

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

B/2 (CIP : 34009 359 225 4 0)

B/7 (CIP : 34009 359 226 0 1)

B/10 (CIP : 34009 563 619 7 7)

Laboratoire GlaxoSmithKline

DCI	fondaparinux sodique
Code ATC (année)	B01AX05 (Antithrombotique). Inhibiteur sélectif indirect du facteur Xa
Motif de l'examen	Réévaluation du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu, à l'initiative de la Commission (en application de l'article R 163-21 du Code la Sécurité Sociale) suite aux questions posées par l'Afssaps en date du 28 décembre 2011
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« - Prévention des événements thromboemboliques 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 thromboemboliques veineux 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. - Prévention des événements thromboemboliques veineux chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë telle que insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës. »

SMR	<p>Le SMR d'ARIXTRA 2,5 mg est :</p> <ul style="list-style-type: none"> - important en thromboprophylaxie initiale et prolongée après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte, telle que fracture de hanche, - important en thromboprophylaxie initiale et insuffisant en thromboprophylaxie prolongée après chirurgie orthopédique programmée 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 que insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës,
ASMR	<p>Compte tenu du risque de mésusage constaté depuis plusieurs années avec ARIXTRA 2,5 mg, de l'insuffisance d'évaluation d'ARIXTRA 2,5 mg en cas de nécessité de thromboprophylaxie prolongée, du risque d'hémorragie grave ou mortelle observé chez les patients de moins de 50 kg, de plus de 75 ans et/ou en cas d'insuffisance rénale, la Commission considère que ARIXTRA 2,5 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) en prévention des événements thromboemboliques veineux après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur et chez les patients jugés à haut risque thromboembolique après chirurgie abdominale ou alités pour une affection médicale aiguë.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Traitement de 1^{ère} intention.</p>
Recommandations de la Commission	<p>La Commission souligne la nécessité absolue, eu égard aux données de sécurité rapportée, 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.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>Date initiale (procédure européenne centralisée) : 21 mars 2002</p> <p>Extensions d'indication de la thromboprophylaxie par ARIXTRA 2,5 mg :</p> <ul style="list-style-type: none">- 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.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>ARIXTRA fait l'objet d'un PGR européen et, depuis janvier 2007, d'un suivi national de pharmacovigilance.</p>

Classification ATC	<p>2012</p> <p>B Sang et organes hématopoïétiques</p> <p>B01 Antithrombotiques</p> <p>B01A Antithrombotiques</p> <p>B01AX Autres médicaments antithrombotiques</p> <p>B01AX05 Fondaparinux</p>
--------------------	--

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 en thromboprophylaxie du dosage à 2,5 mg seront réévaluées.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « - **Prévention des événements thromboemboliques 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 thromboemboliques veineux 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 (cf. Pharmacodynamie).**
- **Prévention des événements thromboemboliques veineux chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'événements thromboemboliques 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. »

04 POSOLOGIE

Patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure ou d'une chirurgie abdominale :

La posologie recommandée de fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour, administrée en postopératoire par injection sous-cutanée. 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 sera poursuivi jusqu'à diminution du risque thromboembolique veineux, habituellement jusqu'à déambulation du patient, au moins pendant 5 à 9 jours après l'intervention.

Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche, l'expérience montre que le risque thromboembolique veineux persiste au-delà du 9^e jour postopératoire. Chez ces patients, une prophylaxie prolongée par fondaparinux sera envisagée pour une durée allant jusqu'à 24 jours supplémentaires.

Patients en milieu médical, à haut risque d'événements thromboemboliques selon une évaluation du risque individuel : la posologie recommandée de fondaparinux 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 et situations particulières :

- **Sujets âgés :** les sujets âgés présentent un risque accru de saignement. Une dégradation de la fonction rénale apparaissant généralement avec l'âge, les patients âgés peuvent présenter une réduction de l'élimination et un accroissement des concentrations plasmatiques de fondaparinux. Chez les patients âgés, le fondaparinux sera utilisé avec précaution.
- **Insuffisance rénale et prévention des ETV (événements thromboemboliques) :** l'élimination du fondaparinux est essentiellement rénale. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min, le fondaparinux ne doit pas être utilisé. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min, la posologie de fondaparinux devra être réduite à 1,5 mg une fois par jour. Les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min présentent un risque hémorragique accru ainsi qu'un risque accru d'événements thromboemboliques veineux et seront traités avec précaution. Chez les patients ayant une

clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, les données cliniques disponibles sont limitées.

Aucune réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 ml/min).

- Insuffisance hépatique et prévention des ETV : 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.
- Faible poids corporel et prévention des ETV : les patients d'un poids inférieur à 50 kg ont un risque accru de saignement. L'élimination du fondaparinux diminuant avec le poids, le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez ces patients.
- Prévention des événements thromboemboliques veineux survenant après une intervention chirurgicale : chez les patients bénéficiant d'une chirurgie, l'heure d'administration de la première injection de fondaparinux 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 de fondaparinux 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.
- Rachianesthésie/anesthésie péridurale : chez les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure, des hématomes rachidiens ou périduraux, susceptibles d'induire une paralysie prolongée ou permanente, ne peuvent être exclus lors de l'administration du fondaparinux au décours d'une rachianesthésie/anesthésie péridurale ou d'une ponction lombaire. Le risque de ces événements rares peut être augmenté par l'utilisation postopératoire prolongée de cathéters périduraux ou par l'administration concomitante d'autres médicaments agissant sur l'hémostase."

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les objectifs de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est :

- d'éviter les deux complications que sont l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique,
- de réduire la mortalité associée à la survenue d'une embolie pulmonaire.

Elle est réalisée habituellement jusqu'à déambulation active du patient.

Chez l'adulte, après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur pour pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou, après chirurgie pour fracture de hanche, le risque thromboembolique est élevé et nécessite la prescription systématique de mesures prophylactiques. Il en est de même chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques et alités pour une affection médicale aiguë ou après chirurgie abdominale. Les patients les plus à risque sont notamment ceux ayant des antécédents de maladie thromboembolique veineuse.

La thromboprophylaxie peut faire appel à des médicaments et/ou à des moyens mécaniques (notamment en cas de contre-indications aux médicaments). Plusieurs alternatives médicamenteuses sont disponibles (cf. paragraphe 06).

La survenue d'une hémorragie grave pouvant être fatale est le principal risque associé à la prise de ces médicaments.

Les facteurs accroissant le risque hémorragique sont un âge avancé, un faible poids corporel et un surdosage par accumulation suite à d'un défaut d'élimination de l'anticoagulant. Dans le cas du fondaparinux (ARIXTRA), comme son élimination se fait principalement par voie rénale et sous forme inchangée, un risque de surdosage est très possible en cas d'insuffisance rénale. Il existe des alternatives. En cas d'insuffisance rénale modérée, les alternatives sont : HNF, HBPM,

ELIQUIS et avec prudence XARELTO. En cas d'insuffisance rénale sévère, on peut utiliser une HNF, avec prudence XARELTO et ELIQUIS, ou recourir à des moyens mécaniques.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Pour la thromboprophylaxie initiale en chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs

Les inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa :

- Héparines de bas poids moléculaires (HBPM) par voie SC :

Spécialités	DCI	SMR [avis]
FRAGMINE	Daltéparine sodique	Important [CT 5227 - 19/12/07]
FRAXIPARINE	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]

- Héparine non fractionnée (HNF), par voie SC

Spécialités	DCI	SMR [avis]
CALCIPARINE	Héparine calcique	Important [CT 4857 - 23/01/08]

Trois anticoagulants par voie orale disposent également de l'indication « thromboprophylaxie initiale en chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs » après chirurgie pour mise en place d'une prothèse totale de hanche ou de prothèse totale du genou. Ce sont :

- Deux inhibiteurs directs du facteur Xa :

Spécialités	DCI	SMR (avis)
ELIQUIS	Apixaban	Important [CT 11097 - 18/01/12]
XARELTO	Rivaroxaban	Important [CT 6017 - 21/01/09]

- Un inhibiteur direct de la thrombine :

Spécialités	DCI	SMR (avis)
PRADAXA	Dabigatran	Important [CT 5528 - 16/07/08]

Pour la thromboprophylaxie prolongée en chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs

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 l'énoxaparine (LOVENOX) et pour la daltéparine (FRAGMINE) 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 etexilate) 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 HBPM et l'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

Parmi les HBPM : FRAGMINE et LOVENOX

L'HNF

D'autres médicaments peuvent être utilisés dans ces différentes situations cliniques. Il s'agit de médicaments de seconde intention

Les antivitamines K (en relais d'une HBPM/HNF) : COUMADINE (warfarine), PREVISCAN (fluindione), SINTROM et MINI-SINTROM (acénocoumarol).

