 8 à 12 jours soit l'énoxaparine à la posologie de 40 mg 1x/jour ou à celle de 1,5 mg /kg/j par voie SC soit du tenoxicam per os à raison de 20 mg/j soit le placebo. Une échographie de compression des MI était prévue de manière systématique chez tous les patients entre J8 et J12 pour la recherche de thrombose veineuse profonde ou superficielle. Le critère principal de l'étude a été l'incidence des TVP symptomatiques ou asymptomatiques (découverte à l'échographie systématique) et d'EP à J12. Les critères secondaires ont été l'incidence des TVP symptomatique ou asymptomatique et des EP à J97 ou un critère composite incluant les extensions et les récurrences de TVS asymptomatiques ou symptomatiques jusqu'à J12 et jusqu'à J97. Une extension a été définie comme une extension proximale d'au moins 2 cm (et non comme extension jusqu'à la JSF comme dans CALISTO).

Résultats

A J12, aucune différence entre les quatre bras n'a été mise en évidence sur le critère principal de jugement (cf. tableau 5) :

⁵ Di Nisio M, Wickers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD004982. DOI: 10.1002/14651858.CD004982.pub3.

⁶ Il s'agissait des études prises en compte pour la méta-analyse Cochrane suivantes : Belcaro 1989; Belcaro1990; Belcaro 1999; Gorski 2005; Katzenschlager 2003; Lozano 2003; Marchiori 2002; Stenox Group 2003; Titon 1994; Vesalio Group 2005.

Tableau 5 : Incidence du critère principal (EP ou TVP symptomatique ou asymptomatique) à J12 dans l'étude STENOX

	Placebo (n=112)	Enoxaparine 40 mg (n=110)	Enoxaparine 1,5 mg/kg (n=106)	Ténoxicam 20 mg (n=99)
EP ou TVP	4 (3,6%)	1 (0,9%)	1 (1,0%)	2 (2,1%)
EP	0	0	0	1
TVP symptomatique	1	1	0	0
TVP asymptomatique	3	0	1	1

Les différences entre les groupes ne sont pas significatives : $P=0,37$ pour les deux groupes d'énoxaparine versus placebo et $P=0,39$ pour le ténoxicam versus placebo. RR 0,24 pour la comparaison énoxaparine 40mg versus placebo ; RR 0,27 pour la comparaison énoxaparine 1,5mg/kg versus placebo ; RR 0,57 pour la comparaison ténoxicam 20mg versus placebo.

A J12, chacun des trois traitements actifs a été associé à une réduction du risque de survenue du critère secondaire combinant les événements thromboemboliques veineux profonds et superficiels (EP ou TVP symptomatique ou asymptomatique ou extension ou récurrence de TVS symptomatique ou asymptomatique). La proportion des extensions de TVS atteignant la jonction saphéno-fémorale n'a pas été indiquée (cf. tableau 6).

Tableau 6. Incidence du critère (secondaire) combinant les événements thromboemboliques veineux profonds et superficiels (EP ou TVP symptomatique ou asymptomatique ou extension ou récurrence de TVS symptomatique ou asymptomatique) à J12

	Placebo (n=112)	Enoxaparine 40 mg (n=110)	Enoxaparine 1,5 mg/kg (n=106)	Tenoxicam 20 mg (n=99)
ETEVS profond et superficiel*	34 (30,6%)	9 (8,3%)*	7 (6,9%)*	14 (14,9%)*
TVP symptomatique ou asymptomatique	4	1	1	2
Récurrence ou extension de TVS symptomatique	27	5	3	9
Récurrence ou extension de TVS asymptomatique	6	4	3	4

*Les différences sont significatives entre chacun des groupes recevant de l'énoxaparine et placebo ($p<0,001$) et entre le groupe tenoxicam et placebo ($p=0,008$).

A J97, l'incidence de TVP ou d'EP symptomatique ou asymptomatique a été de 4,5% sous placebo, de 5,7% dans le groupe énoxaparine 40 mg, de 3,9% dans le groupe énoxaparine 1,5 mg/kg et de 4,3% dans le groupe tenoxicam 20 mg.

3.2.3. Etude observationnelle POST⁷

Méthodologie

Cette étude avait le double objectif de décrire la prise en charge actuelle de la TVS par des médecins vasculaires en France et d'estimer l'incidence des complications de la TVS isolée. Les patients adultes ayant une TVS symptomatique d'au moins 5 cm de long des membres inférieurs et confirmée par échographie ont été inclus. Les patients ayant subi une chirurgie depuis 10 jours ou une TVS suite à une sclérothérapie dans les 30 jours n'ont pas été inclus ainsi que les patients ne pouvant pas être suivis. Une échographie bilatérale complète des veines proximales et distales a été réalisée à J10. Une visite de suivi était programmée à 3 mois.

