

Avis

21 septembre 2005

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

B/2 : CIP : 359 225-4

B/7 : CIP : 359 226-0

B/10 : CIP : 563 619-7

Laboratoire GlaxoSmithKline

(fondaparinux sodique)

Liste I.

Date de l'AMM initiale : 21 mars 2002

(procédure d'enregistrement européenne centralisée)

Motif de la demande : modifications des conditions d'inscription.

Demande d'inscription Sécurité sociale (B/2 et B/7) et Collectivités (B/2, B/7 et B/10) dans l'extension d'indication : « prévention des événements thromboemboliques veineux chez le patient, jugé à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale telle que insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës » rectificatif AMM du 25 janvier 2005.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Fondaparinux sodique

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

1.3. Posologie

La posologie recommandée pour ARIXTRA chez le patient, jugé à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë telle que insuffisance cardiaque aiguë et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës est de *2,5 mg une fois par jour, administrée par injection sous-cutanée*.

Une durée de traitement de *6 à 14 jours* a été cliniquement étudiée chez des patients en milieu médical.

Populations particulières

Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure, l'heure d'administration de la première injection d'ARIXTRA doit être strictement respectée chez les patients de 75 ans et plus, et/ou d'un poids inférieur à 50 kg et/ou ayant une insuffisance rénale avec clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min.

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

Insuffisance rénale : Chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min, ARIXTRA ne doit pas être utilisé.

Insuffisance hépatique : aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, ARIXTRA doit être utilisé avec précaution.

Pédiatrie : la tolérance et l'efficacité d'ARIXTRA chez les patients de moins de 17 ans n'ont pas été étudiées.

Patients ayant une thrombocytopenie induite par l'héparine (TIH) : Le fondaparinux ne se lie pas au facteur IV plaquettaire et il n'existe pas de réaction croisée entre le fondaparinux et le sérum des patients ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH). Cependant l'efficacité et la tolérance d'ARIXTRA n'ont pas été étudiées de façon formelle chez les patients ayant une TIH de type II.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

Dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez le patient, jugé à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale

2.1. Classement ATC 2004 : B01A.

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Héparines de bas poids moléculaire :

- énoxaparine : LOVENOX 4 000 UI (anti-Xa)/0,4 ml

Indication : « Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë :

- insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA ;
- insuffisance respiratoire aiguë ;
- épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë associé à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux ».

- daltéparine : FRAGMINE 5 000 UI (anti-Xa)/0,2 ml

Indication « Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë :

- une insuffisance cardiaque de stade III ou IV de la classification NYHA,
- une insuffisance respiratoire aiguë,
- ou un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë, associé à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux ».

Héparine non fractionnée :

- héparine calcique : CALCIPARINE

Indication : « Prévention des accidents thromboemboliques veineux : en milieu chirurgical, chez les patients alités présentant une affection médicale aiguë (notamment en post-infarctus, en cas d'insuffisance cardiaque, après un accident vasculaire cérébral ischémique avec paralysie des membres inférieurs). L'utilisation est dans ce cas réservée à l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de moins de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft) comme alternative possible à la prescription d'une héparine de bas poids moléculaire ».

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Sans objet.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres héparines non fractionnées.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez le patient jugé à haut risque d'événements thromboemboliques veineux et alité pour une affection médicale, le laboratoire a présenté les résultats d'une étude clinique (ARTEMIS) :

3.1. Efficacité

L'objectif de cette étude a été de comparer l'efficacité thromboprophylactique et la tolérance du fondaparinux 2,5 mg/j par voie SC à celles d'un placebo chez des patients hospitalisés¹, alités et jugés à haut risque d'événement thromboembolique veineux.

Méthodologie de l'étude : étude comparative versus placebo randomisée en double aveugle, multicentrique.

Les patients inclus devaient être âgés de 60 ans ou plus. Ils devaient être alités depuis 4 jours au moins et hospitalisés pour l'un au moins des motifs suivants :

- insuffisance cardiaque congestive de stade III ou IV de la classification NYHA, et/ou,
- insuffisance respiratoire aiguë associée à une maladie pulmonaire chronique, et/ou,
- épisode d'infection aiguë ou maladie inflammatoire.