ORGARAN (danaparoiide sodique) : ce médicament est indiqué d'une part pour la thromboprophylaxie en chirurgie oncologique et orthopédique, et d'autre part chez les patients nécessitant un traitement préventif antithrombotique par voie parentérale et atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë sans complications thromboemboliques ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II.

ARGANOVA (argatroban) est indiqué pour l'anticoagulation chez les adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II, nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale.

06.2 Autres technologies de santé

Le principe des méthodes mécaniques est de s'opposer à la stase veineuse en suppléant la fonction "pompe" du mollet et de la voûte plantaire pour accélérer le flux sanguin dans les membres inférieurs. Les moyens mécaniques actuellement disponibles sont : la contention élastique (bas, chaussettes ou bandes de contention), la compression pneumatique intermittente (CPI) et la compression plantaire (CP). En l'absence de comparaison directe de niveau 1 avec les autres moyens prophylactiques, les moyens mécaniques ne sont pas recommandés seuls en première intention (grade A). Les moyens mécaniques sont proposés, dans la mesure du possible, en association avec les traitements antithrombotiques car la somme de leurs différents effets est bénéfique. Lorsque les anticoagulants sont contre-indiqués ou que la balance bénéfice/risque est défavorable à l'introduction des antithrombotiques, notamment en raison d'un risque hémorragique particulier, la prévention mécanique a un intérêt certain [SFAR, 2005 et 2011].

Conclusion : Il existe plusieurs comparateurs cliniquement pertinents. Parmi les anticoagulants figurent en particulier les HBPM. Les HNF représentent actuellement un traitement de 2^{ème} intention sauf en cas d'insuffisance rénale sévère où ils représentent le traitement médicamenteux de référence, les HBPM (et le fondaparinux) étant alors contre-indiqués. Les anticoagulants oraux non antivitamine K (ELIQUIS, PRADAXA, XARELTO) représentent aussi des alternatives au fondaparinux, y compris en cas d'insuffisance rénale. D'autres anticoagulants (ORGARAN, ARGANOVA) sont indiqués plus spécifiquement dans le contexte d'une thrombose induite par l'héparine (TIH). Les moyens mécaniques sont recommandés en association avec le traitement médical ainsi qu'en cas de contre-indication au traitement pharmacologique anticoagulant.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

07.1 Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou :

1ère évaluation :

Date de l'avis (inscription Coll)	16 octobre 2002
Indication	Prévention pour une durée maximale de 9 jours des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	« 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 termes 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). »
Etudes demandées	

2^{ème} évaluation : Suite à l'extension d'indication de la durée de thromboprophylaxie après fracture de hanche, une réévaluation du SMR et de l'ASMR en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur a été faite. Selon l'avis du 16 juin 2004 :

Thromboprophylaxie initiale :

Date de l'avis (inscription SS + Coll)	16 juin 2004
Indication	Pour la thromboprophylaxie initiale, c'est-à-dire d'une durée maximale de 9 jours :
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	« L'amélioration du service médical rendu par fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) est de niveau III (modéré) par rapport à l'énoxaparine (LOVENOX) en termes d'efficacité, uniquement chez les patients ayant des antécédents de maladie thrombo-embolique veineuse (phlébites et/ou embolies pulmonaires) et ayant un poids supérieur à 50 kg et une clairance de la créatinine supérieure à 50 ml/min. Il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'énoxaparine (LOVENOX) (niveau V) pour les autres patients. »
Etudes demandées	

Thromboprophylaxie pendant les 19-23 jours suivant une période initiale d'une semaine :

- Après chirurgie programmée pour prothèse de hanche ou chirurgie du genou (réévaluation) :

Date de l'avis (inscription SS + Coll)	16 juin 2004
Indication	Pour la thromboprophylaxie pendant les 19-23 jours suivant une période initiale d'une semaine, après chirurgie programmée pour prothèse de hanche ou chirurgie du genou (réévaluation),
SMR (libellé)	« Dans la thromboprophylaxie pendant les 19-23 jours suivant une période initiale d'une semaine, après chirurgie programmée pour prothèse de hanche ou chirurgie du genou, le rapport efficacité/effets indésirables du fondaparinux n'est pas évaluable, en l'absence de donnée ayant évalué le fondaparinux dans cette situation clinique. Le niveau de service médical rendu par la spécialité ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, en solution injectable est insuffisant, compte tenu de l'absence de donnée dans cette situation clinique. »
ASMR (libellé)	Sans objet
Etudes demandées	

- Après chirurgie pour fracture de hanche (extension d'indication)

Date de l'avis (inscription SS + Coll)	16 juin 2004
Indication	Pour la thromboprophylaxie pendant les 19-23 jours suivant une période initiale d'une semaine, après chirurgie pour fracture de hanche (extension d'indication) :
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	« ASMR de niveau III (modéré) en termes d'efficacité dans la prise en charge, uniquement chez les patients dont le poids est supérieur à 50 kg et la clairance de la créatinine supérieure à 50 ml/min. »
Etudes demandées	

07.2 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.

Date de l'avis (inscription SS + Coll)	21 septembre 2005
SMR	Important
ASMR	<p>« 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 ARTEMIS 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.</p> <p>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 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 ».</p>
Etudes demandées	La Commission de la transparence a souhaité « 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 ».

07.3 Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer.

Date de l'avis (inscription SS + Coll)	18 avril 2007
SMR	Important
ASMR	<p>« ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à la daltéparine, l'HBPM testée dans l'étude PEGASUS. Compte tenu des données actuellement disponibles et de son mécanisme d'action (plausibilité biologique), ARIXTRA semble ne pas exposer au risque de survenue d'une thrombopénie d'origine immuno-allergique. Cependant, on ne peut exclure un risque accru de saignements majeurs avec fondaparinux en comparaison à la daltéparine dans l'étude PEGASUS dans laquelle la durée de la thromboprophylaxie a souvent été inférieure à 10 jours. Or, une thromboprophylaxie non limitée à 10 jours sera sûrement envisagée chez la majorité de ces patients, tout particulièrement chez ceux traités pour un cancer ».</p>
Etudes demandées	Néant.

08 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

8.1.1 Thromboprophylaxie après chirurgie orthopédique majeure des membres inférieurs (après PTH et PTG ou fracture de hanche)

Il n'y a pas de nouvelle donnée clinique depuis le précédent avis.

L'étude FONDACAST (FONDaparinux in patients with a plaster CAST), conduite entre le 30 décembre 2008 et le 4 juillet 2011, a été faite dans un contexte hors AMM de traumatologie orthopédique non chirurgicale. Dans cette étude de supériorité multicentrique, randomisée, ouverte, l'efficacité et les effets indésirables d'ARIXTRA 2,5 mg x1/j par voie SC (1,5 mgx1/j en cas de clairance de la créatinine entre 20 et 50 ml/min) ont été comparé à ceux de la nadroparine (HBPM) 2850 UI anti-Xa/0,3 ml x1/j par voie SC. Ont été inclus 1 349 patients adultes nécessitant une immobilisation rigide ou semi-rigide, pour une durée prévisionnelle d'au moins 21 jours et d'au plus 45 jours, en raison d'un traumatisme isolé du membre inférieur se situant au dessous du genou et ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale. Aussi, les résultats de cette étude ne sont pas présentés dans cet avis.

