

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 1,5 mg/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie

B/2 (CIP : 34009 363 500 6 9)

B/7 (CIP : 34009 363 501 2 0)

B/10 (CIP : 34009 564 989 2 5)

Laboratoire GlaxoSmithKline

DCI	fondaparinux sodique
Code ATC (année)	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 la demande de la Commission (en application de l'article R 163-21 du Code de la Sécurité Sociale) suite aux questions posées par l'Afssaps en date du 28 décembre 2011
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« - 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 la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte, sans thrombose veineuse profonde associée »

SMR	Maintien du SMR insuffisant
ASMR	Sans objet.
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet
Recommandations	Maintien de l'avis défavorable au remboursement

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 24 octobre 2003
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.

Classification ATC	2012	
	B	Sang et organes hématopoïétiques
	B01	Antithrombotiques
	B01A	Antithrombotiques
	B01AX	Autres médicaments antithrombotiques
	B01AX05	Fondaparinux

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 (âgés, 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 d'ARIXTRA, 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.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « - 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. »

NB. Le dosage à 1,5 mg n'a pas l'AMM dans les syndromes coronaires aigus (SCA ST – et ST +).

04 POSOLOGIE DU FONDAPARINUX EN CAS D'INSUFFISANCE RENALE

Pour la prévention des ETV (événements thromboemboliques veineux) :

« Chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min, le fondaparinux ne doit pas être utilisé (contre-indication).

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min, la posologie de fondaparinux devra être réduite à 1,5 mg une fois par jour.

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

Selon les mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP, « l'élimination du fondaparinux est essentiellement rénale. Les patients dont la clairance de la créatinine < 50 ml/min présentent un risque hémorragique accru ainsi qu'un risque accru d'événements thromboemboliques veineux et seront traités avec précaution. Chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, les données cliniques disponibles sont limitées. »

Selon les propriétés pharmacocinétiques du RCP, « comparée aux patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 ml/min), la clairance plasmatique est 1,2 à 1,4 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine entre 50 et 80 ml/min), et en moyenne 2 fois inférieure chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min). En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance plasmatique est environ 5 fois plus faible qu'en cas de fonction rénale normale. La demi-vie terminale d'élimination est respectivement de 29 h et de 72 h chez les patients insuffisants rénaux modérés et sévères. »

Traitement de la thrombose veineuse superficielle :

« Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min (contre-indication).

La posologie doit être diminuée à 1,5 mg une fois par jour chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min (cf. Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacocinétique). Aucune diminution de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 ml/min).

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'une posologie de 1,5 mg n'ont pas été étudiées. »

NB. ARIXTRA 2,5 mg est aussi indiqué dans le traitement des syndromes coronaires (angor instable/IDM ST-/IDM ST+). Il ne doit pas être administré chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min (contre-indication). Aucune réduction de la posologie n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 20 ml/min.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les objectifs de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse est :

- d'éviter les deux complications que sont l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique,
- de réduire la mortalité associée à la survenue d'une embolie pulmonaire.

Elle est réalisée habituellement jusqu'à déambulation active du patient.

Chez l'adulte, après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur pour pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou, après chirurgie pour fracture de hanche, le risque thromboembolique est élevé et nécessite la prescription systématique de mesures prophylactiques. Il en est de même chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques et alités pour une affection médicale aiguë ou après chirurgie abdominale. Les

patients les plus à risque sont notamment ceux ayant des antécédents de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV). La thromboprophylaxie peut faire appel à des médicaments et/ou à des moyens mécaniques (notamment en cas de contre-indication aux médicaments).

La survenue d'une hémorragie grave, pouvant être fatale, est le principal risque associé à la prise des médicaments anticoagulants. Les facteurs accroissant le risque hémorragique sont un âge avancé, un faible poids corporel et un surdosage par accumulation suite à un défaut d'élimination de l'anticoagulant (en particulier en cas d'insuffisance rénale).

