



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**Avis**

**21 septembre 2005**

**ARIXTRA 5 mg/0,4 ml, solution injectable en seringue pré-remplie**

**B/ 2 : 365 647-4**

**B/ 7 : 365 648-0**

**B/10 : 365 649-7**

**ARIXTRA 7,5 mg/0,6 ml, solution injectable en seringue pré-remplie**

**B/ 2 : 365 650-5**

**B/ 7 : 365 651-1**

**B/10 : 365 652-8**

**ARIXTRA 10 mg/0,8 ml, solution injectable en seringue pré-remplie**

**B/ 2 : 365 653-4**

**B/ 7 : 365 654-0**

**B/10 : 365 655-7**

**Laboratoire GlaxoSmithKline**

**Fondaparinux sodique**

Liste I

Date de l'AMM : 12 novembre 2004  
(procédure européenne centralisée)

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Fondaparinux sodique

### 1.2. Indications

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.

### 1.3. Posologie

La posologie recommandée d'ARIXTRA est de 7,5 mg (pour les patients dont le poids est compris entre 50 et 100 kg) une fois par jour, administrée par injection sous-cutanée.

Pour les patients dont le poids est inférieur à 50 kg, la posologie recommandée est de 5 mg. Pour les patients dont le poids est supérieur à 100 kg, la posologie recommandée est de 10 mg.

Le traitement sera poursuivi pendant au moins 5 jours et jusqu'à ce que la posologie adéquate du traitement anticoagulant oral instauré en relais soit atteinte (International Normalized Ratio compris entre 2 et 3). Un traitement anticoagulant concomitant par voie orale doit être instauré dès que possible et généralement dans les 72 heures.

La durée moyenne d'administration dans les études cliniques a été de 7 jours et l'expérience clinique au-delà de 10 jours est limitée.

#### Populations particulières

Sujets âgés : aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Chez les patients de 75 ans et plus, Arixtra doit être utilisé avec précaution, du fait de la dégradation de la fonction rénale liée à l'âge (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale: Arixtra doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée.

Il n'y a pas d'expérience dans le sous-groupe des patients de poids élevé (> 100 kg) et ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min). Dans ce sous-groupe, après une posologie initiale de 10 mg une fois par jour, une diminution de la posologie quotidienne à 7,5 mg peut être envisagée sur la base des données de modélisation pharmacocinétique.

ARIXTRA ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

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 chez les patients de moins de 17 ans n'ont pas été étudiées.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.

### 2.1. Classement ATC (2004)

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

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1 Médicaments de comparaison

- Les médicaments indiqués dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP) constituées comprennent :

- **Héparines de bas poids moléculaire, par voie SC :**
  - Nadroparine (x 1/jour) : FRAXODI (11 400 UI/0,6 ml, 15 200 UI/0,8 ml, 19 000 UI/1 ml)
  - Tinzaparine (x 1/jour) : INNOHEP (10 000 UI /0,5ml, 14 000 UI/0,7 ml, 18 000 UI/0,9 ml et 40 000 UI/2 ml)
  - Daltéparine (x 2/jour) : FRAGMINE (7 500 UI/0,75 ml, 10 000 UI/1 ml) :
  - Enoxaparine (x 2/jour) : LOVENOX (6 000 UI/0,6 ml, 8 000 UI/0,8 ml, 10 000 UI/1 ml et 30 000 UI/3 ml)
  - Réviparine (x 2/jour) : CLIVARINE 5 153 UI/0,9 ml,

- **Héparines non fractionnées :**
  - CALCIPARINE (par voie SC)
  - HEPARINE SODIQUE CHOAY ; HEPARINE SODIQUE LEO ; HEPARINE SODIQUE PANPHARMA (spécialités administrées par voie IV).