8.1.2 Thromboprophylaxie en chirurgie abdominale chez l'adulte considéré comme étant à haut risque de complications thromboemboliques en particulier en cas de chirurgie abdominale pour cancer

Il n'y a pas de nouvelle donnée clinique depuis le précédent avis.

8.1.3 Thromboprophylaxie chez l'adulte alité pour une affection médicale aiguë et considéré comme étant à haut risque de complications thromboemboliques

Il n'y a pas de nouvelle donnée clinique depuis le précédent avis.

08.2 Effets indésirables

Depuis sa mise sur le marché (décembre 2001) dix-huit PSUR ont été soumis aux autorités de santé des pays dans lesquels ARIXTRA est enregistré. ARIXTRA est commercialisé en France depuis décembre 2002 et fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance par le Centre Régional de PharmacoVigilance (CRPV) de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) depuis le 13 février 2007.

Selon le dernier PSUR couvrant la période décembre 2010 - décembre 2011, l'exposition totale est estimée à 10,8 millions de patients. L'exposition cumulée au fondaparinux est estimée en considérant que la durée de traitement par ARIXTRA se situe entre 13 et 15 jours (selon les pays) en préventif et de 7 jours pour un traitement curatif.

En France, selon le suivi national de pharmacovigilance, l'exposition cumulée estimée selon la même méthode, serait de 3,66 millions de patients depuis le début de la commercialisation en France (décembre 2002) et jusqu'au 31 mars 2012, dont la moitié (1,87 millions) à un dosage à 2,5 mg.

08.2.1 Risque hémorragique

Données des PSUR 2010-2011

Dans le PSUR portant sur la période du 7 décembre 2010 au 6 décembre 2011, 766 cas (1 839 événements indésirables) ont été notifiés au niveau international dont 532 (69,5%) comportaient un critère de gravité.

La majorité des notifications ont été observées en France (34%), au Japon (19%), et aux Etats-Unis d'Amérique (18%).

Depuis le début de la commercialisation d'ARIXTRA, un total de 3 394 cas d'hémorragies a été rapporté : 409 (16,9%) étaient associées à une utilisation hors AMM et 272 (8,0%) de ces patients sont décédés; 40% de ces notifications provenaient de France, 19% du Japon, 15% des USA et 10% d'Allemagne. Dans la plupart des cas, le lien entre des facteurs de risque hémorragiques selon l'âge, le poids et la fonction rénale n'a pu être apprécié. On peut relever cependant que 43,4% des patients avaient plus de 70 ans (15% d'informations manquantes), 52% étaient des femmes (10% d'informations manquantes), 2% avaient un poids inférieur à 50 kg (75% d'informations manquantes) et 9,2% une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min (84% d'informations manquantes).

Sur les 272 décès rapportés, 72 observations ont confirmé que :

- 38 (52,8%) ont été la conséquence directe ou indirecte d'un événement hémorragique :
 - o 17 après une hémorragie cérébrale (17 cas),
 - o 5 après une hémorragie gastro-intestinale (5 cas),
 - o 5 après une hémorragie rétro-péritonéale (5 cas),
 - o 8 après des hémorragies non spécifiées (8 cas),
 - o 2 cas de choc hémorragique (2 cas),
 - o 1 cas d'hémorragie au site de biopsie.

Un facteur de risque hémorragique a été retrouvé pour 25/38 cas liés directement ou indirectement à un événement hémorragique : erreur d'administration du produit, âge >75 ans, traitement concomitant augmentant le risque hémorragique ou utilisation dans des indications hors AMM.

- Dans 4 cas (5,5%), la cause du décès a été imputée à une embolie pulmonaire ; un manque d'efficacité peut potentiellement être évoqué (source : le laboratoire).
- Dans les 30 cas restants, l'information n'est pas disponible.

Selon l'analyse cumulative des cas observés depuis le début de la commercialisation, les effets indésirables hémorragiques constituent la première cause de décès pour les patients (258/319 ; 80,9%).

Suivi national de Pharmacovigilance

Un suivi national de Pharmacovigilance a été mis en place depuis la commercialisation suite à la notification d'accidents hémorragiques survenant lors de traitements par ARIXTRA. Les premières conclusions inhérentes à ce suivi réalisé depuis la commercialisation et jusqu'au 31 janvier 2007, étaient que: *"les hématomes et hémorragies représentaient la grande majorité des effets indésirables rapportés avec ARIXTRA et qu'il s'agissait de cas graves touchant les patients âgés. " Le taux de notification est de 5,5 accidents hémorragiques pour 10 000 patients."* La proportion de mésusages (dosage inapproprié, indication hors AMM,...) représentait 40% de ces observations.

A la demande de l'Afssaps, un courrier aux prescripteurs a été adressé en juin 2007 rappelant les règles de bon usage. Depuis cette date, les délégués médicaux sont tenus de remettre aux professionnels de santé une "fiche de bon usage" rappelant les indications, les contre-indications et les précautions d'emploi dans les populations à risque hémorragique (sujets âgés, de faible poids corporel ou insuffisants rénaux).

Un second rapport portant sur la période du 1er février 2007 au 30 septembre 2008 fait état d'un taux de notification de 3 accidents hémorragiques pour 10 000 patients traités versus 5,5/10 000 lors de la première enquête.

Durant cette période, 319 des 444 effets indésirables rapportés ont été des effets hémorragiques (72%). Quel que soit le type d'effet, hémorragique ou non, le dosage en cause était dans 53% un dosage "curatif" et un mésusage a été retrouvé dans 42% des cas (indication hors AMM, durée non conforme au RCP ou erreur de posologie). Un autre médicament a été suspecté avec la même degré d'imputabilité que le fondaparinux, dans 51 dossiers (16% du total).

Les accidents hémorragiques concernaient des patients âgés (73 ans versus 58,5 ans pour les autres effets) ; ils comportaient un critère de gravité dans 92% des cas et 25 décès ont été considérés comme liés à un accident hémorragique.

Un troisième rapport porte sur la période du 1er octobre 2008 au 30 mars 2011. Durant cette période 884 cas d'effets indésirables ont été analysés dont 554 effets hémorragiques (63% des cas), 488 cas (88%) ayant été considérés comme graves. Les accidents hémorragiques ont concerné des patients âgés en moyenne de 70 ans et il s'agissait de femmes dans 56% des cas. Le fondaparinux est le seul produit suspecté dans 70% des cas.

Lorsque l'information était disponible (non évaluable dans 116 cas soit 20%), les présentations impliquées sont celles à 5 mg, 7,5 mg et 10 mg dans 218 cas (40%) et de 2,5 mg dans 219 autres cas (40%). Lorsque l'indication était évaluable (pour 459 cas soit 54% des dossiers informatifs), un mésusage a été retenu dans 250 cas. Le mésusage concerne l'indication (159 cas), la durée (61 cas) ou la posologie (30 cas).

Selon le rapport de la Commission Nationale de Pharmacovigilance en date du 27 septembre 2011, les taux de notification pour la période octobre 2008 / février 2011 sont les suivants :

Sur l'ensemble de la période et sur un total de 1 562 455 (654 533 en préventif et 908 012 en curatif) patients ayant reçu ARIXTRA, le taux de notification, a été de 884 effets indésirables, soit un **taux de notification de 1 effet indésirable pour 1 767 patients traités**.

En ce qui concerne les effets indésirables hémorragiques, le taux de notifications est de 554 effets indésirables pour 1 562 454 patients traités, soit un **taux de notification de 1 effet indésirable pour 2 820 patients traités** avec la répartition suivante : 1/3 363 patients traités en curatif et 1/ 2 406 patients traités en préventif.