ARIXTRA a été administré à la posologie d'une injection de 2,5 mg/jour par voie sous-cutanée. Le premier jour de traitement (J1) correspondait au jour de la première administration du traitement (ARIXTRA 2,5 mg ou placebo).

Deux périodes ont été considérées :

- la période de traitement allant de 6 à 14 jours. Une phlébographie de contrôle a été effectuée dans les 24 heures après arrêt du traitement (entre J7 et J15). Une phlébographie a été également effectuée en cas d'arrêt prématuré du traitement ou d'événement thromboembolique symptomatique.
- une période de suivi débutant le jour de la phlébographie de contrôle (ou lors de toute évaluation d'un événement thromboembolique ayant conduit à l'arrêt du traitement) ou le dernier jour d'administration du traitement. La période de suivi allait de J16 à J30±2.

Critère de jugement : un critère d'évaluation composite défini comme l'incidence des événements thromboemboliques veineux survenant jusqu'à J15, ou entre J6 et J15 si des symptômes faisaient suspecter un événement thrombo-embolique et déclenchait la réalisation d'une phlébographie :

- thrombose veineuse profonde asymptomatique (proximale et distale) décelée à la phlébographie,
- événements symptomatiques de la maladie veineuse thrombo-embolique (MTEV) : thrombose veineuse profonde symptomatique et embolie pulmonaire,
- décès par embolie pulmonaire.

Critères secondaires

- incidence de chacun des éléments constitutif du critère de jugement composite : thrombose veineuse profonde (TVP), TVP exclusivement proximale, TVP exclusivement distale, EP, événements thromboemboliques symptomatiques (TVP et/ou EP),
- hémorragies majeures¹

¹ Les patients ont été randomisés dans les 48 heures suivant leur admission à l'hôpital, puis traités dans les 2 heures après la randomisation.

¹ Une hémorragie a été définie comme majeure en cas :

- d'hémorragie mortelle,
- d'hémorragie ou d'un hématome nécessitant une intervention chirurgicale,

- hémorragies mineures,
- mortalité totale.

Résultats

849 patients ont été randomisés.

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes. Près de 50% des patients inclus avaient plus de 75 ans.

Tous les patients randomisés et traités ont eu au moins un des trois motifs principaux d'hospitalisation. Près de 30% ont été hospitalisés pour plus d'un motif.

La durée médiane de traitement a été de 7 jours, la moyenne de 7,5 jours

Résultats d'efficacité

Critère principal (événements thrombo-emboliques) : l'incidence de survenue d'un des événements du critère de jugement composite a été de 5,6 % (18/321) dans le groupe ARIXTRA 2,5 mg et de 10,5 % (34/323) sous placebo (p = 0,029), soit une réduction du risque relatif de 46,7% (IC 95% [-69,3% ; -7,7%], et une réduction du risque absolu de 4,9% (IC 95% : [-9,1 ; -0,7]).

Critères secondaires

- Incidence des événements thromboemboliques veineux jusqu'à la phlébographie

	ARIXTRA (N = 321)	placebo (N = 323)	Différence entre les 2 traitements (IC à 95 %)	p
TVP* n/N (%)	18/321 (5,6)	29/318 (9,1)	Pas de différence	NS
TVP proximale n (%)	5/324 (1,5)	7/324 (2,2)	Pas de différence	NS
TVP distale n (%)	14/320 (4,4)	23/320 (7,2)	Pas de différence	NS
TVP symptomatique	0	0	Pas de différence	NS
Embolie pulmonaire non mortelle	0	0	Pas de différence	NS
Décès par embolie pulmonaire	0/429 (0,0)	5/420 (1,2)	- 1,2 (-2,2 ; -0,2)	0,029

*1 patient présentait une TVP proximale sur une jambe et une TVP distale sur l'autre jambe

Commentaires

- Il n'y a pas eu de différence observée pour la survenue des thromboses veineuses profondes totales et des thromboses veineuses profondes proximales. Cependant, aucune thrombose veineuse symptomatique n'a été rapportée. Par contre, 5 décès par embolie pulmonaire ont été observés dans le groupe sous placebo.

- Concernant l'incidence de survenue des événements symptomatiques de J1 à J32, aucune thrombose veineuse profonde symptomatique n'a été rapportée.