⁷ DECOUSUS H et al. For the POST (PROSPECTIVE OBSERVATIONAL SUPERFICIAL THROMBOPHLEBITIS) STUDY GROUP. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. Ann Intern Med 2010; 152: 218-24.

Au total, 844 patients ont été inclus par 96 centres (17 hôpitaux publics et 79 cabinets ou cliniques privées) entre mars 2005 et octobre 2006. Une TVP confirmée à l'échographie ou une EP symptomatique a été diagnostiquée chez 24,9% des patients. Il s'agissait d'une TVP proximale chez 9,7% et d'une EP symptomatique chez 3,9% de la population totale ; 634 patients ont été inclus avec une TVS isolée du MI dont 586 patients ont été suivis jusqu'à 3 mois.

Résultats

Sur 597 patients, 90,5% ont reçu un traitement anticoagulant, 36,7% à dose prophylactique et 62,9% à dose curative. La durée médiane du traitement a été de 11 jours pour la dose curative et de 11 jours pour la dose prophylactique. De plus, 17 % des patients ont reçu un traitement par AVK, durée médiane 81 jours. De plus, 97,7% des patients ont eu une compression élastique, 47,2% des AINS par voie locale (cutanée) et 8,2% des AINS par voie orale ; 10,2% des patients ont subi une intervention (par exemple, ligature ou « stripping »).

Sur 586 patients analysés, 58 (10,2%) ont eu un événement thromboembolique veineux dans les 3 mois suivant le diagnostic de la TVS. Les complications ont été symptomatiques chez 46 patients (8,3%) : TVP distale dans 8 cas, TVP proximale dans 7 cas et embolie pulmonaire dans 3 cas. Il y a eu 18 récurrences symptomatiques de TVS et 10 extensions de la TVS. Un décès a été jugé comme possiblement dû à une EP.

3.3. Effets indésirables

3.3.1. Données de pharmacovigilance du fondaparinux post commercialisation

Le dernier PSUR estime l'exposition cumulée au fondaparinux de 5,43 millions de patients à la date du 30 septembre 2009. Cette estimation est calculée à partir des chiffres de vente disponibles au 30 septembre 2009 en considérant que la durée de traitement par Arixtra se situe entre 13 et 15 jours (en fonction des pays) en traitement préventif et est de 7 jours pour un traitement curatif. En France, selon le suivi national de pharmacovigilance, l'exposition cumulée est estimée à 2,91 millions de patients, en suivant la même méthode, depuis le début de la commercialisation en France (décembre 2002) jusqu'au 31 mai 2010, dont deux tiers (1,9 millions) avec un dosage à 2,5 mg.

- Effets indésirables hémorragiques : depuis le début de la commercialisation d'ARIXTRA, un total de 2 416 notifications spontanées concernant des effets hémorragiques ont été rapportées : 409 (16,9%) étaient associées à une utilisation hors-AMM et 181 (7,5%) ont eu une issue fatale pour le patient ; 38,6% des notifications provenaient de la France (25,9% du Japon, 15,2% des USA et 10% d'Allemagne). La majorité des notifications ne contenaient pas les informations nécessaires pour déterminer de façon pertinente l'influence des facteurs de risque hémorragiques (âge, poids et fonction rénale) ; néanmoins on observe que 46,7% des patients ont plus de 70 ans (24% d'informations manquantes), 56,5% sont des femmes (15% d'informations manquantes), 4,5% ont un poids inférieur à 50 kg (68,3% d'informations manquantes) et 9,3% ont une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min (86,5% d'informations manquantes).

- Depuis le début de la commercialisation, 130 cas de décès ont été notifiés dont 96 liés à des effets indésirables hémorragiques. Dans la majorité de ces cas, un facteur de risque de saignement a été retrouvé.

- En France, un suivi national de Pharmacovigilance a été mis en place en janvier 2007 suite à la notification d'accidents hémorragiques survenus lors de traitements par ARIXTRA. Ce premier suivi qui avait porté sur tous les effets rapportés depuis la commercialisation du produit jusqu'au 31 janvier 2007 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". La proportion de mésusage (dosage inapproprié, indication hors AMM) représentait 40% de ce type d'observations. Un courrier aux prescripteurs a été adressé en juin 2007 rappelant les règles de bon usage.

Selon les données françaises rapportées entre le 1er février 2007 et le 30 septembre 2008, 444 effets indésirables ont été rapportés incluant 319 effets hémorragiques (72%) et 125 (28%) autres effets (inefficacité, atteintes hématologiques, effets cutanés).