Tableau 1 : taux de notification des patients traités dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance

	Enquête 1 Dec 2002 à Fev 2007 (51 mois)	Enquête 2 Mars 2007 à Sept 008 (20 mois)	Enquête 3 Oct 2008 à Mars 2011 (29 mois)
Nombre total de patients traités	1 562 455		
	47 146 sur 2003-2005 174 074 en 2006	992 123	1 562 455
Répartition préventif curatif	47 146*	626 353 365 770	654 533 908 012
Nombre d'effets Taux de notification	188 1/1 177	620 1/1 600	884 1/1 767
Nombre d'effets hémorragiques Taux de notification	97 1/1 795	378 1/2 624	554 1/2 820
Présentation 2,5mg Nombre d'effets hémorragiques Taux de notification	25 1/1 886 patients sur 2003-2005	172 1/3 641 patients	272 1/2 406 patients
Présentation 5-7,5 et 10 mg Nombre d'effets hémorragiques Taux de notification	56 1/1 680	206 1/1 775	272 1/3 363

*uniquement sur 2003-2005

Ce rapport note qu' « il existe depuis 2008 une stabilité des ventes pour la posologie préventive et une augmentation des ventes pour les formes curatives avec parallèlement une stabilité ou baisse des taux de notification, notamment pour les formes curatives. C'est avec la forme à 2,5 mg qu'on observe une augmentation du taux de notification. Concernant le risque hémorragique, « en France sur cette période (octobre 2008-mars 2011), les effets hémorragiques sont superposables à ce que nous observons depuis 2007 à savoir qu'ils représentent la majorité des effets indésirables rapportés, qu'il s'agit d'effets graves et nécessitent de recourir à des transfusions, voire à de nouvelles interventions. » L'âge (>70 ans) semble être toujours un facteur de risque d'accident hémorragique. Sur cette période le profil d'utilisation du fondaparinux semble avoir changé puisque contrairement au point précédent, les posologies curatives ont été plus utilisées, représentant 58% des ventes (pour 37% lors du point précédent) alors que ces posologies ne représentent « que » 50% des accidents hémorragiques : on observe en effet une augmentation du taux de notification des accidents hémorragiques avec la forme à 2.5 mg ce qui ne peut que renforcer l'urgence de disposer en France de la forme à 1,5 mg. Les utilisations hors AMM sont toujours présentes, représentant plus de 50% des atteintes hémorragiques et de tous les effets. Cette augmentation du mésusage est à relativiser par rapport aux points précédents puisque ces cas de mésusage sans effets indésirables nous sont désormais transmis par le laboratoire. »

Le rapport indique également qu' « après discussion avec le laboratoire et des cliniciens hospitaliers, il apparaît que c'est auprès des médecins de ville que le message concernant le bon usage du fondaparinux doit circuler. Les utilisations hors AMM en ville concerneraient les patients pris en charge pour un cancer et nécessitant une anticoagulation au long cours ainsi que les patients nécessitant une prévention médicale à moyen voire long terme. Dans ces deux situations les médecins préfèrent instaurer un traitement par fondaparinux à un traitement par AVK. Il faut rappeler que les conférences internationales recommandent une prophylaxie en particulier par fondaparinux dans des situations chirurgicales mais aussi médicales qui quoique recommandées sont formellement hors AMM (chirurgie thoracique, chirurgie bariatrique, cancer) [Prevention of

venous thromboembolism, American College of Chest physicians, Evidence based clinical practice guidelines 8th Edition Chest 2008]). »

A l'issue de cette expertise, les rapporteurs ont fait les propositions suivantes :

- « - Urgence de la forme 1.5 mg pour les patients ayant une insuffisance rénale et/ou les sujets âgés.
- Promotion du développement d'un antidote.
- Harmonisation de la rubrique 4.8 du RCP.
- Poursuite du suivi de Pharmacovigilance en allégeant les modalités du suivi. »

Depuis, les modalités du suivi national de pharmacovigilance d'ARIXTRA ont été allégées en passant d'une surveillance mensuelle à trimestrielle.

Discussions et conclusion de l'analyse du risque hémorragique

Plusieurs facteurs de risque hémorragique sous fondaparinux ont été identifiés : insuffisance rénale, âge avancé (75 ans), faible poids corporel (< 50 kg) et horaire de 1ère administration post-chirurgicale.

Insuffisance rénale :

La fréquence des hémorragies majeures sous fondaparinux augmente lorsque la clairance de la créatinine diminue. Il y a des arguments pharmacologiques suggérant qu'existe un risque d'accumulation lorsque la fonction rénale est altérée, notamment chez le sujet âgé, cible privilégiée de la prévention.

Selon les données de pharmacovigilance, 50% des notifications concernent la dose de 2,5 mg. Or l'état de la fonction rénale n'est pas identifiée jusque dans 80% des cas discutés selon les rapports de pharmacovigilance considérés. De plus, il n'y a pas d'information sur le moment de l'hémorragie par rapport au début du traitement.

Un ajustement posologique est proposé pour réduire le risque hémorragique en cas d'insuffisance rénale modérée.

L'évaluation initiale reposait essentiellement sur les résultats d'une étude de cinétique¹. Pour compléter le dossier présenté par le laboratoire pour le dosage à 1,5 mg, la Commission de la transparence avait demandé que soit réalisée une étude clinique d'efficacité et de tolérance avec ce dosage. (cf avis ARIXTRA 1,5 mg) :

Faible poids corporel

Chez les sujets de faible poids, aucun ajustement posologique n'est préconisé dans le RCP. La réduction posologique à 1,5 mg/j n'est proposée qu'en cas d'insuffisance rénale modérée.

En pratique, dans les situations cliniques à risque hémorragique élevé (faible poids corporel, insuffisance rénale modérée, âge avancé), il existe des alternatives non médicamenteuses (moyens mécaniques) et /ou médicamenteuses : une HNF (CALCIPARINE en France) notamment. Ces alternatives sont préconisées chez ces patients par plusieurs sociétés savantes dont les recommandations ont été actualisées en 2011/2012.

Le dosage à 1,5 mg est utilisé essentiellement au Japon. Des hémorragies ont été rapportées avec ce dosage mais les données d'exposition ne sont pas disponibles (selon les données de pharmacovigilance internationale fournies par le laboratoire), ce qui ne permet pas de conclure à l'intérêt du dosage à 1,5 mg pour réduire le risque hémorragique chez les patients les plus à risque. Le fondaparinux n'a pas d'AMM aux Etats-Unis. Les recommandations américaines préconisent d'utiliser les alternatives plutôt que le fondaparinux dans ces situations.

¹ Alexander G.G. Turpie et al. Pharmacokinetic and clinical data supporting the use of fondaparinux 1.5mg once daily in the prevention of venous thromboembolism in renally impaired patients. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2009, 20:114–121.

Le risque hémorragique peut être expliqué par le mésusage. Un mésusage a été constaté, depuis plusieurs années par l'Afssaps/l'ANSM (cf. lettre de son Directeur du 28 décembre 2011). Il a été aussi retrouvé dans plusieurs études observationnelles post-inscription, réalisées en thromboprophylaxie post-chirurgicale. D'après ces données, ce mésusage correspond essentiellement à un usage dans des indications non validées par une AMM et/ou à une durée de thromboprophylaxie plus longue que celle validée par une AMM. Or, la marge thérapeutique du fondaparinux est étroite et il risque d'autant plus de s'accumuler que la durée de traitement est prolongée.

Age avancé :

Chez les sujets de faible poids, aucun ajustement posologique n'est préconisé dans le RCP. La réduction posologique à 1,5 mg/j n'est proposée qu'en cas d'insuffisance rénale modérée.

Horaire de la 1^{ère} administration :

Dans les indications de thromboprophylaxie, le risque hémorragique semble survenir rapidement avec le dosage de 2,5 mg comme en témoignent les données de cinétique de survenue des hémorragies. Ce risque est en effet réduit en chirurgie orthopédique majeure lorsque l'heure de la 1^{ère} administration de fondaparinux a lieu 6 heures et non pas 4 heures après la fin de l'acte chirurgical (modifications du RCP). De plus, le laboratoire et plusieurs recommandations pour la pratique clinique préconisent désormais au moins 8 heures actuellement.

En conclusion, chez les patients ayant une insuffisance rénale avec une clairance < 50 ml/min, ARIXTRA ne doit pas être utilisé à la posologie de 2,5 mg une fois par jour.