Dans le cas du fondaparinux (ARIXTRA), son élimination se fait principalement par voie rénale et sous forme inchangée, un risque de surdosage est donc probable en cas d'insuffisance rénale. ARIXTRA 1,5 mg/j a l'AMM chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance comprise entre 20 et 50 mL/min). Il existe des alternatives. En cas d'insuffisance rénale modérée, les alternatives sont : HNF, HBPM, ELIQUIS et avec prudence XARELTO. En cas d'insuffisance rénale sévère, on peut utiliser une HNF, avec prudence XARELTO et ELIQUIS, ou recourir à des moyens mécaniques.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

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

Thromboprophylaxie initiale

Des inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa* : Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et une héparine non fractionnée (HNF), par voie SC :

Spécialités	DCI	SMR (date de l'avis)
FRAGMINE	Daltéparine sodique	Important (19/12/07)
FRAXIPARINE	Nadroparine calcique	Important (18/10/06)
INNOHEP	Tinzaparine sodique	Important (16/12/09)
LOVENOX	Enoxaparine sodique	Important (02/12/09)
CALCIPARINE	Héparine calcique	Important (23/01/08)

* : cf. tableau 1 ci-dessous des recommandations d'utilisation - en fonction de la clairance de créatinine – de ces différents anticoagulants injectables.

Tableau 1 : Comparaison des recommandations d'utilisation - en fonction de la clairance de créatinine – des différents anticoagulants injectables.

Clairance de la créatinine (mL/min)	< 20	≥ 20 Cl et < 30	≥ 30 et < 50 (insuffisance rénale modérée)	≥ 50 et < 80 (insuffisance rénale légère)
HNF	Indiquée	Indiquée	Indiquée (HNF, HBPM)	Indiquée (HNF, HBPM)
HBPM	Contre-indication relative dans les indications préventives des HBPM			
REVASC, ORGARAN ¹	Contre-indication			
ARIXTRA 1,5 mg	Contre-indiqué	Dosage à 1,5 mg indiqué en remplacement du dosage à 2,5 mg		Indiqué (dosage à 2,5 mg)
XARELTO 10 mg	Non	Indiqué		Indiqué

¹ ORGARAN est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, sauf si le patient présente une TIH et qui n'existe aucune alternative thérapeutique.

	recommandé si Cl. < 15	Données cliniques limitées Utiliser avec prudence		
PRADAXA	Contre-indiqué	Contre-indiqué	Indiqué mais peu de données cliniques utiliser avec prudence à dose réduite (dosage à 75 mg)	Indiqué (dosage à 110 mg)
ELIQUIS	Non recommandé si Cl. < 15	Indiqué Données cliniques limitées Utiliser avec prudence	Indiqué	Indiqué

Trois anticoagulants disposent, par voie orale, de l'indication « thromboprophylaxie initiale en chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs » après chirurgie pour mise en place d'une prothèse totale de hanche ou de prothèse totale du genou. Ce sont :

- Deux inhibiteurs directs du facteur Xa :

Spécialités	DCI	SMR (avis)
ELIQUIS	Apixaban	Important [CT 11097 - 18/01/12]
XARELTO	Rivaroxaban	Important [CT 6017 - 21/01/09]

- Un inhibiteur direct de la thrombine :

Spécialités	DCI	SMR (avis)
PRADAXA	Dabigatran	Important [CT 5528 - 16/07/08]

Thromboprophylaxie prolongée

- Parmi les HBPM, l'intérêt d'un traitement prophylactique prolongé durant 4 à 5 semaines après l'intervention en chirurgie orthopédique de hanche a été établi pour l'énoxaparine (LOVENOX) et pour la daltéparine (FRAGMINE) jusqu'à 35 jours. Pour les autres HBPM, la durée de traitement préconisée est de 10 jours dans la majorité des cas, un relais par un antivitamine K (AVK) devant être ensuite envisagé.
- XARELTO (rivaroxaban), ELIQUIS (apixaban) et PRADAXA (dabigatran etexilate) sont également indiqués.

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

- FRAGMINE, FRAXIPARINE, INNOHEP et LOVENOX.
- CALCIPARINE

Prévention des événements thromboemboliques veineux chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë

- FRAGMINE, FRAXIPARINE et LOVENOX.

- CALCIPARINE

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

Aucun autre médicament n'a une AMM dans cette indication.

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). Lorsque la clairance de la créatinine est > 30 ml/min, les HBPM (Grade C) à dose prophylactique de la MTEV pourraient prévenir le risque de complications thromboemboliques.

