

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

fondaparinux sodique

**ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml,**

solution injectable en seringue préremplie

Mise à disposition de nouvelles présentations

Adopté par la Commission de la transparence le 22 février 2023

- Antithrombotique
- Adultes
- Hôpital

**L'essentiel**

Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital dans les indications de l'AMM excepté en thrombo-prophylaxie prolongée après chirurgie orthopédique programmée du genou ou de la hanche.

**Quel progrès ?**

Pas de progrès des nouvelles présentations en boîtes de 2 et 7 seringues préremplies avec aiguilles par rapport à la présentation en boîte de 10 déjà prise en charge à l'hôpital.

# 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de deux présentations d'ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie :

- Boîte de 2 seringues préremplies en verre de 0,5 ml avec aiguilles (CIP : 34009 359 225 4 0),
- Boîte de 7 seringues préremplies en verre de 0,5 ml avec aiguilles (CIP : 34009 359 226 0 1).

Ces présentations sont déjà inscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux. Par ailleurs, une présentation en boîte de 10 seringues préremplies avec aiguilles (CIP : 34009 563 619 7 7) est déjà inscrite sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Pour rappel, dans ses avis précédents la Commission avait octroyé le :

- 02/12/2015 (renouvellement d'inscription)
  - un **SMR important** :
    - en thromboprophylaxie initiale et prolongée après chirurgie orthopédique pour fracture de hanche,
    - en thromboprophylaxie initiale après chirurgie orthopédique programmée du genou ou de la hanche,
    - en thromboprophylaxie après chirurgie abdominale chez les patients adultes considérés comme étant à haut risque de complications thromboemboliques (en particulier ceux subissant une chirurgie abdominale pour cancer), et
    - en thromboprophylaxie chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'événements thromboemboliques veineux (alité pour une affection médicale aiguë telle qu'insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës) ;
  - un **SMR insuffisant** en thromboprophylaxie prolongée après chirurgie orthopédique programmée du genou ou de la hanche ;
  - un **SMR modéré** dans le traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans thrombose veineuse profonde associée.
- 15/05/2013 (réévaluation du SMR et de l'ASMR), un **SMR important** :
  - chez l'adulte dans l'angor instable (AI) ou l'infarctus du myocarde (IDM) sans sus-décalage du segment ST (ST-) dont la prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée [ICP]) en urgence (< 120 min) n'est pas indiquée et,
  - dans l'IDM avec sus-décalage du segment ST (ST+) pris en charge par un traitement thrombolytique ou ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion.

## 2. Indications

« Prévention des événements thrombo-emboliques 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 thrombo-emboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients adultes considérés comme étant à haut risque de complications thrombo-emboliques, en particulier ceux subissant une chirurgie abdominale pour cancer.

Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'événements thrombo-emboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë telle que :

insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës.

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.

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

## 3. Comparateurs cliniquement pertinents

### 3.1 Comparateurs médicamenteux

#### 3.1.1 Prévention des événements thrombo-emboliques veineux

Pour la thromboprophylaxie initiale en chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs, les comparateurs médicamenteux sont les suivants :

Nom de spécialité	DCI	Laboratoire
<b>Les inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa (héparines de bas poids moléculaire [HBPM] par voie sous-cutanée [S.C.]</b>		
FRAGMINE	daltéparine sodique	PFIZER PFE FRANCE
FRAXIPARINE	nadroparine calcique	MYLAN
INNOHEP	tinzaparine sodique	LEO PHARMA
LOVENOX	énoxaparine sodique	SANOFI-AVENTIS FRANCE
<b>Les héparines non fractionnées (HNF) par voie S.C.</b>		
CALCIPARINE	héparine calcique	CHEPLAPHARM FRANCE
<b>Les inhibiteurs directs du facteur Xa par voie orale, administré après chirurgie</b>		
ELIQUIS	apixaban	BRISTOL-MYERS SQUIBB
XARELTO	rivaroxaban	BAYER HEALTHCARE
<b>Les inhibiteurs directs de la thrombine</b>		
PRADAXA	dabigatran	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

Pour la thromboprophylaxie prolongée en chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs, les comparateurs médicamenteux sont les suivants :

Parmi les HBPM, l'intérêt d'un traitement prophylactique prolongé durant 4 à 5 semaines après l'intervention en chirurgie orthopédique programmée de hanche a été établi pour LOVENOX (énoxaparine) et pour FRAGMINE (daltéparine) 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) sont également indiqués après chirurgie programmée (PTH, PTG).

Pour la thromboprophylaxie initiale 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, les comparateurs médicamenteux sont les suivants :

- Les HBPM et les HNF.

Pour la prévention des événements thromboemboliques veineux chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë, les comparateurs médicamenteux sont les suivants :

- Les HBPM FRAGMINE (daltéparine) et LOVENOX (énoxaparine), et les HNF.