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 et de l'absence d'ajustement posologique possible.

08.2.2 Autres effets indésirables

D'autres événements indésirables font l'objet d'un suivi particulier et d'une analyse cumulative depuis le début de la commercialisation d'ARIXTRA. Selon le dernier PSUR (période allant du 7 décembre 2010 au 6 décembre 2011) :

- Utilisation hors AMM : suite à l'alerte émise par l'AFSSAPS lors du lancement du suivi national français et de la détection d'un signal par l'analyse de disproportionnalité effectué par le laboratoire, il a été décidé, en accord avec le CHMP/AFSSAPS, de diffuser une lettre de type DHCPL (Dear Health Care Professional Letter) uniquement en France (la grande majorité des cas ayant été observés en France [60%]) informant les prescripteurs des risques associés à une utilisation hors-AMM du fondaparinux sachant que la majorité des effets indésirables rapportés associés à une utilisation hors-AMM sont de types hémorragiques dans 61% des cas.
- Echec thérapeutique : une analyse cumulative réalisée depuis décembre 2001 révèle que 471 observations ont été rapportées. Le taux de notification de ces événements a diminué de 64/100 000 (PSUR n°4, période de juin03-déc03) à 1, 4/100 000 pour le dernier PSUR.
- Thrombopénie induite par héparine (TIH) : depuis le début de la commercialisation d'ARIXTRA, le laboratoire fait état de 66 observations spontanées de TIH dont 17 sans facteurs confondants vis-à-vis de la possibilité que le traitement par fondaparinux soit associé à une pathologie similaire à une TIH, mais aucune association de cause à effet entre le traitement par fondaparinux et la survenue de TIH n'a été établie.
- Thrombus sur cathéter (chez les patients traités pour un syndrome coronaire aigu) : 14 cas ont été pour l'instant déclarés à GSK (étude de tolérance post-commercialisation OASIS 8).
- Anaphylaxie : 5 cas ont été déclarés depuis le début de la commercialisation d'ARIXTRA.

08.3 Données 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 par le laboratoire des données de la base Thalès. 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 2. 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%

* : Données communiquées par le laboratoire

Les durées moyennes de traitement (en cumul mobile annuel à mars 2012) pour le dosage 2,5 mg, est de 14,5 jours et la durée médiane de 10 jours.

08.4 Programme d'études

Le plan de gestion des risques (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.

La réalisation de plusieurs études a été demandée par la Commission de la transparence ou le CEPS (études ARISTOTE, ARCHIMED Ville et Hôpital).

Plusieurs études post-inscription ont été réalisées par le laboratoire en réponse aux demandes de la Commission de la Transparence et du CEPS pour la spécialité ARIXTRA 2,5mg dans les indications suivantes : « Prévention des ETV en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur » [avis du 16/06/2004 ; Etude Aristote] ; « Prévention des ETV chez le patient alité pour une affection médicale » [avis du 29/09/2005 ; Etude Archimed (2 volets ville et hôpital)] et [avis du CEPS du 27/07/2006 ; Etude Ariane] ; « Traitement de la TVS », [avis du 22/06/2011 ; Etude en cours].

Aucune étude n'avait été demandée dans les autres Indications de ARIXTRA 2,5mg. Ces études ont été évaluées par le groupe ISPEP. Leurs objectifs correspondaient aux demandes de la Commission et du CEPS. Les libellés des demandes, les objectifs de ces études et le résumé de leurs résultats sont présentés en annexe 1 (Résumé_EPI). Les rapports d'étude (Archimed : volets ville (annexe 2) et hôpital (annexe3)) et en annexe de l'avis du 18/11/2009 (Aristote et Ariane).

Les résultats de ces études apportent des éléments de réponse aux demandes de la Commission :

- Ils montrent que si la posologie préconisée par l'AMM et les contre-indications à l'utilisation d'ARIXTRA 2,5mg sont respectées, la fréquence du non respect de l'AMM en termes d'indications de l'AMM et de durée moyenne de traitement est non négligeable :
 - Pour l'indication « Chirurgie orthopédique » (Etude Aristote), le non respect de l'AMM est essentiellement en termes d'allongement de la durée de traitement préconisée en cas de PTH et PTG étant donné que près d'1/3 des patients a une durée moyenne de traitement \geq 15j et 16% des patients ont une durée de traitement $>$ 35j. Si le pourcentage de patients avec durée \geq 15j est plus élevé (38%) en cas de fracture de hanche, il est encore de 30% en cas de PTH (sans fracture) ou PTG. [Annexe 1, tableau 2 du résumé]. Celui des patients avec une durée $>$ 35j est d'environ 21%, 17%, 12% respectivement en cas de fracture de hanche, PTH (sans fracture) et PTG.

Le croisement de la durée (prolongée/courte) avec la fréquence des événements hémorragiques survenue lors du suivi de l'étude ARISTOTE n'est pas présenté. Toutefois, 11/13 saignements majeurs sont survenus dans les 10 jours suivants l'administration.

Un non respect de l'indication n'est relevé que dans 2% des cas. Et, un non respect du délai d'attente de 6h après l'intervention n'est relevé que dans 14% des cas.

- Pour l'indication « Prévention chez le sujet alité pour affection médicale », il s'agit d'un non respect de l'AMM à la fois en termes d'allongement de la durée de traitement et en termes d'indication :
- Une durée de traitement supérieure à la durée préconisée par le RCP (6-14 jours) est relevée dans environ 1/3 voire 40% des cas [Archimed (ville, hôpital) et Ariane] [Annexe 1, tableau 2 du résumé]
- En termes de non respect de l'indication de l'AMM [Annexe 1, tableau 3 du résumé] :
 - l'indication correspondait à l'indication du RCP (stricte) pour seulement la moitié des patients des 2 études Archimed (ville et hôpital) et $\frac{3}{4}$ des patients de l'étude Ariane.
 - l'indication était une indication hors recommandations (RCP, sociétés savantes.) ou à aucune pathologie, pour 8,2% des patients de l'étude Archimed ville et 22,1% de l'étude Archimed hôpital.
 - l'indication ne correspondait pas au RCP mais à une pathologie pour laquelle la prescription d'un antithrombotique est recommandée par les sociétés savantes [lombalgie ou lombosciatique aiguë, cancer évolutif] pour près de 15% des patients des études Archimed, ville et hôpital.

Il faut souligner que ces études n'ayant pas de suivi de la survenue des événements (conformément à la demande de la Commission), notamment hémorragiques, une analyse de la fréquence de ces événements selon la durée de traitement ou le non respect des indications n'a pas été possible.

- Une part non négligeable de patients traités par ARIXTRA 2,5mg présente des facteurs de risque (hémorragique) [Annexe 1, tableau 4 du résumé] :
 - Environ 20-25% des patients avaient une clairance de la créatinine entre 20 et 50 ml/min dans les études Archimed (ville et hôpital) et Aristote, et 12,4% dans Ariane
 - La proportion de sujets âgés de \geq 75 ans était de plus de la moitié dans l'étude Archimed hôpital, 1/3 et $\frac{1}{4}$ des patients respectivement dans les études Archimed ville et Ariane. Et environ 60% des patients inclus dans l'étude Aristote avaient plus de 70 ans.
 - Les patients de moins de 50kg représentaient 13,7% des patients de l'étude Archimed hôpital et 4 à 5% des patients des autres études.
 - A noter: très peu de patients de ces études avaient moins de 50 000 plaquettes (0 à 3 pts)
- Les résultats sur la fréquence des ETV et des événements hémorragiques corroboraient ceux retrouvés dans les essais cliniques avec une fréquence des ETV de 2,4% à 6 semaines (et 1,5% en cas d'événements symptomatiques) et une fréquence des hémorragies majeures de 1,9% à J10 et 2,2% à 6 semaines. La fréquence des hémorragies était plus élevée en cas de clairance de la créatinine $<$ 50 à ml/mn. [Annexe 1, tableau 1 du résumé].

08.5 Résumé & discussion

En termes d'efficacité thromboprophylactique, il n'y a pas de nouvelle donnée d'efficacité avec le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) dans les situations cliniques validées par une AMM.