- Les accidents hémorragiques ont concerné des patients âgés (73 ans vs 58.5 ans pour les autres effets).
- Les accidents hémorragiques ont comporté un critère de gravité dans 92% des cas.
- 25 décès directement liés à un accident hémorragique ont été retenus.
- Quel que soit le type d'effet hémorragique ou non, le dosage en cause était dans 53% curatif et un mésusage était retrouvé dans 42% des cas (indication hors AMM, durée non conforme au RCP ou erreur de posologie).
- Un autre médicament était suspecté avec le même degré d'imputabilité que le fondaparinux dans 51 dossiers (16% du total).

On notera une diminution du taux de notifications dans cette deuxième enquête (de 3 accidents hémorragiques pour 10 000 patients traités) en comparaison à un taux de 5,5/10 000 dans la 1ère enquête.

Un nouveau rapport portant sur la période du 1er octobre 2008 au 31 mars 2011 est en cours de préparation par le rapporteur du suivi national, le CRPV de l'HEGP, et sera présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance le 10 mai 2011 qui statuera sur le passage ou non devant la Commission Nationale de pharmacovigilance.

3.3.2. Informations provenant de l'étude clinique CALISTO

- Risque hémorragique (cf. tableau 6)

Tableau 6 : Saignements par groupe de traitement à J47* et jusqu'à J77 dans l'étude CALISTO

	Arixtra (N=1499)	Placebo (N=1488)
J47*	(%)	(%)
Hémorragies majeures‡	1 (0,1)	1 (0,1)
Hémorragies non-majeures cliniquement significatives	5 (0,3)	8 (0,5)
Hémorragies mineures	9 (0,6)	6 (0,4)
Toutes hémorragies	15 (1,0)	14 (0,9)
J77		
Hémorragies majeures	1 (0,1)	1 (0,1)
Hémorragies non-majeures cliniquement significatives	6 (0,4)	9 (0,6)
Hémorragies mineures	9 (0,6)	6 (0,4)
Toutes hémorragies	16 (1,1)	15 (1,0)

*J47 ou jusqu'à quatre jours après la dernière administration du traitement à l'étude si au-delà de J47.

‡P=1,00 par test exact de Fisher. Saignement intra-rétinien résolu sans séquelles fonctionnelles après arrêt du traitement à l'étude dans le groupe fondaparinux; épistaxis requérant une intervention médicale, résolu sans séquelles dans le groupe placebo.

- Autres effets indésirables : il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes de traitement pour les autres événements indésirables (voir Tableau 6). L'incidence d'événements indésirable graves a été de 0,7% avec Arixtra 2,5 mg et de 1,1% avec placebo.

Il a été observé un taux de mortalité faible et similaire entre les groupes de traitement avec 2 décès (0,1 %) dans le groupe fondaparinux et 1 (0,1 %) dans le groupe placebo. Une hémorragie majeure⁸ est survenue pendant le traitement chez un patient sous fondaparinux (0,1 %) et un patient sous placebo (0,1 %). Une hémorragie non majeure cliniquement significative est survenue chez 5 patients recevant du fondaparinux (0,3 %) et chez 8 patients sous placebo (0,5 %). Les patients qui avaient un risque hémorragique jugé élevé n'ont pas été inclus.

⁸ Une hémorragie a été définie comme majeure si elle était fatale et/ou si elle survenait dans une région ou un organe critique (par exemple intracrânienne ; intra médullaire; intraoculaire; rétro péritonéale; intra-articulaire; péricardique; ou intramusculaire avec syndrome des loges; et/ou si elle était associée à une chute de l'hémoglobine d'au moins 20g/L ou à une transfusion de deux culots globulaire ou de sang ou plus.

La tolérance du fondaparinux n'a pas été étudiée chez les patients ayant une thrombose veineuse superficielle après sclérothérapie ou comme complication de la pose d'une voie intraveineuse, chez les patients ayant un antécédent de thrombose veineuse superficielle au cours des 3 mois précédents, chez ceux ayant un antécédent de maladie thromboembolique au cours des 6 mois précédents et chez ceux ayant un cancer en cours d'évolution. De même ceux ayant une insuffisance hépatique sévère, une clairance de la créatinine < 30 ml/min et un poids inférieur à 50 kg n'ont pas été inclus dans l'étude.

3.3.3 Plan de gestion de risque

Une étude d'utilisation pour évaluer « l'adhérence des prescripteurs aux informations du RCP concernant la prescription d'ARIXTRA dans la TVS » est prévue.