### 3.1.2 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 d'AMM dans le traitement des thromboses veineuses superficielles spontanées, aiguës, symptomatiques des membres inférieurs de l'adulte sans thrombose veineuse profonde associée.

ARIXTRA (fondaparinux) est la seule spécialité ayant une AMM dans cette indication.

### 3.1.3 Traitement de l'AI/IDM ST- chez les patients pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive en urgence n'est pas indiquée – Traitement de l'IDM ST+ chez les patients soit pris en charge par un traitement thrombolytique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion

Nom de spécialité	DCI	Laboratoire
<b>Les inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa (HBPM par voie S.C.)</b>		
FRAGMINE	daltéparine sodique	PFIZER PFE FRANCE
FRAXIPARINE	nadroparine calcique	MYLAN
LOVENOX	énoxaparine sodique	SANOFI-AVENTIS FRANCE
<b>Les HNF par voie S.C.</b>		
CALCIPARINE	héparine calcique	CHEPLAPHARM FRANCE
HEPARINE CHOAY	héparine sodique	CHEPLAPHARM FRANCE

A noter que parmi les HBPM, seule LOVENOX (énoxaparine) par voie sous cutanée a l'AMM dans l'indication des syndromes coronaires aigus ST+.

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

## 3.2 Comparateurs non médicamenteux

Il n'existe pas de comparateur non médicamenteux pertinent.

## 4. Conclusions de la Commission

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

### 4.1 Service Médical Rendu

#### 4.1.1 En prophylaxie des événements thrombo-emboliques veineux

- La maladie thromboembolique veineuse est une des principales causes de décès d'origine cardiovasculaire (avec l'IDM 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 programmée pour pose 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 médicale aiguë représentent une population à risque thromboembolique élevé relevant d'une thromboprophylaxie.
- Dans ces indications ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie avec aiguille est un traitement préventif des événements thromboemboliques veineux.
- Le rapport efficacité/effets indésirables d'ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml (fondaparinux) est important, excepté en prophylaxie prolongée en cas de chirurgie programmée du genou ou de la hanche où il n'est pas évaluable en l'absence de données.
- Il existe des alternatives médicamenteuses : par voie orale (PRADAXA [dabigatran etexilate], XARELTO [rivaroxaban], ELIQUIS [apixaban] et les antivitamines K) et par voie injectable (notamment les HBPM et CALCIPARINE [héparine calcique]).
- Cette spécialité est un médicament de 1<sup>ère</sup> intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie avec aiguille est :

- important en thromboprophylaxie initiale et prolongée après chirurgie orthopédique pour fracture de hanche,
- important en thromboprophylaxie initiale et insuffisant en thromboprophylaxie prolongée après chirurgie orthopédique programmé du genou ou de la hanche,
- important en thromboprophylaxie après chirurgie abdominale chez les patients adultes considérés comme étant à haut risque de complications thromboemboliques, en particulier ceux subissant une chirurgie abdominale pour cancer,
- important en thromboprophylaxie chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'événements thromboemboliques veineux : alité pour une affection médicale aiguë telle qu'insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës.

La Commission souligne la nécessité absolue, eu égard aux données de sécurité rapportées, de respecter les durées de traitement et les indications mentionnées par l'AMM et rappelle les précautions d'emploi concernant les patients à risque accru de saignement.

#### 4.1.2 En curatif des événements thrombo-emboliques veineux

- La thrombose veineuse superficielle, généralement sans caractère habituel de gravité, peut se compliquer d'une maladie veineuse thromboembolique (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire 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 (fondaparinux) 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).
- ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie avec aiguille, est un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables d'ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml (fondaparinux) est modéré.
- Il n'y a pas d'alternative médicamenteuse ayant une AMM dans cette indication. L'intérêt thérapeutique des HBPM, utilisées dans cette indication en dehors de leur AMM, est mal établi.
- Cette spécialité est un médicament de 1<sup>ère</sup> intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie avec aiguille, est modéré dans le traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans thrombose veineuse profonde associée.**

#### 4.1.3 Dans le traitement de l'AI/IDM ST- chez les patients pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) en urgence (< 120 min) n'est pas indiquée

