

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

B/2 (CIP : 34009 365 647 4 9)

B/7 (CIP : 34009 365 648 0 0)

B/10 (CIP : 34009 365 649 7 8)

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

B/2 (CIP : 34009 365 650 5 0)

B/7 (CIP : 34009 365 651 1 1)

B/10 (CIP : 34009 365 652 8 9)

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

B/2 (CIP : 34009 365 653 4 0)

B/7 (CIP : 34009 365 654 0 1)

B/10 (CIP : 34009 365 655 7 9)

Laboratoire GlaxoSmithKline

DCI	fondaparinux sodique
Code ATC (2012)	B01AX05 (Antithrombotique). Inhibiteur sélectif indirect du facteur Xa
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission (en application de l'article R 163-21 du Code la Sécurité Sociale) suite aux questions posées par l'Affsaps en date du 28 décembre 2011
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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. »

SMR	Important
ASMR	La Commission considère qu'ARIXTRA (5 mg/0,4 ml ; 7,5 mg/0,6 ml et 10 mg/0,8 ml) n'apporte plus d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës.
Place dans la stratégie thérapeutique	1 ^{ère} intention dans le traitement initial des TVP aiguës et des EP aiguës.
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 12 novembre 2004
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.

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 (âgé, 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, 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.

Dans le présent avis, seules les indications dans le traitement curatif des événements thromboemboliques veineux aigus seront réévaluées.

03 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.** »

04 POSOLOGIE

La posologie recommandée de fondaparinux 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 initié dès que possible et généralement dans les 72 heures. La durée moyenne d'administration dans les études cliniques était 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, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution, du fait de la dégradation de la fonction rénale liée à l'âge.

Insuffisance rénale : le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (voir rubrique 4.4). 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. Le fondaparinux 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 atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution, ce groupe de patients n'ayant pas été étudié."

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës :

Des médicaments de la classe des inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa, relayés par les anticoagulants oraux :

- Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) administrées par voie sous-cutanée

Spécialités	DCI	SMR (avis)
FRAGMINE	Daltéparine sodique	Important [CT 5227 - 19/12/07]
FRAXIPARINE	Nadroparine calcique	Important [CT 2812 - 18/10/06]
FRAXODI	Nadroparine calcique	Important [CT 2812 - 18/10/06]
INNOHEP	Tinzaparine sodique	Important [CT 6965 - 16/12/09]
LOVENOX	Enoxaparine sodique	Important [CT 7047 - 02/12/09]

- Héparines non fractionnées (HNF)

Spécialités	DCI	SMR (avis)
CALCIPARINE	Héparine calcique	Important [CT 4857 - 23/01/08]
HEPARINE CHOAY	Héparine sodique	Important [CT 4860 - 03/09/08]

Un médicament inhibiteur direct du facteur Xa :

- rivaroxaban : XARELTO 15 et 20 mg, comprimés (SMR important, ASMR V dans la prise en charge des TVP, cf. Avis de la Commission du 14 mars 2012).

Les anticoagulants antivitamine K (en relais uniquement) :

- acénocoumarol : SINTROM 4 mg et MINISINTROM 1 mg
- fluindione : PREVISCAN 20 mg
- warfarine : COUMADINE 2 mg et 5 mg.

Leur SMR est important.

Traitement de l'embolie pulmonaire aiguë :

De même que pour les TVP, des médicaments de la classe des inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa, relayés par les anticoagulants oraux :

- Deux Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) administrées par voie sous-cutanée :

Spécialités	DCI	Indication	SMR (date d'avis)
INNOHEP	Tinzaparine sodique	Traitement curatif des EP sans signe de gravité, en l'absence de pathologie cardio-pulmonaire préexistante et à l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical ; INNOHEP n'est pas indiqué chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale récente.	Important (16/12/09)
LOVENOX	Enoxaparine sodique	Traitement curatif des TVP constituées, avec ou sans EP sans signe de gravité clinique, à l'exclusion des EP susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.	Important (02/12/09)

- Héparines non fractionnées

Les anticoagulants antivitamine K (en relais uniquement).

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (inscription SS + Coll)	21 septembre 2005
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.
SMR (libellé)	Important dans ces deux indications, avec un rapport efficacité/effets indésirables important et un intérêt de santé publique attendu faible
ASMR (libellé)	"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)."
Etudes demandées	Sans objet

(cf résultats en Annexe).