- Les médicaments indiqués dans le traitement des embolies pulmonaires (EP) aiguës, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire comprennent :

- **Héparines de bas poids moléculaire, par voie SC :**
  - Tinzaparine (x1/j) : INNOHEP (10 000 UI /0,5ml, 14 000 UI/0,7 ml, 18 000 UI/0,9 ml et 40 000 UI/2 ml)  
**la tinzaparine a une indication limitée au traitement curatif des embolies pulmonaires « sans signe de gravité, en l'absence de pathologie cardiopulmonaire pré-existante et à l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical ».**
  - Enoxaparine (x2/j) : LOVENOX (6 000 UI/0,6 ml, 8 000 UI/0,8 ml, 10 000 UI/1 ml et 30 000 UI/3 ml)  
**l'énoxaparine a une indication limitée au traitement curatif « des thromboses veineuses profondes constituées, avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique, à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical ».**
- **Héparines non fractionnées, par voie IV :**
  - CALCIPARINE ; HEPARINE SODIQUE CHOAY ; HEPARINE SODIQUE LEO ; HEPARINE SODIQUE PANPHARMA.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Note. Les antivitamines K sont prescrits en relais de l'héparinothérapie (HNF ou HBPM).

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance d'ARIXTRA dans le « traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire » ont été évaluées au cours de 3 essais cliniques, dont deux études de phase III :

o étude MATISSE–TVP (n = 2 205 patients) de non infériorité, randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'ARIXTRA en injection sous cutanée 1 fois par jour à celles de l'énoxaparine administrée deux fois par jour en injection sous-cutanée dans le traitement des thromboses veineuses profondes aiguës symptomatiques.

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 18 ans et présenter une thrombose veineuse profonde aiguë. Le diagnostic clinique a été confirmé par une échographie spécifique.

N'ont pas notamment été retenus lors de l'inclusion les patients ayant :

- une embolie pulmonaire symptomatique,
- une embolie pulmonaire nécessitant un traitement thrombolytique, une embolectomie ou la mise en place d'un filtre sur la veine cave,
- une créatininémie > 177 µmol/l,
- une hypertension artérielle non contrôlée,
- une espérance de vie inférieure à 3 mois,
- un traitement par un anticoagulant (HBPM ou anticoagulant par voie orale) pendant plus de 24 heures,
- une thrombopénie (inférieure à  $100 \times 10^9/L$ ).

Le critère de jugement a été défini comme l'incidence des récurrences des événements thromboemboliques veineux symptomatiques durant les trois mois de l'étude.

Une récurrence d'événement thromboembolique symptomatique a été définie par :

- une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse profonde n'ayant pas entraîné de décès,
- un événement thromboembolique mortel, le décès pouvant être dû à cet événement ou être d'origine inconnue (mais une embolie pulmonaire ne pouvant pas être exclue).

o étude MATISSE–EP (n = 2 213 patients) de non infériorité, randomisée, ouverte, ayant comparé l'efficacité et la tolérance d'ARIXTRA administrée par voie sous cutanée 1 fois par jour à celles d'HNF administrée par voie veineuse dans le traitement de l'embolie pulmonaire aiguë symptomatique.

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 18 ans, présenter une embolie pulmonaire aiguë symptomatique diagnostiquée et nécessiter un traitement anti-thrombotique.

Les patients randomisés pouvaient avoir été traités préalablement par une Héparine non fractionnée (HNF) pendant la phase de sélection.

N'ont pas notamment été retenus lors de l'inclusion les patients ayant :

- une embolie pulmonaire nécessitant un traitement thrombolytique, une embolectomie ou la mise en place d'un filtre sur la veine cave,
- une créatininémie > 177 µmol/l,
- une hypertension artérielle non contrôlée,

- une espérance de vie inférieure à trois mois,
- un traitement par un anticoagulant (HBPM ou anticoagulant par voie orale) pendant plus de 24 heures,
- une thrombopénie (inférieure à  $100 \times 10^9/L$ ).

Le critère de jugement de l'étude MATISSE-EP a été défini comme l'incidence des récurrences des événements thromboemboliques veineux symptomatiques durant les trois mois de l'étude.

Une récurrence d'événement thromboembolique a été définie par :

- une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse profonde symptomatique n'ayant pas entraîné de décès,
- un événement thromboembolique mortel, le décès pouvant être associé à cet événement ou être d'origine inconnue.

Dans ces deux études, la comparaison entre les deux traitements a consisté en une analyse de non infériorité. La limite de non infériorité choisie entre le % d'événements thromboemboliques d'ARIXTRA et le % d'événements thromboemboliques d'énoxaparine (étude MATISSE-TVP) ou d'HNF (étude MATISSE-EP) a été fixée à 3,5%.