Quinze embolies pulmonaires (4 dans le groupe recevant ARIXTRA et 11 sous placebo), dont 10 mortelles (3 dans le groupe ARIXTRA et 7 dans le groupe sous placebo) ont été

-
- d'hémorragie touchant un organe critique : cérébrale, rétropéritonéale, intraoculaire, péricardique, spinale ou surrénalienne,
 - d'hémorragie associée à une diminution du taux d'hémoglobine 2 g/dl, ou justifiant une transfusion de 2 culots globulaires ou unités de sang total.

observées. La mortalité par embolie pulmonaire a donc été de 67% dans cette étude, ce qui est élevé.

- Concernant la mortalité totale à J32, 14 décès (3,3%) dans le groupe ARIXTRA et 25 décès (6%) dans le groupe placebo ont été enregistrés. Or, 9 des décès observés dans le groupe ARIXTRA et 17 dans le groupe placebo n'ont pas été liés à un épisode thrombo-embolique ni à une hémorragie.

En conclusion, l'étude ²ARTEMIS contre placebo soulève des questions importantes quant aux événements thrombo-emboliques veineux observés. D'autant que la proportion des patients inclus dans l'analyse du critère de jugement et présentant des antécédents de MTEV était plus élevée dans le groupe placebo (6,2%) que dans le groupe fondaparinux (2,5%). Les seuls événements symptomatiques ont été des embolies pulmonaire et avec une mortalité de 67%, rarement rapportée.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude ARTEMIS, le profil de tolérance d'ARIXTRA a été évalué chez 425 patients. 90 % des patients ont reçu le traitement pendant au moins 6 jours.

La durée moyenne de traitement a été de 7,4 jours dans le groupe ARIXTRA et de 7,3 jours dans le groupe placebo (médiane 7 jours).

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes pour la survenue des hémorragies majeures : incidence de 0,2% jusqu'à la phlébographie, puis de 0,5% dans le groupe ARIXTRA contre 1% dans le groupe sous placebo jusqu'à J32.

Nombre de patients (%) présentant un événement hémorragique (population traitée)

	ARIXTRA (N = 425)	Placebo (N = 414)
Jusqu'à 2 jours après la dernière injection		
Saignement Majeur n (%)	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Saignement Mineur n (%)	11 (2,6 %)	4 (1,0 %)
Tout Saignement n (%)	12 (2,8 %)	5 (1,2 %)
Jusqu'à 32 jours		
Saignement Majeur n (%)	2 (0,5 %)	4 (1,0 %)
Saignement Mineur n (%)	13 (3,1 %)	12 (2,9 %)
Tout Saignement n (%)	15 (3,5 %)	16 (3,9 %)

Evolution du nombre de plaquettes

Dix patients ont présenté un nombre de plaquettes compris entre 50×10^9 et 100×10^9 : 4 dans le groupe ARIXTRA et 6 dans le groupe placebo pendant la durée de traitement. Un patient du groupe placebo a présenté un nombre de plaquettes $< 50 \times 10^9$ /l.

Le pourcentage de patients présentant une numération plaquettaire inférieure à 100×10^9 /l a été comparable entre les 2 groupes de traitement.

Le nombre de plaquettes a été inférieur à 100×10^9 /l chez 1,0 % des patients traités par ARIXTRA et chez 1,9 % des patients dans le groupe placebo.

Des thrombopénies ont été déclarées comme événement indésirable par les investigateurs chez 5 patients (3 dans le groupe ARIXTRA et 2 dans le groupe placebo). Dans 4 cas, elles sont survenues pendant la période de traitement et dans un cas, 13 jours après la dernière injection du produit (groupe ARIXTRA).

² étude ARTEMIS non publiée.

Aucune de ces thrombopénies n'a conduit à l'arrêt du traitement. Toutes ont été résolues entre J6 et J23. Aucune n'est survenue chez des patients ayant un événement thromboembolique confirmé et n'a été considérée comme un événement indésirable grave par les investigateurs.

Données de pharmacovigilance

Pendant la période du 1^{er} juillet au 31 décembre 2004, aucune diminution des plaquettes n'a été rapportée.

