

AVIS DE LA COMMISSION

16 octobre 2002

ARIXTRA 2,5mg/0,5ml, solution injectable en seringue pré-remplie
Boîte de 10

Sanofi-Synthelabo France

Fondaparinux sodique

Liste I

Date de l'AMM européenne : 21 mars 2002

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

Avis 1

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Fondaparinux sodique

1.2. Originalité

Le fondaparinux est un pentasaccharide obtenu par synthèse chimique ; il inhibe électivement le facteur X activé (Xa).

1.3. Indication(s)

« Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou ».

1.4. Posologie

La posologie recommandée d'ARIXTRA est de 2,5mg une fois par jour, administrée en post-opératoire par injection sous-cutanée (profonde).

La dose initiale doit être administrée 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, après vérification de l'absence de saignement actif.

Le traitement est poursuivi pendant **5 à 9** jours.

L'efficacité et la tolérance d'ARIXTRA au-delà du 9^{ème} jour de traitement n'ont pas été établies. Si la prolongation du traitement anticoagulant est jugée nécessaire, le relais doit être pris par un traitement pour lequel il existe une expérience dans la prophylaxie prolongée.

Jusqu'à l'obtention d'une expérience plus large avec ARIXTRA, une **surveillance plaquettaire** est recommandée à l'instauration et à l'arrêt du traitement. Ceci est particulièrement important quand un relais par héparine ou par HBPM est envisagé.

Populations particulières : 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 50kg et/ou ayant une insuffisance rénale modérée (Clcr : 30 – 50 ml/min).**

Mode d'administration : cf. RCP.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

4 études multicentriques randomisées, en double aveugle comparant le fondaparinux (ARIXTRA) à l'énoxaparine (LOVENOX) visaient à établir la supériorité du fondaparinux dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux.

Ces études ont concerné environ 8 000 sujets.

La 1^{ère} administration du fondaparinux était réalisée 6 h (+/- 2h) après l'intervention chirurgicale. La dose retenue était de 2,5mg SC 1 fois par jour.

Deux modalités d'administration pour l'énoxaparine (LOVENOX) étaient possibles : schéma européen (40mg x 1/jour) ou nord américain (30mg x 2/j) – cf. tableaux ci-dessous.

- Durée de traitement : 5 à 9 jours.

- Une phlébographie dans les 48h suivant la dernière injection devait être réalisée. Aucune recommandation n'était donnée aux investigateurs pour la conduite thérapeutique après les résultats phlébographiques ou pendant la période de suivi. La mise en place d'une contention était laissée au choix des investigateurs.

Critère de jugement composite : ensemble des événements thrombo-emboliques veineux survenant entre J5 et J11 :

- thromboses veineuses profondes (TVP) proximales et distales asymptomatiques détectées à la phlébographie ;
- TVP symptomatiques confirmées par phlébographie ;
- embolies pulmonaires confirmées (mortelles/non mortelles).

Les patients sont suivis 49 jours.

NB. J1 = jour de l'intervention chirurgicale.

3.1.1 Etude **EPHESUS** : prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire chez des patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour mise en place d'une prothèse totale de hanche (1^{ère} pose ou révision).

Methodologie :

- N = 2 309 patients.
- fondaparinux est débuté 6 +/- 2h après l'intervention.
- énoxaparine : 40 mg x 1/j, débutée 12h avant l'intervention.