Notes.

- On peut s'interroger sur le principe de conserver les mêmes  $\delta$  de non infériorité pour des pathologies où la mortalité par maladie veineuse thromboembolique varie de 1 à 3.
- une autre étude (étude Rembrandt) randomisée, en double aveugle, multicentrique a comparé l'efficacité de 3 doses différentes d'ARIXTRA à celles d'un groupe témoin traité par daltéparine sodique. Ces résultats ne sont pas décrits dans cet avis (étude de phase II).

## Résultats

Dans les deux études :

- la moyenne d'âge a été de 60 ans,
  - les critères diagnostiques ont été conformes aux stratégies, diagnostiques actuelles,
  - les critères d'évaluation et les comparateurs utilisés ont été pertinents.
- Dans le traitement d'une TVP aiguë, l'incidence des événements thromboemboliques récurrents a été de 3,9 % (43 patients) dans le groupe ARIXTRA et de 4,1% (45 patients) dans le groupe énoxaparine sodique (MATISSE-TVP). La non-infériorité a donc été observée (l'intervalle de confiance de la différence varie de - 1,8% à + 1,5%).
- Dans le traitement de l'embolie pulmonaire aiguë (non grave), l'incidence des événements thromboemboliques récurrents a été de 3,8 % (42 patients) dans le groupe ARIXTRA et de 5,0% (56 patients) dans le groupe HNF (MATISSE-EP). La non-infériorité a donc été observée (l'intervalle de confiance de la différence varie de - 3% à + 0,5%).

Une analyse en sous-groupe, en fonction des caractéristiques démographiques des patients, a permis de mettre en évidence une efficacité comparable, quel que soit le poids des patients traités, notamment chez les plus de 100 kg.

### 3.2. Effets indésirables

Au cours du développement clinique d'ARIXTRA 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, la tolérance a été évaluée chez 2 517 patients ayant reçu au moins une dose du produit étudié. 98% des patients de chaque groupe de traitement ont été traités de manière concomitante par un traitement à base d'anti-vitamine K.

Dans les études cliniques, l'incidence des hémorragies majeures n'a pas différé selon le traitement reçu. Elle a été de :

- 1,1 % (12 patients) dans le groupe ARIXTRA et de 1,2 % (13 patients) dans le groupe énoxaparine (MATISSE-TVP). A J90, elle a été de 2,6% dans le groupe fondaparinux et de 2,4% à J90 dans le groupe l'énoxaparine.
- 1,3 % (14 patients) dans le groupe ARIXTRA et de 1,1 % (12 patients) dans le groupe HNF (MATISSE-EP). A J90, elle a été de 2% dans le groupe fondaparinux, et de 2,4% à J90 dans le groupe l'énoxaparine.

Le pourcentage de patients ayant présenté un nombre de plaquettes inférieur à  $100 \times 10^9/l$  durant la période de traitement a été comparable entre les différents groupes de traitement. Aucun cas de thrombopénie de type immunoallergique liée à ARIXTRA n'a été rapporté dans les études cliniques actuellement disponibles.

Le taux de mortalité a été comparable entre les différents groupes de traitement.

La mortalité globale a été de 3 % dans l'étude MATISSE-TVP et de 5 % dans l'étude MATISSE-EP.

La mortalité par embolie pulmonaire a été de 0.5 % dans l'étude-TVP (sans embolie pulmonaire) ; elle a été de 1.5% dans l'étude MATISSE-EP, soit trois fois plus importante. Ces résultats justifient une stratégie d'évaluation séparée de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire.

### 3.3. Conclusion

La non-infériorité du fondaparinux (ARIXTRA : 1 injection SC par jour) a été établie en termes d'incidence des récurrences des événements thromboemboliques veineux symptomatiques, d'une part dans le traitement des thromboses veineuses profondes aiguës durant trois mois en comparaison à l'énoxaparine (2 injections SC par jour) et d'autre part dans le traitement d'une embolie pulmonaire aiguë durant trois mois et par rapport à une HNF.

La tolérance (notamment la survenue des hémorragies majeures) n'a pas différé entre les traitements.