D'autres médicaments peuvent être utilisés dans ces différentes situations cliniques. Il s'agit de médicaments de seconde intention :

- les antivitamines K (en relais d'une HBPM/HNF) : COUMADINE (warfarine), PREVISCAN (fluindione), SINTROM et MINI-SINTROM (acénocoumarol).
- ORGARAN (danaparoïde sodique) : ce médicament est indiqué d'une part pour la thromboprophylaxie en chirurgie oncologique et orthopédique, et d'autre part chez les patients nécessitant un traitement préventif antithrombotique par voie parentérale et atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë sans complications thromboemboliques ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II.
- ARGANOVA (argatroban) est indiqué pour l'anticoagulation chez les adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II, nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale.

06.2 Autres technologies de santé

Le principe des méthodes mécaniques est de s'opposer à la stase veineuse en suppléant la fonction "pompe" du mollet et de la voûte plantaire pour accélérer le flux sanguin dans les membres inférieurs. Les moyens mécaniques actuellement disponibles sont : la contention élastique (bas, chaussettes ou bandes de contention), la compression pneumatique intermittente (CPI) et la compression plantaire (CP). En l'absence de comparaison directe de niveau 1 avec les autres moyens prophylactiques, les moyens mécaniques ne sont pas recommandés seuls en première intention (grade A). Les moyens mécaniques sont proposés, dans la mesure du possible, en association avec les traitements antithrombotiques car la somme de leurs différents effets est bénéfique. Lorsque les anticoagulants sont contre-indiqués ou que la balance bénéfice/risque est défavorable à l'introduction des antithrombotiques, notamment en raison d'un risque hémorragique particulier, la prévention mécanique a un intérêt certain [SFAR, 2005 et 2011].

Conclusion : Il existe plusieurs comparateurs pouvant être prescrits en cas d'insuffisance rénale :

- modéré : HNF, HBPM, ELIQUIS et avec prudence XARELTO.
- sévère : HNF et avec prudence XARELTO et ELIQUIS.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Un rappel des conclusions de l'analyse des données, déjà évaluées, est fait en annexe de cet avis.

Première évaluation : inscription, ARIXTRA est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale

Date de l'avis (inscription SS + Coll)	16 juin 2004
Indications	- Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou. - Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer. - Prévention des événements thromboemboliques veineux chez le patient, jugé 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 inflammatoires aiguës.
SMR (libellé)	Compte tenu de l'absence d'évaluation clinique du dosage à 1,5 mg de fondaparinux 1,5 mg, le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être évalué. Le niveau de service médical rendu par la spécialité ARIXTRA 1,5 mg/0,3 ml, solution injectable est insuffisant.
Recommandations de la Commission	Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.
Demande d'étude	Une évaluation clinique de ce dosage « en situation réelle », et non sur la base d'un modèle pharmacocinétique, est nécessaire.

Seconde évaluation : réévaluation, suite à la levée de la contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère si la clairance de la créatinine est supérieure à 20 ml/min sous réserve d'utiliser un nouveau dosage de fondaparinux à 1,5 mg, une réévaluation du SMR et de l'ASMR en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur a été faite.

Date de l'avis (inscription SS + Coll)	5 décembre 2007
Indications	- Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou. - Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer. - Prévention des événements thromboemboliques veineux chez le patient, jugé 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 inflammatoires aiguës.
SMR (libellé)	Le service médical rendu par ARIXTRA 1,5 mg doit-être considéré comme insuffisant en l'absence de données cliniques suffisantes ayant évalué son efficacité thromboprophylactique chez les patients ayant une insuffisance rénale.
Recommandations de la Commission	Avis défavorable à l'inscription de la spécialité ARIXTRA 1,5 mg/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées aux Collectivités et divers services publics dans les indications et les posologies de l'A.M.M. compte tenu de l'insuffisance des données cliniques d'efficacité pour justifier l'utilisation du fondaparinux à 1,5 mg chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Troisième évaluation : réévaluation suite à la présentation de nouvelles données cliniques.

Date de l'avis (inscription SS + Coll)	10 mars 2010
Indications	- Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou. - Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer. - Prévention des événements thromboemboliques veineux chez le patient, jugé 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 inflammatoires aiguës.
SMR (libellé)	Le rapport efficacité/tolérance du fondaparinux à la posologie de 1,5 mg/j est insuffisamment évalué. Lorsqu'une thromboprophylaxie est prescrite chez des patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min, la prescription d'une HNF (CALCIPARINE) peut-être envisagée ainsi que celle d'une HBMP si la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min (cf. RCP des HBPM), ainsi que celle, par voie orale, du dabigatran étexilate (PRADAXA) et du rivaroxaban (XARELTO) (après pose d'une prothèse totale de hanche ou du genou). Le service médical rendu par ARIXTRA 1,5 mg doit-être considéré comme insuffisant en l'absence de données cliniques suffisantes.
Recommandations de la Commission	Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités de la spécialité ARIXTRA 1,5 mg/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie.