Son efficacité a été antérieurement évaluée en comparaison à une HBPM (énoxaparine) après PTH et PTG et le placebo après fracture de hanche. L'intérêt de la thromboprophylaxie prolongée par fondaparinux après pose d'une prothèse de hanche n'a, à ce jour, toujours pas été évalué et sa place par rapport aux anticoagulants oraux non antivitamine K (ELIQUIS, PRADAXA, XARELTO) reste à préciser.

En termes de tolérance, les données des études post-inscription et celles de pharmacovigilance confirment l'existence d'un mésusage (durée de thromboprophylaxie, usage hors indication AMM) et d'un risque hémorragique.

Le risque hémorragique est plus important chez les patients avec facteurs de risques tels que les sujets les plus âgés, de petit poids et/ou ayant une insuffisance rénale, chez lesquels la marge thérapeutique apparaît très étroite. Un risque de surdosage existe et, du fait du risque d'accumulation, il est d'autant plus important que l'usage en est prolongé. Les situations cliniques où l'utilisation d'ARIXTRA 2,5 mg de manière prophylactique serait indispensable chez ces patients semblent exceptionnelles, d'autant qu'il existe des alternatives médicamenteuses (HBPM, HNF...). Lorsque la situation clinique contre-indique l'utilisation du fondaparinux (ou de tout autre anticoagulant), le recours à des moyens mécaniques doit être envisagé.

Au total, chez les patients sans facteurs de risque hémorragique (< 50 kg, 75 ans ou plus, insuffisance rénale), ARIXTRA 2,5 mg est un traitement de 1^{ère} intention dans le strict respect des indications et de la durée de thromboprophylaxie validées par l'AMM.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations françaises de la SFAR de 2005² ont été mises à jour en 2011³ et celles de l'American College of Chest Physician (ACCP) de 2008⁴, en 2012⁵. On dispose aussi de recommandations pour la thromboprophylaxie en médecine (hors chirurgie) de l'Afssaps de 2009.

09.1 Thromboprophylaxie après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur

Selon les recommandations françaises de la SFAR (2011), « les HBPM à dose prophylactique élevée, le fondaparinux, le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban constituent cinq moyens

² SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation). Prévention de la maladie thromboembolique veineuse péri-opératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique. Texte court, 2005. <http://www.sfar.org/article/209/prevention-de-la-maladie-thromboembolique-veineuse-perioperatoire-et-obstetricale-rpc-2005>.

³ Samama CM, Gafsou B, Jeandel T, Laporte S, Steib A, Marret E, Albaladejo P, Mismetti P, Rosencher N. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court. Ann Fr Anesth Reanim 2011;30:947-51.

⁴ Geerts WH, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:381-453.

⁵ Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012a;141 (suppl):7S-47S.

prophylactiques de première intention (grade 2-). Les HBPM à dose prophylactique élevée représentent le traitement de référence (grade 1+).

Le fondaparinux, anti-Xa indirect, à la dose sous-cutanée de 2,5 mg/j est supérieur aux HBPM en termes d'efficacité sur les ETEV majeurs. Cependant, il existe une incidence plus élevée d'hémorragies majeures sous fondaparinux par rapport aux HBPM, suggérant de ne pas utiliser le fondaparinux à cette dose chez les patients à risque hémorragique accru (grade 2-) ».

Ces recommandations préconisent de ne pas utiliser la dose de 2,5 mg chez les patients ayant un risque hémorragique accru (Grade 2-) après PTH et PTG et, après fracture de hanche, d'utiliser une HBPM plutôt qu'ARIXTRA 2,5 mg en cas de facteurs de risque hémorragique associés, notamment en cas d'insuffisance rénale modérée (Grade 2+).

Pour réduire le risque hémorragique, les experts de la SFAR indiquent que la 1ère injection de fondaparinux ne doit pas être faite avant, au minimum, huit heures postopératoire et peut être réalisée jusqu'à 18 heures, au maximum, en postopératoire (grade 1+).

Selon les recommandations de l'ACCP (2012), « chez les patients opérés pour PTH ou PTG : une prophylaxie d'une durée minimum de 10 à 14 jours est recommandée à l'aide de l'un des moyens suivants : HBPM, fondaparinux, apixaban, dabigatran, HNF à doses faibles, AVK à doses ajustées, aspirine (Grade 1B), ou une CPI (Grade 1C).

Chez les patients opérés d'une FH : une prophylaxie d'une durée minimum de 10 à 14 jours à l'aide de l'un des moyens suivants est recommandée : HBPM, fondaparinux, HNF à doses faibles, AVK à doses ajustées, aspirine (Grade 1B), ou une CPI (Grade 1C).

Les HBPM sont utilisées de préférence aux autres alternatives thérapeutiques (Grade 2B ou 2C) du fait des limites potentielles des autres agents : possibilité d'augmentation du risque hémorragique (fondaparinux, rivaroxaban), possibilité d'efficacité moindre (HNF, AVK, aspirine, CPI) et absence de donnée de tolérance à long terme (apixaban, dabigatran, rivaroxaban). »

« Il est suggéré de poursuivre la thromboprophylaxie jusqu'à 35 jours après l'intervention, sans précision sur les types de chirurgies ni sur les agents à utiliser. (Grade 2B) »

09.2 Thromboprophylaxie chez les patients à risque de complications thromboemboliques en chirurgie abdominale

Selon les recommandations françaises de la SFAR (2005, 2011), « en cas de chirurgie abdominale à risque modéré mais avec une durée opératoire anormalement prolongée, ou en cas de chirurgie abdominale majeure à risque élevé (foie, pancréas, colon, maladie inflammatoire ou cancéreuse du tractus digestif), la SFAR recommande d'utiliser les HBPM à dose élevée ou ARIXTRA 2,5 mg/j (Grade 1+). La SFAR recommande de prolonger la durée de la thromboprophylaxie pendant un mois après une chirurgie majeure abdomino-pelvienne (Grade 1+) ».

Selon les recommandations de l'ACCP (2008, 2012), « chez les patients subissant une chirurgie abdomino-pelvienne à risque thromboembolique élevé, ARIXTRA 2,5 mg n'est plus que suggéré en cas de contre-indication ou d'indisponibilité des HBPM ou de l'HNF (Grade 2C) », alors qu'en 2008, ARIXTRA 2,5 mg était recommandé (Grade 1A) pour les situations de chirurgie abdominale majeure à risque modéré ou élevé.

09.3 Thromboprophylaxie chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques et alités pour une affection médicale aiguë

Selon les recommandations de l'Afssaps (2009) concernant la prévention et le traitement de la MTEV en médecine, « ARIXTRA 2,5 mg représente un traitement de 1^{ère} intention comme les HBPM et l'HNF (Grade A). La durée de prescription recommandée est de 7 à 14 jours (grade A). Les HBPM et le fondaparinux sont préférés à l'HNF, compte tenu d'une plus grande commodité d'emploi (1 injection/jour pour HBPM et fondaparinux, absence de surveillance plaquettaire et absence de surrisque pour le fondaparinux), d'une réduction du risque hémorragique (HBPM), d'une réduction du risque de thrombopénie induite (sous HBPM et surtout sous fondaparinux) et de l'absence de risque hémorragique sous fondaparinux comparé au placebo dans ce contexte médical. »

Selon les recommandations de l'ACCP (2008, 2012), « chez les patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë dont le risque thrombotique est augmenté, l'ACCP recommande une thromboprophylaxie par HBPM, HNF à faibles doses deux ou trois fois par jour ou fondaparinux (Grade 1B). Il est suggéré de ne pas poursuivre la thromboprophylaxie au delà de la période d'immobilisation ou d'hospitalisation (Grade 2B).

En cas de risque hémorragique important chez ces patients, l'ACCP préconise une thromboprophylaxie par compression élastique ou CPI (Grade 2C) et d'initier la thromboprophylaxie médicamenteuse dès que le risque hémorragique diminue (Grade 2B).