3.4. Conclusion

L'évaluation d'ARIXTRA dans le traitement de la thrombose veineuse superficielle (TVS) repose sur les résultats d'une étude (CALISTO) qui a comparé le fondaparinux (ARIXTRA) à raison de 2,5 mg /jour par voie SC pendant 45 jours à un placebo chez des adultes ayant une TVS spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs, sans thrombose veineuse profonde associée. Le critère principal était l'incidence de survenue d'une complication thrombotique profonde symptomatique (TVP ou EP) ou d'une extension ou d'une récurrence⁹ de TVS ou d'un décès de toutes causes à J47. Le fondaparinux a réduit ce critère composite (0,9 % vs 5,9 % avec le placebo) soit une diminution du risque absolu de 5% [IC à 95% : - 6,3 , - 3,7] et du risque relatif de 85,2 % [IC à 95 % : 73,7 %-91,7 %, p < 0,001].

Le fondaparinux a réduit également l'incidence de chaque composante thromboembolique du critère principal de jugement mais surtout ceux dont la pertinence n'est pas établie pour réduire l'évolution vers un événement thromboembolique veineux profond (extension à la jonction saphéno-fémorale et récurrence de TVS). Le nombre de décès a été faible et similaire entre fondaparinux (n=2) et placebo (n=1).

L'efficacité s'est maintenue jusqu'au jour 77 dans la population incluse et dans les sous-groupes étudiés (cf. annexe 1). Le fondaparinux a réduit les interventions chirurgicales pour TVS, dont la ligature de la jonction saphéno-fémorale réalisée à J77 chez 0,5% des patients du groupe fondaparinux versus 3,5% de ceux du groupe placebo)

Une hémorragie majeure pendant le traitement est survenue chez un patient (0,1%) de chaque groupe. Une hémorragie non majeure mais cliniquement significative est survenue chez 5 patients du groupe fondaparinux (0,3 %) et chez 8 patients du groupe placebo (0,5 %).

Commentaires :

- Cette étude a été menée selon une méthodologie rigoureuse (randomisation, double-aveugle, analyse en intention de traiter).
- Un bénéfice clinique dans la population des patients de CALISTO est attendu.
- En revanche le choix du critère de principal composite est discutable car les événements qui le composent n'ont pas tous la même pertinence clinique : si celle des EP et TVP symptomatiques ne pose pas de problème, il n'est pas établi que l'extension à la jonction saphéno-fémorale soit un facteur de risque de TVP proximale ; et il n'est pas démontré que la récurrence de TVS soit un facteur prédictif de l'évolution vers un événement thromboembolique veineux profond (TVP et/ou EP). Or, le résultat observé, reposant surtout sur une réduction de la récurrence ou de l'extension de la TVS, est de nature à réduire la taille du bénéfice clinique attendu.
- De plus, les critères d'inclusion ont probablement sélectionné une population à faible risque à la fois thrombotique (étaient exclues cancer actif, chirurgie récente, TVS les plus «

⁹ Une extension de la TVS a été définie comme une extension d'au moins 2 cm et dont la tête du thrombus arrivait à 3 cm ou moins de la jonction saphéno-fémorale. La récurrence de TVS devait avoir lieu soit dans une autre veine que celle de l'événement initial (c'est-à-dire à l'inclusion) soit dans la même veine à une distance d'au moins 10 cm du thrombus de l'événement initial.

proximales »). Ceci explique le peu de complications thromboemboliques profondes à J45 dans le groupe placebo (1.3%).

Par ailleurs, aucun critère objectif ne permet d'identifier les TVS pour lesquelles une indication chirurgicale a été posée à l'inclusion et il n'y a pas d'information sur les TVS exclues de l'étude sur ce critère, ni dans quelle proportion.

- Le RCP préconise de réduire la posologie du fondaparinux de 2,5 mg/j à 1,5 mg/j chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance entre 20 et 50 ml/min) : l'étude CALISTO n'apporte aucune preuve d'une telle adaptation posologique.

Une étude observationnelle (POST) a montré l'hétérogénéité des thérapeutiques proposées dans la prise en charge des TVS isolées des membres inférieurs et des pratiques professionnelles sans que l'on puisse dire si celles-ci étaient appropriées à la situation clinique des patients. Malgré les traitements prescrits, l'incidence des TVP/EP symptomatiques à 3 mois a été de 3,3% sans que l'on connaisse la nature et la durée du traitement reçu (HBPM préventif /curatif, AVK, ou pas d'antithrombotique). Cette population était probablement plus à risque que celle de l'étude observationnelle.