Résultats :

Incidence des événements thrombo-emboliques de J5 à J11 :

	Fondaparinux	Enoxaparine	p
Patients randomisés	1 155	1 154	
Patients évalués	908 (79%)	919 (80%)	
Evénements thrombo-emboliques (ETE)	37 (4,1%)	85 (9,2%)	S
Traitement curatif	40	88	
TVP radiologiques :			
- TVP totales	36	83	S
- TVP distales	30	67	S
- TVP proximales	6	23	S

J1 à J11 :

Résultats cliniques :			p
Patients évalués	1 129 (98%)	1 123 (97%)	
Evénements thrombo-emboliques symptomatiques	5	3	
- TVP	3	1	
- Embolie pulmonaire non mortelle	2	2	
- Embolie pulmonaire mortelle	0	0	
<hr/>			
Saignements majeurs	47/1 140 (4,1%)	32/1 133 (2,8%)	
Arrêt pour effet(s) indésirable(s)	18/1 140 (1,6%)	15/1 133 (1,3%)	

J49 : incidence des événements thrombo-emboliques cliniques

	Fondaparinux	Enoxaparine	p
Patients évalués	1 129	1 123	
Evénements thrombo-emboliques symptomatiques	12	9	
- TVP	Non fourni	Non fourni	
- Embolie pulmonaire non mortelle	3	3	
- Embolie pulmonaire mortelle	1	0	

3.1.2 Etude **PENTATHLON** : prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire chez des patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour mise en place d'une prothèse totale de hanche (1^{ère} pose ou révision).

Methodologie :

- N = 2 275 patients.
- fondaparinux est débuté 6 +/- 2 h après l'intervention.
- énoxaparine : 30 mg x 2/j, débutée 12h à 24h après l'intervention.

Résultats :

Incidence des événements thrombo-emboliques de J5 à J11 :

	Fondaparinux	Enoxaparine	p
Patients randomisés	1 138	1 137	
Patients évalués	787 (69%)	797 (70%)	
Evénements thrombo-emboliques (ETE)	48 (6,1%)	66 (8,3%)	
Traitement curatif	49	68	
TVP radiologiques :			
- TVP totales	44	65	S
- TVP distales	34	54	S
- TVP proximales	14	10	

J1 à J11 :

Résultats cliniques :			p
Patients évalués	1 126 (99%)	1 128 (99%)	
Evénements thrombo-emboliques symptomatiques	10	1	S (en faveur de énoxaparine)
- TVP	5	0	
- Embolie pulmonaire non mortelle	5	0	
- Embolie pulmonaire mortelle	0	1	
Saignements majeurs	20/1 128 (1,8%)	11/1 129 (1%)	
Arrêt pour effet(s) indésirable(s)	33/1 128 (2,9%)	35/1 129 (3,1%)	

J49 : incidence des événements thrombo-emboliques cliniques

	Fondaparinux	Enoxaparine	p
Patients évalués	1 126	1 128	
Evénements thrombo-emboliques symptomatiques	29	13	S
- TVP	Non fourni	Non fourni	
- Embolie pulmonaire non mortelle	11	2	
- Embolie pulmonaire mortelle	1	2	

3.1.3 Etude **PENTHIFRA** : prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire chez des patients bénéficiant d'une chirurgie pour une fracture de hanche.

Méthodologie :

- N = 1 711 patients.
- fondaparinux est débuté 6h après l'intervention.
- énoxaparine : 40 mg x 1/j, débutée 18h après l'intervention.

Résultats :

Incidence des événements thrombo-emboliques de J5 à J11 :

	Fondaparinux	Enoxaparine	p
Patients randomisés	849	862	
Patients évalués	626 (74%)	624 (72%)	
Evénements thrombo-emboliques (ETE)	52 (8,3%)	119 (19,1%)	S
Traitement curatif	43	84	S
TVP radiologiques :			
- TVP totales	49	117	S
- TVP distales	42	94	S
- TVP proximales	6	28	S

J1 à J11 :

Résultats cliniques :			p
Patients évalués	831 (98%)	840 (97%)	
Evénements thrombo-emboliques symptomatiques	4	4	
- TVP	1	1	
- Embolie pulmonaire non mortelle	1	1	
- Embolie pulmonaire mortelle	2	2	
Saignements majeurs	18/831 (2,2%)	19/842 (2,3%)	
Arrêt pour effet(s) indésirable(s)	29/831 (3,5%)	32/842 (3,8%)	

J49 : incidence des événements thrombo-emboliques cliniques

	Fondaparinux	Enoxaparine	p
Patients évalués	831	840	
Evénements thrombo-emboliques symptomatiques	17	13	
- TVP	Non fourni	Non fourni	
- Embolie pulmonaire non mortelle	3	4	
- Embolie pulmonaire mortelle	8	7	

3.1.4 Etude **PENTAMAKS** : prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire chez des patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour mise en place d'une prothèse totale du genou (1^{ère} pose ou révision).