08 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Thromboprophylaxie après chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs (après PTH et PTG ou fracture de hanche)

Il n'y a pas de nouvelle donnée clinique depuis le précédent avis dans cette indication.

NB. L'étude FONDACAST (FONDaparinux in patients with a plaster CAST), conduite entre le 30 décembre 2008 et le 4 juillet 2011, a été faite dans un contexte de traumatologie orthopédique non chirurgicale, hors AMM.

Dans cette étude de supériorité multicentrique, randomisée, ouverte, l'efficacité et les effets indésirables d'ARIXTRA 2,5 mg x1/j par voie SC (1,5 mgx1/j en cas de clairance de la créatinine entre 20 et 50 ml/min) ont été comparé à ceux de la nadroparine (HBPM) 2850 UI anti-Xa/0,3 ml x1/j par voie SC. Ont été inclus 1 349 patients adultes nécessitant une immobilisation rigide ou semi-rigide, pour une durée prévisionnelle d'au moins 21 jours et d'au plus 45 jours, en raison d'un traumatisme isolé du membre inférieur se situant au dessous du genou et ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale. Les résultats de cette étude ne sont pas présentés dans cet avis dans la mesure où le recours au fondaparinux dans cette situation clinique est hors AMM.

Les seules données nouvelles résident dans une nouvelle étude de modélisation pharmacocinétique dont les résultats ont été publiés en 2010². Cette modélisation suggère que l'administration de 2,5 mg de fondaparinux entraîne une accumulation de ce médicament non seulement en cas d'altération de la fonction rénale mais aussi en cas de petit poids. Ce risque existerait aussi chez les patients âgés dont le fonctionnement rénal et le poids déclinent. Le poids, la clairance de la créatinine (et l'âge) influenceraient donc la pharmacocinétique du fondaparinux. Selon les auteurs de ce travail de modélisation, la relation entre le niveau d'accumulation du fondaparinux et la survenue des saignements reste à confirmer et il n'est toujours pas établi qu'une moindre exposition réduise le risque de saignements tout en garantissant le maintien de l'efficacité du médicament.

Thromboprophylaxie en chirurgie abdominale chez l'adulte considéré comme étant à haut risque de complications thromboemboliques en particulier en cas de chirurgie abdominale pour cancer

Thromboprophylaxie chez l'adulte alité pour une affection médicale aiguë et considéré comme étant à haut risque de complications thromboemboliques

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

Il n'y a pas de nouvelle donnée clinique dans ces indications.

² Xavier Delavenne, Paul Zufferey, Denis Baylot, Philippe Nguyen, Jeanne-Yvonne Borg, Michaela Fontenay, Beatrice Deygas, Patrick Mismetti, Silvy Laporte for the GETHCAM study group and POP-A-RIX investigators*Population pharmacokinetics of fondaparinux administered at prophylactic doses after major orthopaedic surgery in everyday practice. Thromb Haemost 2010; 104: 252–260.

08.2 Effets indésirables

ARIXTRA 1,5 mg n'est pas commercialisé en France. Le laboratoire précise que les données de tolérance disponibles ne sont pas spécifiquement rattachées à un dosage en particulier.

ARIXTRA 1,5 mg ne dispose pas d'AMM aux USA mais est disponible au Japon. Les données internationales de pharmacovigilance (PSUR couvrant la période du 7 décembre 2001 au 6 décembre 2011) concernent globalement l'ensemble des dosages d'ARIXTRA (1,5 mg - 2,5 mg - 5 mg - 7,5 mg - 10 mg). Ces données ne permettent pas d'apprécier la différence en termes de survenue d'événements hémorragiques entre les dosages 1,5 et 2,5 mg.

Au Japon, des hémorragies ont été rapportées avec fondaparinux 1,5 mg mais les données d'exposition ne sont pas disponibles, ce qui ne permet pas de conclure à l'intérêt du dosage à 1,5 mg sur la réduction du risque hémorragique chez les patients les plus à risque.

08.3 Résumé & discussion

Depuis le dernier avis de la Commission, il n'y a pas aucune donnée clinique nouvelle pour le dosage à 1,5 mg : d'efficacité, de tolérance, d'utilisation.