Au total, l'étude CALISTO ne permet pas d'affirmer l'intérêt clinique d'un traitement de 30 à 45 jours d'ARIXTRA chez tous les patients ayant une TVS (notamment quel que soit le profil du patient et la localisation anatomique du thrombus). Compte tenu des critères de non inclusion, la transposabilité des résultats de l'étude CALISTO n'est pas assurée à une population de patients plus à risque thrombotique et/ou hémorragique. Dans l'étude clinique CALISTO les critères d'inclusion ont probablement sélectionné une population à faible risque hémorragique (étaient exclues insuffisance rénale sévère, petits poids, chirurgie récente). Ceci explique le peu de complications hémorragiques dans le groupe fondaparinux (0,1%). Les hémorragies représentent la majorité des effets indésirables rapportés avec ARIXTRA dans les indications précédentes, les cas graves touchant plus volontiers les patients âgés. et les situations de mésusage ce qui a motivé une information de l'Afssaps en 2007.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu (SMR) dans le traitement de la TVS

La TVS, généralement sans caractère habituel de gravité, peut se compliquer d'une maladie veineuse thromboembolique (TVP ou EP symptomatique), pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).

Dans la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs, sans thrombose veineuse profonde, ARIXTRA à la posologie de 2,5 mg/j vise à empêcher la survenue des complications thromboemboliques. Cette complication est cependant rare (1,5% d'événements symptomatiques dans le groupe placebo de CALISTO).

Dans l'étude CALISTO, les patients étaient à faible risque thrombotique et hémorragique et la différence observée sur les complications cliniquement pertinentes (TVP et EP symptomatiques) étant modeste, le fondaparinux a un rapport efficacité/effets indésirables modéré. De plus, l'intérêt de 45 jours de traitement (observance, bénéfice clinique attendu modéré) n'est pas solidement établi.

Il n'y a pas d'alternative médicamenteuse ayant une AMM dans cette indication. Bien qu'elle soit utilisée l'intérêt des HBPM est mal établi.

Intérêt en termes de santé publique

Le fardeau de santé publique de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est important. Celui de la thrombose veineuse superficielle (TVS) isolée est considéré comme faible en raison de sa moindre gravité [incidence limitée des complications (TVP, EP)] et du nombre plus restreint de patients concernés.

Disposer d'un traitement de la TVS par un anticoagulant dont l'efficacité sur les complications thromboemboliques soit démontrée, et apportant des garanties de sécurité d'emploi, représente un besoin thérapeutique. Toutefois, l'amélioration de la prise en charge des TVS isolées n'est pas explicitement identifiée comme un besoin de santé publique, l'indicateur retenu en annexe de la loi de santé publique pour l'objectif concerné n° 69 étant formulé en termes de réduction de mortalité.

Les résultats de l'essai CALISTO versus placebo montrent une réduction importante de la survenue de complications thromboemboliques symptomatiques mesurées sur un critère composite d'efficacité global ; cette efficacité est encore appréciable pour la survenue de TVP ou d'embolie pulmonaire, mais l'absence d'effet sur la mortalité est également relevée. L'incidence des événements hémorragiques chez les malades traités n'est pas augmentée. Ainsi il est attendu un impact modéré de la spécialité ARIXTRA 2,5 mg en termes de réduction de la morbidité liée aux complications de la TVS isolée.

La transposabilité des résultats de l'étude CALISTO en pratique réelle n'est pas assurée :

- Dans l'étude CALISTO, les patients à risque de mauvaise tolérance d'ARIXTRA 2,5 mg étaient exclus, alors que le profil des patients traités en vie réelle risque d'être plus à risque ; il existe donc une incertitude sur sa tolérance en pratique réelle ;
- La représentativité des patients de l'étude internationale traités en France (174 patients inclus en France) est incertaine, avec de possibles différences touchant au profil de patients traités, aux pratiques en France, aux traitements antérieurs ou associés de la TVS, aux délais de prise en charge, aux explorations (échographie), au recours spécialisé (vasculaire).
- La durée de traitement la plus adaptée est encore incertaine.

Un impact favorable, mais non quantifié sur l'organisation des soins pourrait être attendu en termes de réduction du recours à la chirurgie pour TVS. En revanche, le recours à une infirmière parfois nécessaire pour certains patients, pourrait alourdir les prises en charge, l'impact risquant d'être non négligeable du fait de la durée longue de traitement proposée. En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité ARIXTRA 2,5mg dans cette nouvelle indication. Cet intérêt est toutefois faible.

Le service médical rendu par ARIXTRA 2,5 mg est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu (ASMR) dans le traitement de la TVS

La Commission considère qu'ARIXTRA 2,5 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique compte tenu de l'incertitude sur le bénéfice clinique d'un traitement de 45 jours dans la population hétérogène des patients ayant une TVS isolée.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif du traitement de la thrombose veineuse superficielle aiguë symptomatique est de soulager la douleur et de prévenir l'extension profonde de la thrombose et la survenue d'une embolie pulmonaire.