Aucune thrombopénie d'origine immuno-allergique n'a été rapportée depuis la commercialisation d'ARIXTRA (décembre 2001).

L'efficacité et la tolérance du fondaparinux n'ont pas été étudiées de façon formelle chez les patients ayant une TIH de type II (cf. RCP Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

L'analyse des données de pharmacovigilance disponibles à ce jour n'a pas entraîné de modification du profil de tolérance décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. En revanche, la nécessité d'effectuer une surveillance plaquettaire n'y figure plus.

3.3. Comparaison indirecte

Trois études cliniques de méthodologie comparable ont été réalisées pour évaluer l'intérêt d'une thromboprophylaxie chez des patients alités pour une affection médicale aiguë : études MEDENOX (énoxaparine : LOVENOX), PREVENT (daltéparine : FRAGMINE) et ARTEMIS (fondaparinux : ARIXTRA).

Réalisées contre placebo, elles ont concerné des patients ayant une insuffisance cardiaque sévère, une insuffisance respiratoire sévère ou une maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës.

Les caractéristiques des populations incluses et les motifs d'hospitalisation des malades de ces 3 études sont résumés dans le tableau 20.

Caractéristiques des populations incluses dans les études MEDENOX, PREVENT et ARTEMIS

MEDENOX (LOVENOX)	PREVENT (FRAGMINE)	ARTEMIS (ARIXTRA)
Caractéristiques des patients		
Age : 73 ± 10 ans Sexe masculin : 50 % Antécédent d'ETE veineux : 9,5 % Cancer : 14,3 %	Age : 68 ± 10 ans Sexe masculin : 48 % Antécédent d'ETE veineux : 4,7 % Cancer : 5,1 %	Age : 74 ± 8 ans Sexe masculin : 44 % Antécédent d'ETE veineux : 5,0 % Cancer : 15,8 %
Motifs d'hospitalisation		
- cardiaque : 34 % - respiratoire : 55 % - sepsis : 53 %	- cardiaque : 51 % - respiratoire : 31 % - sepsis : 38 %	- cardiaque : 37 % - respiratoire : 43 % - sepsis : 50 %

La thromboprophylaxie a été appréciée sur un critère de jugement composite associant des événements phlébographiques asymptomatiques, des événements cliniques (thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires symptomatiques) et la mortalité toutes causes. A noter que dans l'étude PREVENT, seuls les thromboses proximales (détectées à l'échodoppler) ont été prises en compte.

Ces 3 études ont montré globalement des résultats concordants. Elles ont établi l'efficacité d'une prophylaxie par énoxaparine, daltéparine ou fondaparinux chez des patients hospitalisés et alités pour une affection médicale aiguë. Cette efficacité s'est traduite par une réduction du risque de survenue d'un événement thrombo-embolique veineux (radiologique essentiellement) d'environ 50%, en comparaison au placebo. Dans deux études, une diminution du nombre des TVP proximales (les plus à risque d'évolution vers un événement symptomatique) a été observé.

Résultats des études MEDENOX, PREVENT et ARTEMIS

	énoxaparine 40 mg vs placebo (n=738) Etude MEDENOX	daltéparine 5 000 UI vs placebo (n= 3681) Etude PREVENT	fondaparinux 2.5 mg vs placebo (n= 849) Etude ARTEMIS
Critère composite	5.5 % vs 14.9 % RRR 63 % p=0.001	2.8 % vs 5.0 % RRR 45 % p=0.002	5.6 % vs 10.5 % RRR 47 % p=0.029
TVP proximales ^a	2,1 % vs 6,6 % p=0.037	2,8 % vs 5,0 % p = 0,002	1,5 % vs 3,4 % p=0.085
EP fatales	0.0 % vs 0.0 % NS	0.0 % vs 0.1 % NS	0.0 % vs 1.2 % p = 0,03
décès	11,2 % vs 14,3 % NS	6,1 % vs 6,0 % NS	4,2 % vs 6,0 % NS
durée moyenne de traitement réalisé	7 jours	12,6 jours	7 jours

Néanmoins, le risque thrombo-embolique à l'inclusion chez les patients de ces différentes études a probablement été différent, compte tenu notamment de l'âge des patients inclus (cf. notamment le % de patients âgés de 75 ans ou plus) et de la présence ou non d'un facteur de risque additif pour les patients ayant une infection, une affection rhumatologique en poussée ou une maladie inflammatoire intestinale.