En l'absence de donnée clinique nouvelle, la Commission n'a pas modifié ses conclusions lors de l'examen du médicament à l'occasion de la demande de réinscription ; elle a rendu un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM. (Avis de réinscription du 18 novembre 2009).

07 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES CLINIQUES

07.1 Efficacité

La laboratoire n'a pas présenté de nouvelles données cliniques d'efficacité.

07.2 Tolérance

- Près de la moitié des cas d'événements indésirables à titre d'hémorragie rapportés concernent les dosages "curatifs" (5mg, 7,5 mg ou 10 mg) préconisés dans le traitement des TVP/EP (PSUR).
- On ne dispose pas d'information sur un mésusage éventuel avec ces dosages.

(Cf. Chapitre tolérance de l'avis de réévaluation d'ARIXTRA 2,5 mg dans ses indications de thromboprophylaxie.)

08 DONNEES D'UTILISATION

Les données actuelles des panels DOREMA et Thalès ne permettent pas d'analyser les prescriptions d'ARIXTRA indication par indication.

La répartition des prescriptions par dosage et les durées moyennes de traitement pour les différents dosages ont été extraites des données de la base Thalès (source : laboratoire). Afin d'estimer les prescriptions selon leur caractère préventif ou curatif, le dosage à 2,5 mg a été assimilé à une prescription en situation de prévention et les autres, en situation curative (cf. Tableau 1). Ceci surestime la quantité de prescriptions en situation préventive.

Tableau 1. Répartition des prescriptions d'ARIXTRA par dosages (source Thalès)

	Période : janvier à mars 2012	
	Nombre	Pourcentage
PREVENTIF ARIXTRA 2,5 mg	19 440	31,6%
CURATIF	42 120	68,4 %
ARIXTRA 5 mg	8 370	13,6 %
ARIXTRA 7,5 mg	30 510	49,6 %
ARIXTRA 10 mg	3 240	5,3 %
TOTAL Prescriptions ARIXTRA	61 560	100,0%

Pour les dosages à 5 mg, 7,5 mg et 10 mg, la durée moyenne de traitement a été de 13,8 jours et la médiane de 8 jours.

09 PROGRAMME D'ETUDES

Le plan de gestion des risque (validation par le CHMP : Août 2010) prévoit de poursuivre le système de recueil de déclarations spontanées avec revue continue et périodique des données. Un suivi accru des cas spontanés d'hémorragie et d'utilisation hors-AMM est en cours.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 et une surveillance biologique simplifiée chez certains patients. Mais les HBPM exposent comme les HNF au risque de thrombopénie (le risque de thrombose induite par l'héparine (TIH) d'origine immuno-allergique est moindre avec les HBPM) et leur prescription nécessite une surveillance plaquettaire.

Le rivaroxaban (XARELTO) par voie orale représente une alternative dans cette indication.

Les patients ayant une embolie pulmonaire relèvent d'une prise en charge initiale hospitalière en soins intensifs. Le traitement vise à éviter le décès, 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.

Dans ces deux indications, le fondaparinux (ARIXTRA) 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.
- de la posologie du fondaparinux qui ne nécessite aucun ajustement en fonction du poids des patients lorsqu'il est compris entre 50 et 100 kg.

Aucune étude n'a comparé le fondaparinux (voie SC) au rivaroxaban (XARELTO, per os).

Plusieurs recommandations de bonne pratique clinique sont disponibles :

- dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse (TVP et EP aiguës), l'AFSSAPS¹ recommande ARIXTRA 5 mg, 7,5 mg et 10 mg en première intention au même titre que les HBPM et l'HNF (Grade A). Les HBPM et ARIXTRA 5 mg, 7,5 mg et 10 mg sont recommandés de préférence à l'HNF (Grade A), compte tenu d'une plus grande commodité d'emploi, de l'absence de nécessité d'adapter les doses à des tests d'hémostase et d'un moindre risque de TIH (sous HBPM et surtout sous fondaparinux).
- L'ACCP en 2012² actualisant ses recommandations de 2008³ chez les patients ayant une TVP aiguë des membres inférieurs ou une EP aiguë, recommande un traitement initial par anticoagulant parentéral par HBPM, fondaparinux, HNF IV ou SC (Grade 1B). En cas de TVP aiguës, l'ACCP suggère l'utilisation d'HBPM ou de fondaparinux plutôt que celle de l'HNF par voie IV (Grade 2C) ou par voie SC (Grade 2B pour les HBPM ; grade 2C pour le fondaparinux). En cas d'EP aiguës, l'ACCP suggère l'utilisation d'HBPM ou de fondaparinux plutôt que celle de l'HNF par voie IV (grade 2C pour les HBPM, grade 2B pour le fondaparinux) ou par voie SC (Grade 2B pour les HBPM, grade 2C pour le fondaparinux).