Selon les recommandations de l'Afssaps de novembre 2009¹⁰, en cas de TVS (rédigées avant les résultats de l'étude CALISTO):

- La compression veineuse, de préférence par compression élastique ou inélastique (selon la clinique et les préférences du praticien) est recommandée à la phase aiguë d'une thrombose veineuse superficielle d'un membre. (Accord Professionnel)
- Les AINS ne sont pas recommandés (Grade C).
- Les anticoagulants à dose curative de la MTEV ne sont pas recommandés (Grade C), sauf pour les TVS étendues à la jonction grande saphène-veines fémorales, qui peuvent justifier un anticoagulant à dose curative. Les HBPM (Grade C) et le fondaparinux (Accord Professionnel) à dose prophylactique de la MTEV pourraient réduire le risque

¹⁰ Prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. Recommandations de bonne pratique, Afssaps, novembre 2009.

- de complications thromboemboliques. Si un de ces traitements est instauré, il est suggéré de traiter 7 à 30 jours (Accord Professionnel).
- La chirurgie n'est pas recommandée (Grade C), mais peut être discutée pour les TVS étendues à la jonction grande saphène-veines fémorales (Accord Professionnel).

Place du fondaparinux 2,5 mg/j dans la prise en charge d'une TVS

Lorsqu'un anticoagulant est envisagé pour traiter une TVS, le médicament le mieux évalué est le fondaparinux sodique 2,5 mg/j par voie SC.

Les patients adultes susceptibles de bénéficier du fondaparinux sodique doivent avoir une TVS spontanée, aiguë, symptomatique, isolée, des membres inférieurs, longue d'au moins 5 cm confirmée par un examen échographique. Le traitement doit être instauré le plus rapidement possible après le diagnostic et après exclusion d'une thrombose veineuse profonde (TVP) concomitante ou d'une thrombose veineuse superficielle à 3 cm ou moins de la jonction saphéno-fémorale. Le fondaparinux ne doit pas être administré, dans les 24 heures précédant une intervention chirurgicale. Le traitement par fondaparinux ne peut être repris qu'au moins 6 heures après l'intervention, à condition que l'hémostase soit effective. La Commission rappelle que le fondaparinux 2,5 mg/j est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère définie par une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min,; La Commission souligne que la posologie de 1,5 mg/j de fondaparinux n'a pas été évaluée dans cette situation clinique.

La Commission note qu'un traitement nécessitant une injection sous-cutanée par jour pendant 45 jours est contraignant pour le patient et que l'intérêt de cette durée de traitement n'est établi que chez les patients ayant le même profil que ceux inclus dans l'étude CALISTO et sous condition d'une bonne observance.

4.4. Population cible

Indication : traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte, sans thrombose veineuse profonde associée.

Selon l'AMM, les patients éligibles à un traitement par fondaparinux 2,5 mg doivent présenter une TVS spontanée aiguë symptomatique isolée des membres inférieurs longue d'au moins 5 cm et confirmée par un examen échographique ou d'autres méthodes objectives. Le traitement doit être instauré le plus rapidement possible après le diagnostic et après exclusion d'une thrombose veineuse profonde (TVP) concomitante ou d'une thrombose veineuse superficielle située à 3 cm ou moins de la jonction saphéno-fémorale.

Incidence des TVS symptomatiques confirmées par écho-doppler

L'incidence des TVS est mal connue en France. Selon Wichers et al.¹¹, l'incidence des TVS serait supérieure à celle des TVP.

Cependant dans l'étude observationnelle OPTIMEV menée dans 333 consultations de médecine vasculaire entre novembre 2004 et janvier 2006¹², sur 8 256 patients inclus avec une suspicion d'évènement thromboembolique, 1 848 patients ont eu une TVP des membres inférieurs et 788 une TVS confirmée par écho-doppler. Dans cette étude, il y a donc eu 2,3 fois plus de TVP que de TVS confirmées par écho-doppler. Cette étude ne précisait pas la taille (+/- de 5 cm) des TVS.

Dans l'étude EPI-GETBO¹³, le taux d'incidence annuel des TVP dans la population générale a été estimé à 1,24 pour 1 000 (intervalle de confiance 95 % : 1,12 à 1,36) ce qui représente entre 73 000 et 88 000 personnes par an en France¹⁴.

¹¹ Wichers IM. Treatment of superficial vein thrombosis to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Haematologica*. 2005;90:672-7

¹² Galanaud JP. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2011;105:1.

¹³ Oger E. Incidence of venous thromboembolism : a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000 ; 83 : 657-60.

¹⁴ Estimation de la population totale française au 1 janvier 2011 : 65 026 885 (www.insee.fr)

En l'absence de données épidémiologiques fiables permettant d'évaluer avec précision l'incidence des TVS, on estime le nombre de patients avec une TVS symptomatique confirmée par écho-doppler à au moins 30 000 par an (incidence des TVP / 2,3) et le nombre total de patients avec une TVS symptomatique à environ 88 000 par an (base de calcul proposée par le laboratoire dans l'hypothèse d'une incidence des TVS au moins égale à celle des TVP).