De plus, la durée de la thromboprophylaxie a varié selon les études de 6 à 14 jours.

Le risque hémorragique n'a pas différé pour les 3 médicaments en comparaison au placebo.

Résultats de tolérance des études MEDENOX, PREVENT et ARTEMIS

	énoxaparine 40 mg vs placebo (n=738) Etude MEDENOX	daltéparine 5 000 UI vs placebo (n= 3681) Etude PREVENT	fondaparinux 2.5 mg vs placebo (n= 849) Etude ARTEMIS
Hémorragies majeures	1.7% vs 1.1% NS	0.5% vs 0.2% NS	0.2 % vs 0.2 % NS
hémorragie mineure	10,8 % vs 7,5 % NS	1,03 % vs 0,55 % NS	2,6 % v 1,0 % NS

Risque de survenue d'une thrombopénie :

Incidence des thrombopénies observées lors du développement de LOVENOX, FRAGMINE et ARIXTRA

MEDENOX	PREVENT	ARTEMIS
énoxaparine 40 mg vs placebo 0,6 % vs 0,8 %	daltéparine vs placebo 0,54 % vs 0,44 %	fondaparinux vs placebo 1 % vs 1,9 %

3.4. Conclusion

ARIXTRA a été plus efficace qu'un placebo pour réduire l'incidence de survenue d'un des événements thromboemboliques veineux chez des patients alité pour une insuffisance cardiaque et/ou un trouble respiratoire et/ou une maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës. Le profil de tolérance n'a pas différé de celui des patients sous placebo .

L'énoxaparine, la daltéparine et le fondaparinux semblent avoir une efficacité et un profil de tolérance globalement comparable chez ces patients.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez le patient, jugé à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale

4.1. Service médical rendu

Les thromboses veineuses profondes sont responsables d'une mortalité et d'une morbidité importantes (embolie pulmonaire mortelle, maladie post-phlébitique).

Le rapport efficacité/effets indésirables du fondaparinux est important.

ARIXTRA 2,5 mg entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Cette spécialité peut être prescrite en 1^{ère} intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses (LOVENOX 4 000 UI ; FRAGMINE 5 000 UI et CALCIPARINE).

Intérêt en termes de santé publique

La maladie thrombo-embolique veineuse correspond à des situations cliniques graves et fréquentes. Sa prévention constitue un fardeau de santé publique important.

La prévention des thromboses par les héparines actuelles induisant un risque de thrombopénie (TIH), il existe un besoin thérapeutique d'une certaine importance en termes de santé publique à pouvoir disposer d'un traitement préventif dénué de ce risque.

La spécialité ARIXTRA présente des avantages en termes de réduction potentielle de survenue des TIH et de surveillance biologique. Cependant, sa non infériorité par rapport à ses comparateurs n'est pas démontrée ; il n'est donc pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité pour cette spécialité.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ARIXTRA.

Le service médical rendu par ARIXTRA 2,5 mg/0,2 ml est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Le fondaparinux semble ne pas exposer les patients au risque de thrombopénie d'origine immuno-allergique (plausibilité biologique, pas de cas observé à ce jour), mais ce risque est très faible avec les HBPM.

Il n'est pas établi que le fondaparinux ait une efficacité équivalente aux deux autres HBPM, l'étude ³ARTEMIS contre placebo soulevant des questions importantes quant aux événements thrombo-emboliques veineux observés. Il n'y a donc pas d'argument clinique fort justifiant de privilégier sa prescription par rapport aux deux autres HBPM.

La spécialité ARIXTRA 2,5 mg/0,2 ml n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux HBPM dans la prévention des thromboses veineuses

³ étude ARTEMIS non publiée.

profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës chez le patient jugé à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale telle qu'une insuffisance cardiaque et/ou un trouble respiratoire, et/ou une maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif de la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse est d'éviter l'embolie pulmonaire et le syndrome post-phlébitique ; elle est réalisée habituellement jusqu'à la déambulation active du patient.