Aucune thrombopénie d'origine immuno-allergique n'a été observée dans les études cliniques ayant évalué le fondaparinux (12 000 patients) et depuis sa commercialisation (données de pharmacovigilance disponibles pour près de 350 000 patients). Il n'y a pas de réaction croisée avec le sérum des patients ayant une TIH. La surveillance plaquettaire n'est plus requise pour la majorité des patients.

Cependant le rapport efficacité/effets indésirables du fondaparinux n'a pas été spécifiquement évalué en cas d'antécédents de TIH et sa prescription n'est pas actuellement préconisée (cf. A.M.M.) chez ces patients. Par ailleurs, le risque de TIH est plus faible sous HBPM (0,1% à 1%) que sous HNF (1 à 5 %).

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Cet avis est rendu dans le cadre du traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.

### 4.1. Service médical rendu

La maladie thrombo-embolique veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) peut engager le pronostic vital.

L'embolie pulmonaire peut provoquer le décès du patient, y compris après la mise en œuvre d'un traitement anticoagulant ; elle peut récidiver et des complications graves parfois invalidantes peuvent survenir (insuffisance veineuse chronique, ulcères veineux).

Le rapport efficacité/effets indésirables du fondaparinux est important.

ARIXTRA est un médicament de 1<sup>ère</sup> intention.

- En cas de thromboses veineuses profondes, les alternatives à la prescription du fondaparinux sont les HBPM (daltéparine, énoxaparine, nadroparine, réviparine et tinzaparine) ou une Héparine non fractionnée (HNF). Si une embolie pulmonaire et associée à la TVP, seules l'énoxaparine et la tinzaparine sont indiquées.

- En cas d'embolie pulmonaire, les alternatives au fondaparinux sont une HNF (traitement de référence), ou la tinzaparine. Un relais par un anticoagulant oral sera prescrit rapidement dans les 3 premiers jours et au minimum pendant 3 mois.

#### Intérêt en termes de santé publique

La maladie thrombo-embolique veineuse correspond à des situations cliniques graves et fréquentes. Elle correspond à un fardeau de la maladie important.

Les héparines actuelles exposant à un risque rare mais grave de thrombopénie (TIH), le fait de disposer d'un nouvel anti-thrombotique, aussi efficace que les traitements habituels et dénué de cet effet indésirable, permettrait de répondre à un besoin revêtant une certaine importance en termes de santé publique

Compte tenu des thérapeutiques existantes et d'après les données des essais cliniques, le seul impact attendu pour cette spécialité en termes de santé publique résulte de la réduction de la survenue des TIH.

L'absence d'une nécessité d'une surveillance biologique pourrait par ailleurs avoir un impact positif sur l'organisation des soins notamment dans le cadre de son utilisation en ville.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité ARIXTRA. Cet intérêt est faible.

**Conclusion** : le service médical rendu par ARIXTRA dans ces deux indications est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu des données actuellement disponibles et de son mécanisme d'action (plausibilité biologique), ARIXTRA semble ne pas exposer les patients au risque de survenue d'une thrombopénie d'origine immuno-allergique.

Le fondaparinux (ARIXTRA dosages à 5 mg/0,4 ml ; 7,5 mg/0,6 ml et 10 mg/0,8 ml) en solution injectable en seringue pré-remplie présente une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) en termes de tolérance par rapport à la prise en charge

habituelle dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës (à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire).

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

4.3.1. Chez les patients ayant une thrombose veineuse profonde, l'objectif thérapeutique est d'éviter l'extension de la thrombose, de prévenir la survenue d'une embolie pulmonaire et de réduire le risque de survenue des complications à long terme.

Le traitement anticoagulant comprend une HNF ou une HBPM, avec un relais précoce par antivitamine K. Par rapport aux HNF, l'intérêt des HBPM réside dans leurs modalités d'administration, qui sont plus pratiques : 1 à 2 administrations quotidiennes par voie SC versus mise en place d'un abord veineux pour une perfusion IV continue ; surveillance biologique simplifiée chez certains patients<sup>1</sup>. Mais les HBPM exposent comme les HNF au risque de thrombopénie (le risque de TIH d'origine immuno-allergique est moindre avec les HBPM) et leur prescription nécessite une surveillance plaquettaire.