Les données ne permettent pas d'estimer la part des TVS étendues (au moins 5 cm).

Il convient également de soustraire de la population cible d'ARIXTRA :

- Le pourcentage de patients présentant une TVP concomitante
La fréquence des patients avec une TVS présentant une TVP/embolie pulmonaire (EP) concomitante a été estimée à 24,9 % dans l'étude POST¹⁵ et 28,8 % dans l'étude OPTIMEV¹²

- Le pourcentage de patients présentant une TVS isolée dont la tête du thrombus se situe à moins de 3 cm de la crosse saphéno-fémorale :

Dans l'étude POST, le pourcentage de patients présentant une TVS isolée dont la tête du thrombus se situait à moins de 3 cm de la crosse saphéno-fémorale a été estimé à 8,4 %.

- Le pourcentage de patients avec une insuffisance rénale modérée ou sévère (Cl créatinine $\leq$ 50 mL/min)

Dans l'étude CALISTO, 4,4 % des patients inclus avaient une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min.

Les données épidémiologiques sur l'incidence des TVS sont actuellement insuffisantes pour pouvoir estimer avec précision la population cible d'ARIXTRA 2,5 mg dans le traitement de la TVS des membres inférieurs symptomatique confirmée par écho-doppler. Sur la base des données dont nous disposons, elle serait comprise entre 20 000 et 60 000 patients par an. La Commission n'est pas en mesure d'identifier les patients susceptibles de tirer un bénéfice de 45 jours de traitement.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/2 et B/7) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (B/10) dans le « traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans thrombose veineuse profonde associée » et à la posologie de l'AMM.

La Commission conditionne cet avis favorable à la réalisation d'une étude post-inscription.

La Commission de la Transparence demande la mise en place d'un suivi de cohorte des patients traités en France pour thrombose veineuse superficielle (TVS) en médecine libérale (médecine générale ou médecine vasculaire) permettant de connaître :

- les caractéristiques des patients traités pour TVS et notamment celles des patients traités par ARIXTRA 2,5mg. Une comparaison du profil des patients selon le traitement reçu sera ainsi possible,
- les traitements prescrits (dont ARIXTRA) et leurs conditions réelles d'utilisation
- l'impact sur la morbidité (notamment en termes de survenue des ETV et d'hémorragies majeures) de ces stratégies thérapeutiques (notamment du traitement par ARIXTRA). Une analyse comparative de cet impact selon les stratégies de prise en charge observées de la TVS sera réalisée.
- ainsi que l'impact sur l'organisation des soins, globalement et selon les stratégies de traitement de la TVS.

¹⁵ Decousus H. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. Ann Intern Med, 2010; 152: 218-24

A ces fins, devront être recueillies et analysées :

- les caractéristiques des patients traités : âge, sexe, poids/IMC, indication du traitement, caractéristiques de la TVS cliniques et échographiques (taille, localisation), réalisation d'une échographie (résultats, date), ancienneté de la TVS, comorbidités (y compris existence de varices, TVP, EP, insuffisance rénale.), autre facteur de risque d'événements cliniques thrombo-emboliques veineux [ETV] (contraceptif, THS, immobilité...), ATCD médicaux (y compris d'ETV) ou chirurgicaux, traitements antérieurs*,
- les conditions réelles d'utilisation d'ARIXTRA : posologie, durée du traitement, respect du schéma d'administration, traitements associés**, modifications éventuelles de traitement (spécialité, date)etc,
- les caractéristiques des médecins (spécialité du prescripteur, notion de diagnostic porté préalablement par un MG adressant le patient au spécialiste vasculaire pour confirmation du diagnostic),
- la fréquence de survenue des ETV [récidive de TVS, extension de TVS, TVP, EP..., avec précision sur une confirmation échographique ou non de ces événements.
- la mortalité en cours de suivi,
- la fréquence et le motif des arrêts de traitement,
- la fréquence du recours aux soins : des hospitalisations, du recours à la chirurgie ou à la sclérothérapie,
- la tolérance notamment en termes de saignements majeurs,
- l'impact sur l'organisation des soins (recours aux soins, niveau de prescription de surveillance plaquettaire, niveau de recours aux actes et déplacements infirmiers, etc.).

*** médicaux** (nom de spécialité, posologie, date) y compris AINS, anticoagulant, antiagrégant plaquettaire **ou autre** (type, date) : notamment contention élastique, sclérothérapie, chirurgie (stripping, ligature, thrombectomie...)