Chez les patients alités pour une affection médicale aiguë - insuffisance cardiaque sévère (stade III ou IV de la classification NYHA), insuffisance respiratoire aiguë ou épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë - et lorsqu'une thromboprophylaxie est envisagée chez ces patients, deux HBPM (LOVENOX 4 000 UI et FRAGMINE 5 000 UI) peuvent être prescrites en 1^{ère} intention ou une héparine non fractionnée (CALCIPARINE).

Le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) représente une nouvelle possibilité.

Lorsqu'une thromboprophylaxie est envisagée chez un patient alité ayant une affection médicale aiguë et jugé à haut risque thrombo-embolique, il n'est pas possible au vu des données cliniques actuellement disponibles de privilégier la prescription de l'un des produits indiqués.

La thromboprophylaxie chez ces patients devrait être envisagée en particulier chez les patients les plus âgés et/ou chez ceux les plus à risque de MTEV.

4.4. Population cible

La population cible est représentée par les patients jugés à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alités pour une affection médicale aiguë telle qu'une insuffisance cardiaque et/ou un trouble respiratoire et/ou une maladie infectieuse ou inflammatoire aiguë.

Note. Ce libellé d'indication ne restreint donc pas la thromboprophylaxie aux seuls patients ayant (au moins) l'une de ces affections médicales aiguës. Cependant,

- Seules ces affections médicales aiguës sont identifiées dans les libellés indication de LOVENOX et de FRAGMINE ;

- Dans l'étude ARTEMIS (ARIXTRA), tout comme dans les études MEDENOX (LOVENOX) et PREVENT (FRAGMINE), le bénéfice de la thromboprophylaxie (en comparaison à un placebo) n'a été évalué que dans ces « situations médicales » (critères d'inclusion). Tous les patients randomisés et traités ont eu au moins un des trois motifs principaux d'hospitalisation.

Les autres « situations médicales » pouvant justifier d'une thromboprophylaxie étaient sous-représentés dans l'étude ARTEMIS. Il n'est donc pas établi qu'ARIXTRA soit bénéfique chez ces patients.

- Dans l'étude ARTEMIS, près de 50% des patients inclus avaient plus de 75 ans et près de 30% ont été hospitalisés pour plus d'un de ces motifs. Ce qui renforce l'idée que le bénéfice de la thromboprophylaxie a été surtout évalué dans un groupe particulier de patients à risque.

Dans ces conditions, la Commission propose de ne quantifier que les patients ayant une des affections médicales aiguës citées dans le libellé d'indication (A titre indicatif, de l'ordre de 80° 000 patients - 80% étant pris en charge à l'hôpital - pourraient relever également d'une thromboprophylaxie, pour l'un des motifs suivants : cancer évolutif du tronc - thorax, sein, abdomen et pelvis -, accident vasculaire cérébral non hémorragique).

Pour quantifier les patients ayant une des trois affections médicales aiguës, deux sources de données épidémiologiques ont été retenues :

- les données du PMSI (année 2003), pour estimer la population des patients pris en charge à l'hôpital. L'hypothèse que tous ces patients étaient alités et que tous ont été comptabilisés une seule fois (absence de doublon) a été faite.
- les données issues du panel THALES, pour estimer le nombre de patients alités et pris en charge à domicile. Un facteur correctif (le taux d'alitement effectif) a été ensuite appliqué.

Selon ces données, environ 230 000 patients pris en charge à l'hôpital et 180 000 à 230 000 patients pris en charge en médecine de ville pourraient relever de cette thromboprophylaxie.

Néanmoins, ces données tendent à surestimer la population cible, dans la mesure où :

- aucune donnée ne permet d'apprécier le recouvrement de ces deux populations de patients (ville et hôpital).
- selon le libellé d'indication, la thromboprophylaxie est réservée aux patients jugés à haut risque d'événements thromboemboliques veineux ; or aucune donnée épidémiologique ne permet d'estimer la proportion de ces patients dans la population sus-citée. (cf. Recommandations de la Commission de la Transparence).

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable 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.

La Commission de la transparence souhaite disposer des résultats d'une étude ayant pour objectifs de mieux préciser la population recevant cette thromboprophylaxie et les modalités d'utilisation (notamment la durée de traitement) en pratique de ville et à l'hôpital.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%.