Au total, le fondaparinux (ARIXTRA) reste un médicament de 1ère intention dans le traitement initial des TVP aiguës et des EP aiguës.

Prise en compte du risque hémorragique :

Selon l'AMM :

- Poids : « 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. »
- Durée moyenne d'administration : « dans les études cliniques, elle a été de 7 jours, l'expérience clinique au-delà de 10 jours est limitée. »
- Sujets âgés : « aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Chez les patients de 75 ans et plus, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution, du fait de la dégradation de la fonction rénale liée à l'âge. »
- Insuffisance rénale : « Le fondaparinux 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 ». Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Au total, chez les patients ayant une insuffisance rénale avec une clairance < 30 ml/min, ARIXTRA ne doit pas être utilisé.

Chez les sujets de poids < 50 kg et/ou âgés de 75 ans et plus, l'utilisation du fondaparinux ne doit être envisagée qu'avec une grande prudence compte tenu du risque hémorragique.

¹ PREVENTION ET TRAITEMENT DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE EN MEDECINE. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), décembre 2009.

² Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141 (suppl):e419S-e494S

³ Kearon C, Raskob GE, Comerota AJ, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:454-545.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Réévaluation du Service Médical Rendu

La maladie thrombo-embolique veineuse (thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]) peut engager le pronostic vital. L'EP 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 reste important dans le traitement à la phase aiguë de la TVP et de l'EP.

ARIXTRA est un médicament de 1^{ère} intention.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est important. Disposer de traitements efficaces des événements thromboemboliques veineux et bien tolérés sur le plan hémorragique, en particulier chez les sujets à risque, constitue un besoin de santé publique.

Au vu des données de suivi de pharmacovigilance de la spécialité ARIXTRA (montrant que la moitié des événements hémorragiques déclarés concernait les traitements curatifs et l'existence d'un mésusage), et compte tenu des traitements existants actuellement, les spécialités ARIXTRA 5mg, 7,5mg, 10 mg n'ont pas d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité, et ce même chez les sujets âgés de moins de 75 ans et en l'absence d'insuffisance rénale. Ainsi, ces spécialités ne sont en mesure d'apporter qu'une réponse très partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, les spécialités ARIXTRA 5mg, 7,5 mg et 10 mg ne présentent pas d'intérêt de santé publique dans cette indication (traitement curatif des TVP et embolies pulmonaires aiguës).

Il existe des alternatives médicamenteuses :

- En cas de thromboses veineuses profondes aiguës : par voie injectable une HBPM ou une héparine non fractionnée ; par voie orale le rivaroxaban (XARELTO). Si une embolie pulmonaire est associée à la TVP, seules l'énoxaparine (LOVENOX) et la tinzaparine (INNOHEP) sont indiquées.
- En cas d'embolie pulmonaire : une HNF (traitement de référence) ou la tinzaparine.

Dès que possible, un relais par un anticoagulant oral sera prescrit rapidement en relais.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ARIXTRA (aux dosages à 5 mg/0,4 ml ; 7,5 mg/0,6 ml et 10 mg/0,8 ml) en traitement curatif en aigu (5 à 7 jours) des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires dans les conditions de l'AMM est important.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %.**

011.2 Réévaluation de l'amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère qu'ARIXTRA (5 mg/0,4 ml ; 7,5 mg/0,6 ml et 10 mg/0,8 ml) n'apporte plus d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës.

011.3 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription d'ARIXTRA à 5, 7,5 et 10 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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. »

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

ANNEXE

Rappel des résultats disponibles lors de l'évaluation précédente :

L'efficacité et la tolérance d'ARIXTRA ont été évaluées au cours de 3 essais cliniques, dont deux études de phase III :

- Etude 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. 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, ou 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).
- Etude 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. 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 a été définie par une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse profonde symptomatique n'ayant pas entraîné de décès, ou 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 pourcentage 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%.

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.

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 %).