Méthodologie :

- N = 1 034 patients.
- fondaparinux est débuté 6 +/- 2 h après l'intervention.
- énoxaparine : 30 mg x 2/j, débutée 12 à 24 h après l'intervention.

Résultats :

Incidence des événements thrombo-emboliques de J5 à J11 :

	Fondaparinux	Enoxaparine	p
Patients randomisés	517	517	
Patients évalués	361 (70%)	363 (70%)	
Événements thrombo-emboliques (ETE)	45 (12,5%)	101 (27,8%)	S
Traitement curatif	67	111	S
TVP radiologiques :			
- TVP totales	45	98	S
- TVP distales	35	78	S
- TVP proximales	9	20	

J1 à J11 :

Résultats cliniques :			p
Patients évalués	517 (61%)	517 (60%)	
Événements thrombo-emboliques symptomatiques	3	7	
- TVP	3	4	
- Embolie pulmonaire non mortelle	1	4	
- Embolie pulmonaire mortelle	0	0	
Saignements majeurs	11/517 (2,1%)	1/517 (0,2%)	S
Arrêt pour effet(s) indésirable(s)	20/517 (3,9%)	12 /517(2,3%)	

J49 : incidence des événements thrombo-emboliques cliniques

	Fondaparinux	Enoxaparine	p
Patients évalués	517	517	
Événements thrombo-emboliques symptomatiques	5	10	
- TVP	5	10	
- Embolie pulmonaire non mortelle	2	4	
- Embolie pulmonaire mortelle	1	1	

3.2. Effets indésirables

Avec fondaparinux (ARIXTRA) le taux de saignements majeurs est plus élevé qu'avec énoxaparine (LOVENOX) dans 3 études sur 4 ; cette différence n'est pas statistiquement significative (sauf dans l'étude PENTAMAKS).

Etudes réalisées selon le schéma d'administration « européen » :

EPHESUS + PENTHIFRA	Fondaparinux	Enoxaparine	P
Saignements majeurs	65/1971 (3,3%)	51/1975 (2,6%)	NS

Etudes réalisées selon le schéma d'administration « nord - américain » :

PENTHATLON + PENTAMAKS	Fondaparinux	Enoxaparine	P
Saignements majeurs	31/1645 (1,9%)	12/1646 (0,7%)	NS

Chez des sujets «fragilisés» (âgé de plus de 75 ans et/ou de poids < 50kg et/ou avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min), l'incidence des saignements majeurs sous fondaparinux est de 2,8% versus 1,9% chez des sujets non fragilisés.

3.3. Conclusion

La supériorité du fondaparinux (ARIXTRA) est établie sur le critère composite versus énoxaparine (LOVENOX) (réduction de 54% [IC 95% : 44% - 63%] de l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux dans les 11 jours suivant l'intervention). La majorité des événements observés sont des TVP asymptomatiques et distales.

La mise en route d'un traitement curatif a été presque deux fois plus fréquente dans le groupe énoxaparine (LOVENOX) (351/3 670 soit 9,56%) que dans le groupe fondaparinux (ARIXTRA) (199/3 659 soit 5,44%).

La fréquence de survenue des événements thrombo-emboliques symptomatiques (TVP et embolie pulmonaire) est faible et n'est pas différente entre les groupes fondaparinux (ARIXTRA) et énoxaparine (LOVENOX) à J11 et à J49.