**** médicaux** (nom de spécialité, posologie, date) y compris AINS, Anticoagulant..., **ou autre** (type, date), notamment contention élastique,

La durée de l'étude, d'au moins trois mois, devra être justifiée par un comité scientifique indépendant. Par ailleurs, il importe de s'assurer que l'effectif des patients sous ARIXTRA soit suffisant [durée du recueil des données adaptée].

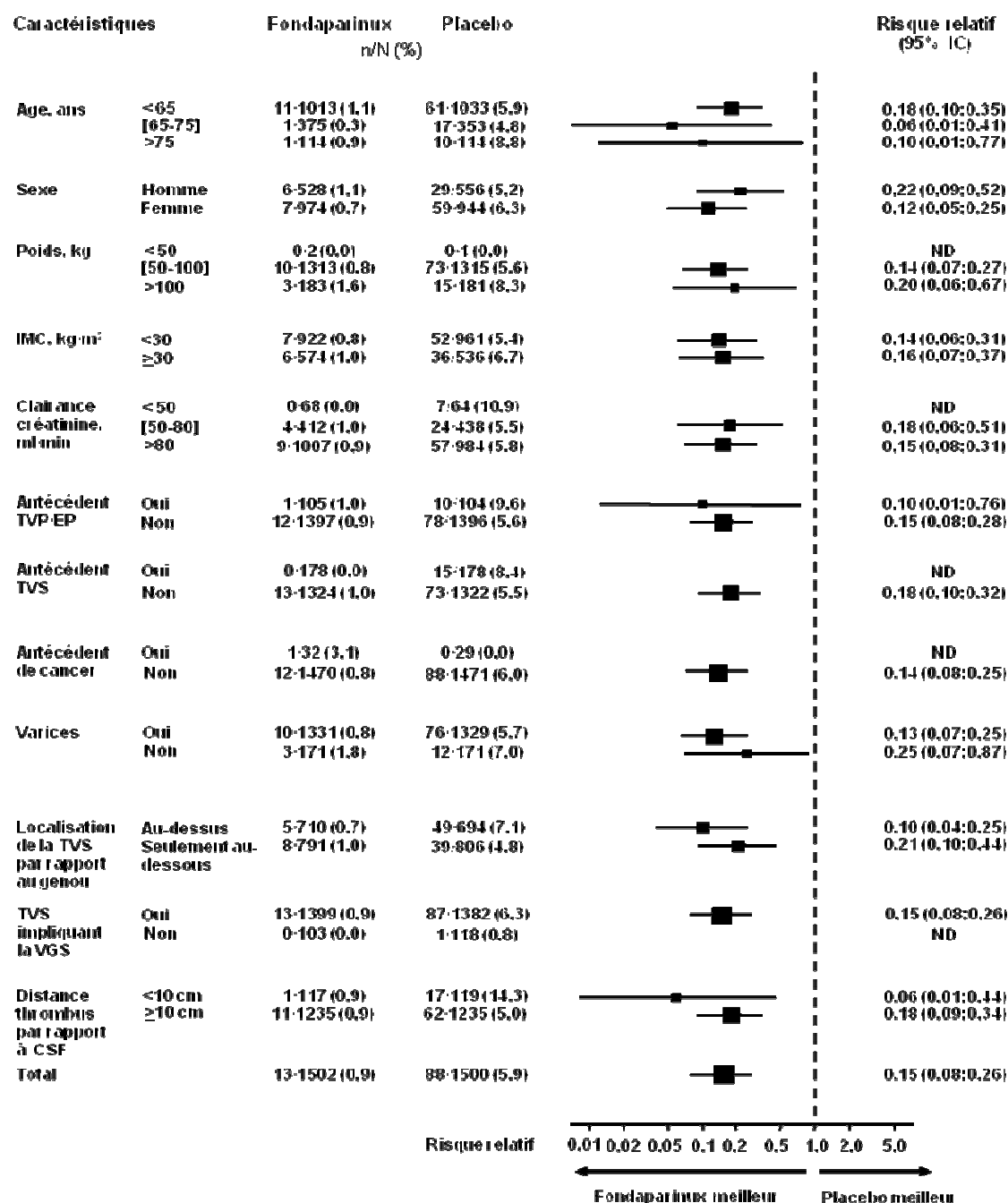
Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La Commission souhaite disposer des résultats de cette étude au plus tard dans 2 ans et annonce qu'elle procédera à une réévaluation du service médical rendu d'ARIXTRA 2,5 mg dans cette indication à l'issue de cette échéance.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription de l'A.M.M.

Taux de remboursement : 35%.

ANNEXE 1 - Résultats d'efficacité à J47 par sous groupe dans l'étude CALISTO



ND : non fait