Le fondaparinux (ARIXTRA) représente une nouvelle alternative dans cette indication.

4.3.2 Les patients ayant une embolie pulmonaire relèvent d'une prise en charge initiale hospitalière en soins intensifs.

Le traitement vise à éviter le décès du patient, le risque de récurrence et de survenue de complications.

Le traitement anticoagulant de référence est une HNF (administrée par voie IV à la seringue électrique), quel que soit le degré de gravité. Un relais par anticoagulant oral doit être mis en œuvre rapidement.

Chez les patients ayant une embolie pulmonaire non compliquée, sans défaillance hémodynamique, une HBPM (la tinzaparine) peut représenter une alternative aux HNF.

Dans les études cliniques disponibles, elle a été prescrite en moyenne 7 jours ; le suivi a été limité à une période de 3 mois. L'impact sur la survenue des complications n'a pas été évalué.

Chez ces patients, le fondaparinux représente une nouvelle alternative à la tinzaparine.

Dans ces deux indications, le fondaparinux présente les mêmes avantages que les HBPM.

De plus,

- compte tenu des données actuellement disponibles et de son mécanisme d'action (plausibilité biologique), Il ne semble pas exposer les patients au risque de survenue d'une thrombopénie d'origine immuno-allergique, contrairement aux HNF et dans une moindre mesure aux HBPM.
- la posologie du fondaparinux ne nécessite aucun ajustement en fonction du poids des patients (entre 50 et 100 kg).

---

<sup>1</sup> La surveillance de paramètres de la coagulation restent nécessaires notamment chez les sujets les plus âgés, les patients ayant une insuffisance rénale et les sujets obèses.

#### 4.4. Population cible

La population cible est définie par les patients ayant une thrombose veineuse profonde (TVP) aiguë et/ou une embolie pulmonaire (EP) aiguë. Sont exclus les patients hémodynamiquement instables ou nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.

Les données épidémiologiques proviennent de deux sources.

Selon les données issues de l'étude OGER (2000), réalisées en population générale à partir d'un registre exhaustif des cas incidents de TVP et d'EP dans la ville de BREST, il apparaît que :

- l'incidence des TVP serait comprise entre 112/100 000 et 136/100 000, soit entre 67 200 et 81 600 nouveaux cas par an, dont 59 864 survenus à domicile.
- l'incidence des EP serait comprise entre 52/100 000 et 69/100 000, soit entre 31 200 et 41 400 nouveaux cas par an, dont environ 15 000 (40 %) chez des patients déjà hospitalisés.

Au total, un nombre de 98 400 à 123 000 MTEV/an surviendraient en France selon cette source.

Selon les données du PMSI fournies par la firme, il apparaît que :

- environ 74 500 patients ayant une TVP comme diagnostic principal ou associée ont été pris en charge en 2001
- environ 58 700 patients ayant une EP comme diagnostic principal ou associée ont été pris en charge en 2001.

En tenant compte des patients une TVP associée à une EP, un nombre total de 116 000 cas de MTEV ont été prises en charge en 2001 à l'hôpital. A ce chiffre, il faut rajouter les TVP survenues et prises en charge en ville (33 400).

Au total, un nombre de 150 000 MTEV/an surviendraient en France selon cette source.

Les données épidémiologiques issues de ces deux sources sont cohérentes.

Au total, l'incidence de la MTEV serait comprise entre 100 000 et 150 000 patients/an, dont près des 2/3 auraient une TVP.

Il faut déduire de cette population les patients ayant une forme sévère d'embolie pulmonaire, c'est-à-dire les patients hémodynamiquement instables ou ceux nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire. Si on fait l'hypothèse que cette population représente environ 20% des embolies pulmonaires, elle est environ de 10 000 patients/an.

Au total, la population de patients avec une TVP aiguë ou une forme d'EP non hémodynamiquement instables ou ne nécessitant pas de thrombolyse ou d'embolectomie serait comprise entre 90 000 et 140 000 patients chaque année en France.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription de ces trois présentations de la spécialité ARIXTRA sur la liste remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.

4.5.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription de l'A.M.M.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%.