Pour rappel, l'octroi de l'AMM pour le dosage à 1,5 mg en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère en chirurgie orthopédique du membre inférieur reposait essentiellement sur un modèle de pharmacocinétique³. Selon les résultats d'un nouveau modèle, il semblerait que le risque d'accumulation avec le dosage à 2,5 mg (donc de surdosage) soit accru non seulement en cas d'insuffisance rénale mais aussi chez les sujets de moins de 50 kg (et indirectement chez les sujets âgés). La relation entre le niveau d'accumulation du fondaparinux et la survenue de saignements doit être confirmée avant que ne soit préconisé un éventuel ajustement posologique. D'autant qu'il n'est toujours pas établi qu'une moindre exposition réduise le risque de saignements tout en garantissant le maintien de l'efficacité du médicament.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'objectif de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse est d'éviter les deux complications que sont l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique tout en contrôlant la survenue d'hémorragies. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, les médicaments suivants peuvent être prescrits : HNF (CALCIPARINE), HBPM, et, dans la chirurgie programmée de la hanche ou du genou, apixaban (ELIQUIS), et, avec prudence, dabigatran etexilate (PRADAXA) et rivaroxaban (XARELTO).

Les recommandations⁴ françaises de la SFAR de 2005 ont été mises à jour en 2011, celles nord-américaine de l'American College of Chest Physician (ACCP) de 2008 en 2012. On dispose aussi de recommandations pour la thromboprophylaxie en médecine (hors chirurgie) de l'Afssaps (France, 2009).

La place du dosage à 1,5 mg de fondaparinux n'est précisée dans aucune de ces recommandations.

³ Alexander G.G. Turpie et al. Pharmacokinetic and clinical data supporting the use of fondaparinux 1.5mg once daily in the prevention of venous thromboembolism in renally impaired patients. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2009, 20:114–121.

⁴ Cf. annexe en fin de cet avis.

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

010.1 Réévaluation du Service Médical Rendu

► La maladie thromboembolique veineuse est une des principales cause de décès de cause cardiovasculaire (avec l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux) : il s'agit d'une pathologie grave pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).

Les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure pour mise en place programmée d'une prothèse totale de hanche ou du genou, ceux ayant eu une fracture de hanche, ainsi que les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques en chirurgie abdominale ou alités pour une affection médical aiguë représentent une population à risque thromboembolique élevé relevant d'une thromboprophylaxie.

► Dans ces situations cliniques, ARIXTRA 1,5 mg (fondaparinux sodique) serait un traitement en prévention primaire des événements thromboemboliques veineux.

► Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est important. Disposer de traitements efficaces et bien tolérés sur le plan hémorragique en prévention de la MTEV chez les patients à risque hémorragique accru, tels que les patients insuffisants rénaux ou âgés d'au moins 75 ans ou de petit poids, constitue un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles sur la spécialité ARIXTRA 1,5 mg, on ne dispose d'aucune information clinique permettant d'évaluer l'impact de cette spécialité en termes de morbi-mortalité [sur l'efficacité antithrombotique et sur la réduction du risque hémorragique] chez ces patients à risque et dans les indications concernées par ce dosage. Ainsi, la spécialité ARIXTRA 1,5 mg n'est pas en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin identifié.

En conséquence, la spécialité ARIXTRA 1,5 mg ne présente pas d'intérêt de santé publique dans ces indications.

► Il existe des alternatives non médicamenteuses et médicamenteuses chez les patients à risque hémorragique accru. En cas d'insuffisance rénale modérée, on peut utiliser avec prudence les médicaments suivants :

- par voie orale (dabigatran etexilate (PRADAXA) ; rivaroxaban (XARELTO) ; apixaban (ELIQUIS) et les antivitamines K),
- par voie injectable (notamment les HBPM et CALCIPARINE).

En cas d'insuffisance rénale sévère, on peut utiliser CALCIPARINE et avec prudence XARELTO et ELIQUIS.

► La place d'ARIXTRA 1,5 mg dans la stratégie thérapeutique relevant des indications de l'AMM en cas d'insuffisance rénale est non démontrée et, chez les sujets de faible poids corporel ou de plus de 75 ans, non évaluée.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ARIXTRA 1,5 mg reste insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

ANNEXES

ANNEXE I - Rappel des résultats disponibles lors des évaluations précédentes :

Première évaluation :

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

Seconde évaluation

De nouvelles données de pharmacovigilance obtenues dans le cadre d'une utilisation en pratique courante sont disponibles pour le dosage à 2,5 mg de fondaparinux (ARIXTRA). Ces données ont montré que le profil de tolérance hémorragique du fondaparinux chez les patients âgés et/ou insuffisants rénaux, et notamment lors d'un non respect des modalités d'utilisation justifiait la mise en place d'un plan de gestion de risque national pour surveiller le risque hémorragique.