Situations cliniques particulières

Thromboprophylaxie chez les patients fragilisés (petits poids, âge avancé, insuffisance rénale)

Cf. Avis de réévaluation pour le dosage à 1,5 mg d'ARIXTRA.

Cas des hypersensibilités retardées aux héparines

Selon une revue récente^{6,7}, les hypersensibilités retardées (HSR) aux héparines concerneraient 7,5% des patients traités. L'HSR aux héparines se manifeste, 7 à 10 jours après l'injection, par des réactions aux points d'injections (prurit localisé, érythème voir eczéma), voire des effets généralisés dans 5 à 10% des cas. Les réactions graves sont exceptionnelles (exanthème maculopapuleux, DRESS ou nécrolyse épidermique toxique). Les facteurs de risque sont le surpoids, le sexe féminin et une longue durée d'exposition. Devant une réaction cutanée sous héparines, une TIH devra tout d'abord être éliminée, puis l'héparine responsable arrêtée. Si un anticoagulant de substitution est indispensable, le fondaparinux est le médicament ayant un risque d'allergie croisée le plus faible (10%) par rapport aux HBPM (74%), l'HNF, le danaparoïde ou des hirudines représentant une alternative.

⁶ Cf. Lettre de pharmacovigilance BIP n°3, 2012.

⁷ Nosbaum A, Pralong P, Rozieres A, Dargaud Y, Nicolas JF, Bérard F Delayed-type hypersensitivity to heparin: diagnosis and therapeutic management. Ann Dermatol Venereol. 2012;139(5):363-8.

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

010.1 Réévaluation du Service Médical Rendu

► La maladie thromboembolique veineuse est une des principales cause de décès de cause cardiovasculaire (avec l'infarctus du myocarde 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 situations cliniques, et en dehors des patients ayant une insuffisance rénale, ARIXTRA 2,5 mg (fondaparinux sodique) est un traitement préventif des événements thromboemboliques veineux.

► Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est important, et ce, en particulier dans la sous-population de patients subissant une chirurgie orthopédique majeure ou alités pour affection médicale aiguë. Celui des patients subissant une chirurgie abdominale et à haut risque de complications thromboemboliques est modéré.

Disposer, en prophylaxie des événements thromboemboliques veineux, de traitements efficaces et bien tolérés sur le plan hémorragique, en particulier chez les sujets à risque, et qui soient dénués de risque de thrombopénie à l'héparine, constitue un besoin de santé publique.

Les résultats des études observationnelles disponibles [étude ARISTOTE, étude ARCHIMED ville, étude ARCHIMED hôpital, étude ARIANE, notamment] montrent que les conditions d'utilisation de l'AMM d'ARIXTRA 2,5mg ne sont pas respectées, en termes de durée de traitement [trop longue pour environ un tiers des patients] en cas de PTH et PTG ou chez les patients alités pour une affection médicale aiguë. Il convient de rappeler qu'en dehors des cas de fracture de hanche, l'intérêt d'une thromboprophylaxie prolongée n'est pas établi. De plus, pour les patients alités pour une affection médicale aiguë, il est aussi constaté un non respect de l'indication de l'AMM dont la fréquence n'est pas négligeable.

Ces résultats confirment le risque de mésusage constaté lors du suivi de pharmacovigilance.

Par ailleurs, le profil des patients traités par ARIXTRA 2,5mg inclus dans ces études observationnelles est conforme à ce qui pouvait être attendu en vie réelle, à savoir des patients plus à risque d'événements notamment hémorragiques (du fait de leur âge moyen plus élevé, de leur insuffisance rénale et de leur petit poids) que ceux inclus dans les essais.

Ainsi, la spécialité ARIXTRA 2,5mg n'a pas d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité et n'est donc pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, les données disponibles montrent que la spécialité ARIXTRA 2,5mg ne présente pas d'intérêt de santé publique dans ces trois indications en prévention dans la MVTE.

► Il existe des alternatives médicamenteuses : par voie orale (dabigatran etexilate (PRADAXA) ; rivaroxaban (XARELTO) ; apixaban (ELIQUIS) et les antivitamines K) et par voie injectable (notamment les HBPM et la CALCIPARINE).

► ARIXTRA 2,5 mg est un traitement de 1^{ère} intention en thromboprophylaxie dans ces situations cliniques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :

le SMR d'ARIXTRA 2,5 mg est :

- important en thromboprophylaxie initiale et prolongée après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte, telle que 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 que 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 rapportée, 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.

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

010.2 Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

Compte tenu du risque de mésusage constaté depuis plusieurs années avec ARIXTRA 2,5 mg, de l'insuffisance d'évaluation d'ARIXTRA 2,5 mg en cas de nécessité de thromboprophylaxie prolongée, du risque d'hémorragie grave ou mortelle observé chez les patients de moins de 50 kg, de plus de 75 ans et/ou en cas d'insuffisance rénale, la Commission considère que ARIXTRA 2,5 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) en prévention des événements thromboemboliques veineux après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur et chez les patients jugés à haut risque thromboembolique après chirurgie abdominale ou alités pour une affection médicale aiguë.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription d'ARIXTRA 2,5 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, à l'exception de la thromboprophylaxie prolongée après chirurgie orthopédique programmé du genou ou de la hanche.

► **Conditionnements** : ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXES

ANNEXE I - Rappel des résultats disponibles lors des évaluations précédentes :

A- En prévention pour une durée maximale de 9 jours des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou

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 thromboemboliques 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 thromboemboliques 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 1ère injection de fondaparinux (ARIXTRA) (6 heures après l'intervention chirurgicale) est particulièrement important. » (Avis du 16 octobre 2002)

Suite à l'extension d'indication de la durée de thromboprophylaxie après fracture de hanche, une réévaluation du SMR et de l'ASMR en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur a été faite. Selon l'avis du 16 juin 2004 :

Pour la thromboprophylaxie initiale, c'est-à-dire d'une durée maximale de 9 jours, « en ce qui concerne la chirurgie orthopédique majeure programmée du membre inférieur, les résultats de la comparaison indirecte réalisée entre les études énoxaparine dans la chirurgie programmée de hanche et l'étude PENTHIFRA PLUS dans la chirurgie après fracture de hanche ne permettent pas de déterminer la quantité d'effet et la tolérance d'ARIXTRA 2,5 mg en thromboprophylaxie prolongée après chirurgie programmée de hanche, car les populations traitées dans ces deux indications sont différentes (10 ans de différence d'âge et 15 kg de différence de poids). »

Pour la thromboprophylaxie pendant les 19-23 jours suivant une période initiale d'une semaine :

- Après chirurgie programmée pour prothèse de hanche ou chirurgie du genou (réévaluation), il n'y a pas de donnée clinique pour la thromboprophylaxie dans cette situation : « les résultats de la comparaison indirecte réalisée entre les études énoxaparine dans la chirurgie programmée de hanche et l'étude PENTHIFRA PLUS dans la chirurgie après fracture de hanche ne permettent pas de déterminer la quantité d'effet et la tolérance d'ARIXTRA 2,5 mg en thromboprophylaxie prolongée après chirurgie programmée de hanche, car les populations traitées dans ces deux indications sont différentes (10 ans de différence d'âge et 15 kg de différence de poids). »
- Après chirurgie pour fracture de hanche (extension d'indication), « en comparaison au placebo, l'étude PENTHIFRA PLUS a montré que le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) apporte un bénéfice clinique. Aucune héparine de bas poids moléculaire n'avait été évaluée en prophylaxie prolongée dans cette indication : chirurgie pour fracture de hanche. »

B- 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.

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. (Avis du 21 septembre 2005).

C- Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thromboemboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer.