- La gravité immédiate des syndromes coronaires sans sus-décalage du segment ST (AI/IDM ST-) dépend de la situation clinique : situation stable ou instable, pronostic vital engagé à court terme ou non, facteurs de risque. Elle conditionne la prise en charge des patients. Cependant, tous les syndromes coronaires aigus (ST+ comme ST-) nécessitent d'être pris en charge par une équipe spécialisée. Deux modalités de traitement sont possibles : traitement uniquement médical et chez certains patients stratégie invasive avec coronarographie et geste de revascularisation par angioplastie (ICP) ou par pontage aortocoronarien (PAC). La stratégie invasive est réalisée dans les 120 minutes (situation assez rare) ou est réalisée dans les 24 à 72 heures car bien qu'existe un risque aigu de complications, le pronostic vital n'est pas mis en jeu immédiatement.
- Le rapport efficacité/effets indésirables d'ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml (fondaparinux), solution injectable en seringue préremplie avec aiguille, est important chez les patients non traités par angioplastie, c'est-à-dire lorsque la prise en charge est médicale ou lorsque la décision entre une stratégie invasive et une stratégie non-invasive n'est pas encore prise, c'est-à-dire tant qu'une angioplastie n'est pas faite.
- Les anticoagulants sont recommandés en association aux antiagrégants plaquettaires chez ces patients. Plusieurs anticoagulants ont été évalués HNF, LOVENOX (énoxaparine), ANGIOX (bivalirudine) et ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml (fondaparinux). ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml est indiqué chez les patients pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (ICP) en urgence (réalisée dans les 120 min) n'est pas indiquée.
- Il s'agit alors d'un médicament de 1<sup>ère</sup> intention.

En conséquence, le service médical rendu par ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie avec aiguille, est important chez les patients ayant syndrome coronaire aigu ST- pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) en urgence (< 120 min) n'est pas indiquée.

#### 4.1.4 Dans le traitement de l'IDM ST + chez les patients soit pris en charge par un traitement thrombolytique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion

- A la phase aiguë d'un syndrome coronaire avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+), l'artère coronaire doit être désobstruée en extrême urgence pour réduire le risque de survenue de décès ou une récurrence d'IDM notamment. La reperfusion coronaire est obtenue par angioplastie (ICP - PCI) ou par fibrinolyse (traitement médical ; thrombolyse IV). Ces situations cliniques graves engagent le pronostic vital.
- ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml (fondaparinux), solution injectable en seringue préremplie avec aiguille, est indiqué à la phase aiguë de l'IDM ST+ comme traitement adjuvant de la fibrinolyse ou en cas de non-reperfusion coronaire précoce. Il s'agit d'un médicament de 1<sup>ère</sup> intention dans ces situations.
- Le rapport efficacité/effets indésirables d'ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml (fondaparinux), en cas de syndrome coronaire aigu ST+, reste important chez les patients ne relevant pas d'une reperfusion et chez les patients thrombolysés par un fibrinolytique non spécifique en comparaison au placebo. En revanche, ce rapport n'est pas clairement établi en comparaison à une HNF et n'a pas été évalué en comparaison au LOVENOX (énoxaparine) dans les situations cliniques où sa prescription en 1<sup>ère</sup> intention est recommandée. La Commission relève qu'aucun ajustement posologique n'est préconisé chez les patients de moins de 50 kg, en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine supérieure à 20 ml/min) et chez les patients de plus de 75 ans. Or ces patients sont à risque hémorragique accru.
- Il existe des alternatives médicamenteuses :
  - LOVENOX (énoxaparine), en cas de thrombolyse. Sa prescription est recommandée par la (HAS 2006) chez les sujets de moins de 75 ans et en l'absence d'insuffisance rénale ; une HNF dans les autres situations,
  - en cas d'angioplastie primaire : la prescription d'une HNF est recommandée,
  - en cas de non-reperfusion précoce, la prescription d'une HNF est possible.

En conséquence, le service médical rendu par ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie avec aiguille, est important chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu ST+ pris en charge par un traitement thrombolytique ou ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion.

### Intérêt de santé publique

ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie avec aiguilles (boîte de 2 et boîte de 7) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à la présentation déjà inscrite (boîte de 10).

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

## 4.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces présentations (B/2 et B/7) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà inscrite (B/10) sur la liste des médicaments agréés aux Collectivités.

## 5. Population cible

L'introduction de ces conditionnements en boîtes de 2 et de 7 en complément des boîtes de 10 n'est pas de nature à modifier la population cible d'ARIXTRA (fondaparinux) précédemment estimée.

## 6. Recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

## 7. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 20 décembre 2022 Date d'examen et d'adoption : 22 février 2023
<b>Présentations concernées</b>	<b>ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie</b> – 2 seringues préremplies en verre de 0,5 ml avec aiguilles (CIP : 34009 359 225 4 0) – 7 seringues préremplies en verre de 0,5 ml avec aiguilles (CIP : 34009 359 226 0 1)
<b>Demandeur</b>	VIATRIS
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	21 mars 2002 (procédure centralisée) Extensions d'indications de la thromboprophylaxie par ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml : – chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche : 7 novembre 2003, – chez le patient, jugé à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale : 25 janvier 2005, – en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer : 7 juillet 2005. Extensions d'indications dans les syndromes coronaires aigus : 29 août 2007. Extension d'indication dans la thrombose veineuse superficielle : 31 août 2010.
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I
<b>Code ATC</b>	B01AX05

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, 22 février 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)