Les sujets âgés de plus de 75 ans, ceux dont le poids est inférieur à 50kg et ceux avec une insuffisance rénale modérée sont plus à risque de saignements majeurs. Pour ces patients, le respect de l'horaire d'administration de la 1^{ère} injection de fondaparinux (ARIXTRA) (6 heures après l'intervention chirurgicale) est particulièrement important.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les thromboses veineuses profondes peuvent engager le pronostic vital (embolie pulmonaire mortelle) et être responsables de séquelles.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit d'un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le niveau de service médical rendu par ARIXTRA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

L'efficacité du fondaparinux (ARIXTRA) est supérieure à celle de l'énoxaparine (LOVENOX) en termes de réduction des TVP radiologiques dans le cadre d'un traitement préventif n'excédant pas 9 jours.

La différence entre les deux groupes en terme de mise en route d'un traitement curatif rend la comparaison difficile.

En l'état actuel des données, il n'est pas possible de préciser le bénéfice clinique apporté par fondaparinux (ARIXTRA) par rapport à l'énoxaparine (LOVENOX).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif de la prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse est d'éviter les deux complications que sont l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique.

Actuellement, malgré les traitements préventifs disponibles (héparinothérapie standard ou HBPM), la fréquence des TVP radiologiques reste de l'ordre de 15 à 20% ; celle des thromboses cliniques est de l'ordre de 2 à 3,5% ; la fréquence de survenue d'une embolie pulmonaire mortelle est de l'ordre de 0,3%.

La phlébographie (mise en œuvre dans ces études) surestime le risque clinique.

Tout comme pour l'héparinothérapie standard (réduction de la mortalité), l'intérêt des HBPM dans les situations chirurgicales à risque thrombogène élevé (chirurgie orthopédique de hanche, du genou) est établi. Le fondaparinux (ARIXTRA) ne réduit pas plus la survenue des événements symptomatiques que l'énoxaparine (LOVENOX).

La durée du traitement préconisée est de 5 à 9 jours, l'efficacité et la tolérance d'ARIXTRA au-delà du 9^{ème} jour de traitement n'ont pas été établies. Si la prophylaxie doit être poursuivie, un relais par LOVENOX, FRAGMINE ou AVK devra être mis en oeuvre.

La tolérance (sous réserve d'un suivi biologique adapté) des HBPM est bonne. Parmi les HBPM, seules énoxaparine (LOVENOX) et daltéparine (FRAGMINE) ont un intérêt démontré jusqu'à 35 jours après chirurgie orthopédique de hanche.

La dose initiale de fondaparinux (ARIXTRA) doit être administrée 6 heures après la fin de l'intervention chirurgicale, après vérification de l'absence de saignement actif. Le respect strict de ce délai est essentiel pour limiter les saignements.

Les saignements majeurs sont, comme avec les HBPM, majoritairement observés chez les sujets fragilisés (âgé de plus de 75 ans et/ou de poids < 50kg et/ou avec une clairance de la créatinine < 50 ml/min).

La présentation d'ARIXTRA (délivrance de 2,5 mg/5 ml) ne permet aucune adaptation posologique. De ce fait, la Commission déconseille le fondaparinux (ARIXTRA) chez les sujets de moins de 50 kg. Les précautions d'emploi, en particulier chez les sujets âgés de plus de 75 ans et chez les sujets avec une insuffisance rénale modérée, doivent être scrupuleusement respectées.

Bien qu'aucune thrombocytopénie n'ait été observée à ce jour, la surveillance plaquettaire doit être réalisée à l'instauration et à l'arrêt du traitement

4.4. Population cible

D'après les données du PMSI (1999) on comptait 216 916 interventions chirurgicales orthopédiques majeures (prothèses totales de hanche : 101 283 séjours ; chirurgie majeure du genou : 52 611 séjours ; chirurgie pour fracture de hanche : 63 022 séjours) relevant d'une prophylaxie thrombo-embolique veineuse.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.