« L'extension d'indication du fondaparinux (ARIXTRA) repose sur les résultats d'une seule étude dite étude PEGASUS. Cette étude randomisée a comparé le fondaparinux 2,5 mg/j à la daltéparine 5 000 UI/j durant 10 jours maximum chez des patients ayant subi une chirurgie abdominale à haut risque d'événements thrombo-emboliques veineux. L'évaluation de l'efficacité a été faite sur un critère composite combinant des événements de pertinence clinique différente et recueillis chez seulement 70% d'inclus. La majorité des événements observés ont été des événements radiologiques (ETV distaux asymptomatiques). Cette étude a fait l'objet à la fois d'une analyse de supériorité et de non-infériorité. Il ressort de ces analyses que le fondaparinux n'a pas été plus efficace que la daltéparine à l'issue d'une période de thromboprophylaxie de 10 jours maximum. En revanche, la non-infériorité du fondaparinux par rapport à la daltéparine a été démontrée. Par ailleurs, une analyse en sous-groupe post-hoc réalisée à titre exploratoire suggère que le fondaparinux serait plus efficace que la daltéparine dans le contexte d'une chirurgie carcinologique (particulièrement à risque de MTEV). Concernant la tolérance (cf. discussion dans le rapport d'évaluation européen, EPAR), on ne peut exclure un risque accru de saignements majeurs avec fondaparinux en comparaison à la daltéparine, compte tenu des données d'incidence observées dans l'étude PEGASUS. » (Avis du 18 avril 2007).

ANNEXE 4 - Recommandations de bonne pratique clinique en thromboprophylaxie

Tableau 1. Recommandations de la SFAR (2011) sur la place des moyens prophylactiques de la MTEV après chirurgie orthopédique majeure de PTH ou PTG

Extraits des recommandations	Grade
Les HBPM à dose prophylactique élevée, le fondaparinux , le dabigatran , le rivaroxaban et l' apixaban constituent cinq moyens prophylactiques de première intention.	1+
Les HBPM à dose prophylactique élevée représentent le traitement de référence.	1+
Le fondaparinux , anti-Xa indirect, à la dose sous-cutanée de 2,5 mg/j est supérieur aux HBPM en termes d'efficacité sur les ETEV majeurs. Cependant, il existe une incidence plus élevée d'hémorragies majeures sous fondaparinux par rapport aux HBPM , suggérant de ne pas utiliser le fondaparinux à cette dose chez les patients à risque hémorragique accru.	2-
Le dabigatran , anti-IIa direct oral, à la dose de 220 mg/j ou 150 mg/j est non inférieur aux HBPM en termes d'efficacité sur les ETEV majeurs. L'incidence des hémorragies majeures apparaît plus faible avec la dose de 150 mg/j sans que ce soit significatif. Pour les patients âgés de plus de 75 ans et les patients insuffisants rénaux modérés, la dose de 150 mg/j est suggérée.	2+
En cas de risque thromboembolique surajouté (risque lié au patient, en dehors de l'âge élevé), nous suggérons de ne pas utiliser le dabigatran à la dose de 150 mg/j.	2-
Le rivaroxaban , anti-Xa direct oral, à la dose de 10 mg/j est supérieur aux HBPM en termes d'efficacité sur les ETEV majeurs et symptomatiques avec une tendance à l'augmentation du risque hémorragique. En cas de risque thromboembolique surajouté (risque lié au patient), nous suggérons d'utiliser le rivaroxaban .	2+
En cas de risque hémorragique élevé (risque lié au patient), nous suggérons de ne pas utiliser le rivaroxaban .	2-
L' apixaban , anti-Xa direct oral, à la posologie de 5 mg/jour (2,5 mg x2/j) est supérieur aux HBPM sur les ETEV majeurs, sans réduction des événements symptomatiques. L'incidence des hémorragies n'est pas différente de celle observée avec les HBPM . En conséquence, en cas de risque thromboembolique surajouté (risque lié au patient), nous suggérons d'utiliser l' apixaban .	2+

Tableau 2. Recommandations de la SFAR (2011) concernant les moments d'initiation et les durées de traitement pour les différents traitements anticoagulants disponibles pour la prévention de la MTEV après chirurgie de PTH ou PTG

Extraits des recommandations	Grade
Compte tenu du recours fréquent à des techniques d'anesthésie locorégionale, l'administration préopératoire devrait être évitée. Un début de prophylaxie postopératoire avec les HBPM est préférable.	2+
Une prophylaxie prolongée par HBPM , fondaparinux , dabigatran , rivaroxaban ou apixaban jusqu'au 35 ^{ème} jour postopératoire réduit le risque d'ETEV majeur après PTH sans augmentation du risque hémorragique majeur. Il est recommandé de prescrire une thromboprophylaxie médicamenteuse jusqu'au 35 ^{ème} jour postopératoire après PTH	1+
Une prophylaxie par HBPM , fondaparinux , dabigatran , rivaroxaban ou apixaban jusqu'au 14 ^{ème} jour postopératoire après PTG est recommandée.	1+
Il est donc suggéré de prescrire une thromboprophylaxie médicamenteuse jusqu'au 35 ^{ème} jour postopératoire après PTG.	2+

Tableau 3. Recommandations de la SFAR (2011) concernant l'utilisation des différents traitements disponibles pour la prévention de la MTEV après chirurgie de FH

Extraits des recommandations	Grade
Les HBPM et le fondaparinux représentent deux moyens prophylactiques de première intention. Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban n'ont pas d'indication dans la FH.	1+
Le fondaparinux , à la dose de 2,5 mg/j est plus efficace que les HBPM sur le risque de TVP asymptomatiques (distales et proximales) au prix d'une augmentation du risque hémorragique majeur. En cas de facteurs de risque hémorragique associés (notamment en cas d'insuffisance rénale modérée), nous suggérons d'utiliser plutôt une HBPM .	2+
En cas de chirurgie différée, le fondaparinux ne pouvant être administré en préopératoire, une	1+

administration préopératoire d' HBPM est recommandée, le délai entre la dernière injection d' HBPM et la chirurgie devant être supérieur à 12 heures	
Une prophylaxie par fondaparinux jusqu'au 35 ^{ème} jour postopératoire réduit le risque thromboembolique après FH sans augmentation du risque hémorragique majeur. Il est recommandé de prescrire une prophylaxie médicamenteuse jusqu'au 35 ^{ème} jour postopératoire en cas de FH.	1+

Tableau 4. Recommandations de l'AFSSAPS (2009) concernant l'utilisation des différents traitements disponibles pour la prévention de la MTEV en cas d'affections médicales aiguës

Recommandations	Grade
Un traitement par HNF ou par HBPM (seules l' énoxaparine et la daltéparine ont l'AMM dans cette indication), ou par fondaparinux est recommandé pour réduire les ETEV symptomatiques ou non chez des patients de plus de 40 ans hospitalisés pour une durée prévue >3 jours en raison : <ul style="list-style-type: none"> • d'une décompensation cardiaque ou respiratoire aiguë ou • d'une infection sévère, d'une affection rhumatologique inflammatoire aiguë, d'une affection inflammatoire intestinale, quand elles sont associées à un facteur de risque de MTEV notamment : âge >75 ans, cancer, antécédent thromboembolique veineux, traitement hormonal, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, syndrome myéloprolifératif. 	A
Par extrapolation, une prophylaxie est proposée chez les patients ayant une affection médicale aiguë comme précédemment définie avec le même degré de sévérité, entraînant une restriction de mobilité de plus de 3 jours et non hospitalisés.	Accord professionnel
Les HBPM et le fondaparinux sont préférés à l' HNF , compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> • d'une plus grande commodité d'emploi (1 injection/jour pour HBPM et fondaparinux, absence de surveillance plaquettaire et absence de sur-risque pour le fondaparinux), • d'une réduction du risque hémorragique (HBPM), • d'une réduction du risque de thrombopénie induite (sous HBPM et surtout sous fondaparinux), • de l'absence de risque hémorragique sous fondaparinux comparé au placebo dans ce contexte médical. 	B
La durée de prescription recommandée est de 7 à 14 jours.	A
Au delà de 14 jours, la prophylaxie est suggérée en cas de persistance du risque de MTEV.	Accord professionnel
Une prophylaxie par compression veineuse élastique (20 à 30 mmHg) est suggérée dans tous les cas pour la même durée (7 à 14 jours), surtout en cas de contre-indication au traitement médicamenteux.	Accord professionnel