La place du fondaparinux (ARIXTRA 1,5 mg et 2,5 mg) chez les patients ayant une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min n'est pas établie. La Commission rappelle que la prise en charge de ces patients relève de la prescription d'une HNF, notamment en cas d'insuffisance rénale très sévère. Lorsque la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min, la prescription d'une HBPM est envisageable conformément aux RCP de spécialités. La Commission note que l'appréciation du degré d'insuffisance rénale selon la formule de Cockcroft chez les patients âgés est problématique (avis d'experts) et que le choix d'une HBPM plutôt qu'une autre est mal documenté. Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée avec une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min, un dosage faible de fondaparinux (ARIXTRA 1,5 mg) est proposé par le laboratoire GlaxoSmithKline en remplacement du dosage à 2,5 mg. Mais son évaluation ne repose que sur des études de pharmacocinétique (modélisation) et sur quatre études de recherche de dose toutes réalisées dans le cadre de la chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, à risque thrombogène. L'évaluation de l'efficacité clinique du fondaparinux 1,5 mg est donc très limitée, tout particulièrement lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (Cf. RCP) et dans les autres situations cliniques où ARIXTRA 2,5 mg peut-être prescrit. Ce dosage d'ARIXTRA est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de moins de 20 ml/min).

Les patients relevant d'une thromboprophylaxie et ayant une insuffisance rénale peuvent être traités par une HNF, voir par une HBPM (Cf. RCP). On ne dispose pas de données suffisantes permettant de situer la place et l'intérêt clinique d'ARIXTRA 1,5 mg par rapport à ces alternatives. (Avis du 5 décembre 2007).

Troisième évaluation

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée définie par une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min, il existe un surrisque hémorragique pouvant entraîner le décès avec 2,5 mg/j de fondaparinux. Un dosage à 1,5 mg est proposé pour la prise en charge de ces patients. Son évaluation clinique reposait initialement sur des études de pharmacocinétique (modélisation) et sur quatre études de recherche de dose toutes réalisées dans le cadre de la chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, à risque thrombogène. Le laboratoire a présenté, dans le cadre de la thromboprophylaxie après chirurgie orthopédique du membre inférieur, les résultats d'une étude non comparative de suivi de cohorte (étude observationnelle) ayant pour objectif d'évaluer le risque d'hémorragie majeure (critère principal de jugement) et l'efficacité antithrombotique en termes d'ETEV symptomatiques (critère secondaire) chez des patients adultes recevant par voie SC 1,5 mg/j de fondaparinux et ayant une insuffisance rénale modérée. Le risque de survenue d'une hémorragie majeure a été plus élevé que celui attendu : 4,5% au lieu de 2,6% entre J0 et J10 ; la borne supérieure de son intervalle de confiance à 95% a été supérieure à celle de 4,2%. Toutes les hémorragies majeures sont survenues après la 6^{ème}

heure. On ne dispose pas de donnée clinique dans les deux autres indications d'ARIXTRA 1,5 mg (Prévention en chirurgie abdominale et affection médicale).

Des comparaisons historiques ont été réalisées. Elles suggèrent que le taux d'ETEV symptomatiques observés dans la population de l'étude PROPICE sous fondaparinux 1,5 mg serait du même ordre de grandeur que celui observé avec le fondaparinux 2,5 mg/j et les autres antithrombotiques dans les études de phase III et que le risque hémorragique sous 1,5 mg/j de fondaparinux en cas d'insuffisance rénale modérée ne serait pas supérieur à celui attendu sous 2,5 mg/j en l'absence d'insuffisance rénale. Par contre, les deux posologies semblent exposer les patients insuffisants rénaux à un risque hémorragique assez similaire. Ces comparaisons indirectes n'ont qu'un caractère exploratoire car ouvertes aux biais de sélection et de confusion. Les données présentées ne permettent pas de quantifier précisément les performances du fondaparinux à cette posologie chez ces patients. Or, il existe des alternatives.

ANNEXE II - Résumé tabulé de plusieurs recommandations de bonne pratique clinique en thromboprophylaxie

Tableau 1. Recommandations de la SFAR (2011) sur la place des moyens prophylactiques de la MTEV après chirurgie orthopédique majeure de PTH ou PTG

Extraits des recommandations	Grade
Les HBPM à dose prophylactique élevée, le fondaparinux , le dabigatran , le rivaroxaban et l' apixaban constituent cinq moyens prophylactiques de première intention.	1+
Les HBPM à dose prophylactique élevée représentent le traitement de référence.	1+
Le fondaparinux , anti-Xa indirect, à la dose sous-cutanée de 2,5 mg/j est supérieur aux HBPM en termes d'efficacité sur les ETEV majeurs. Cependant, il existe une incidence plus élevée d'hémorragies majeures sous fondaparinux par rapport aux HBPM , suggérant de ne pas utiliser le fondaparinux à cette dose chez les patients à risque hémorragique accru.	2-
Le dabigatran , anti-IIa direct oral, à la dose de 220 mg/j ou 150 mg/j est non inférieur aux HBPM en termes d'efficacité sur les ETEV majeurs. L'incidence des hémorragies majeures apparaît plus faible avec la dose de 150 mg/j sans que ce soit significatif. Pour les patients âgés de plus de 75 ans et les patients insuffisants rénaux modérés, la dose de 150 mg/j est suggérée.	2+
En cas de risque thromboembolique surajouté (risque lié au patient, en dehors de l'âge élevé), nous suggérons de ne pas utiliser le dabigatran à la dose de 150 mg/j.	2-
Le rivaroxaban , anti-Xa direct oral, à la dose de 10 mg/j est supérieur aux HBPM en termes d'efficacité sur les ETEV majeurs et symptomatiques avec une tendance à l'augmentation du risque hémorragique. En cas de risque thromboembolique surajouté (risque lié au patient), nous suggérons d'utiliser le rivaroxaban .	2+
En cas de risque hémorragique élevé (risque lié au patient), nous suggérons de ne pas utiliser le rivaroxaban .	2-
L' apixaban , anti-Xa direct oral, à la posologie de 5 mg/jour (2,5 mg x2/j) est supérieur aux HBPM sur les ETEV majeurs, sans réduction des événements symptomatiques. L'incidence des hémorragies n'est pas différente de celle observée avec les HBPM . En conséquence, en cas de risque thromboembolique surajouté (risque lié au patient), nous suggérons d'utiliser l' apixaban .	2+

Tableau 2. Recommandations de la SFAR (2011) concernant les moments d'initiation et les durées de traitement pour les différents traitements anticoagulants disponibles pour la prévention de la MTEV après chirurgie de PTH ou PTG

Extraits des recommandations	Grade
Compte tenu du recours fréquent à des techniques d'anesthésie locorégionale, l'administration préopératoire devrait être évitée. Un début de prophylaxie postopératoire avec les HBPM est préférable.	2+
Une prophylaxie prolongée par HBPM , fondaparinux , dabigatran , rivaroxaban ou apixaban jusqu'au 35 ^{ème} jour postopératoire réduit le risque d'ETEVI majeur après PTH sans augmentation du risque hémorragique majeur. Il est recommandé de prescrire une thromboprophylaxie médicamenteuse jusqu'au 35 ^{ème} jour postopératoire après PTH	1+
Une prophylaxie par HBPM , fondaparinux , dabigatran , rivaroxaban ou apixaban jusqu'au 14 ^{ème} jour postopératoire après PTG est recommandée.	1+
Il est donc suggéré de prescrire une thromboprophylaxie médicamenteuse jusqu'au 35 ^{ème} jour postopératoire après PTG.	2+

Tableau 3. Recommandations de la SFAR (2011) concernant l'utilisation des différents traitements disponibles pour la prévention de la MTEV après chirurgie de FH

Extraits des recommandations	Grade
Les HBPM et le fondaparinux représentent deux moyens prophylactiques de première intention. Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban n'ont pas d'indication dans la FH.	1+
Le fondaparinux , à la dose de 2,5 mg/j est plus efficace que les HBPM sur le risque de TVP asymptomatiques (distales et proximales) au prix d'une augmentation du risque hémorragique majeur. En cas de facteurs de risque hémorragique associés (notamment en cas d'insuffisance rénale modérée), nous suggérons d'utiliser plutôt une HBPM .	2+