



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 juin 2008

ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml solution injectable, en seringue pré-remplie.
B/10 : CIP : 563 619-7

Laboratoire GlaxoSmithKline

Fondaparinux sodique

Liste I

Date de l'AMM initiale : 21 mars 2002

(procédure d'enregistrement européenne centralisée)

Rectificatif AMM de l'extension d'indication : 29 août 2007

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication : « **traitement de l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST (IDM ST+) chez les patients :**

- **soit pris en charge par un traitement thrombolytique,**
- **soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion ».**

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

Fondaparinux sodique¹

1.2. Indications

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

- Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients jugés à haut risque de complications thrombo-emboliques, tels que les patients soumis à une chirurgie abdominale pour cancer (voir rubrique 5.1).

- Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez le patient, jugé à haut risque d'évènements thrombo-emboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë telle que insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aigus.

- Traitement de l'angor instable ou de l'infarctus du myocarde sans sus décalage du segment ST (AI/IDM ST-) chez les patients pour lesquels une prise en charge par une stratégie invasive (intervention coronaire percutanée : ICP) en urgence (<120 min) n'est pas indiquée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

- Traitement de l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST (IDM ST+) chez les patients soit pris en charge par un traitement thrombolytique soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion ».

1.3. Posologie dans le traitement de l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST (IDM ST+)

- La posologie recommandée du fondaparinux est de 2,5 mg une fois par jour.

La première dose de fondaparinux est administrée par voie intraveineuse, les doses suivantes par voie sous-cutanée.

Le traitement devra être débuté le plus rapidement possible une fois le diagnostic établi et sera poursuivi jusqu'à 8 jours maximum, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital si cette dernière intervient avant ce terme.

Administration du fondaparinux dans des populations/situations particulières

- Traitement concomitant par d'autres agents susceptibles d'accroître le risque hémorragique tels que les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa ou les thrombolytiques, pour le traitement de l'AI/IDM ST- et IDM ST+ : le fondaparinux doit être utilisé avec précaution (risque hémorragique accru).

- Insuffisance rénale :

- L'élimination du fondaparinux est essentiellement rénale. Le fondaparinux ne doit pas être administré à des patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min. Aucune

¹ A la dose de 2,5 mg, le fondaparinux ne modifie pas les tests de coagulation de routine tels que le temps de céphaline activé (TCA), l'« activated clotting time» ou temps de coagulation activé (ACT) ou le taux de prothrombine (TP) /International Normalised Ratio (INR) dans le plasma, ni le temps de saignement ou l'activité fibrinolytique. Il n'existe pas de réaction croisée entre le fondaparinux et le sérum des patients ayant une thrombopénie induite par l'héparine.

réduction de posologie n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 20 ml/min en cas de traitement d'un syndrome coronaire aigu.

- Les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min ont un risque hémorragique accru et seront traités avec précaution.
 - Chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 30 ml/min, les données disponibles sur l'utilisation du fondaparinux à la dose de 2,5 mg une fois par jour dans le traitement des SCA AI/IDM ST- et IDM ST+ sont limitées. Par conséquent, il incombe au médecin d'évaluer si le bénéfice attendu du traitement est supérieur au risque encouru.
- Patients âgés et/ou sujets de faible poids
- Les sujets âgés ont 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 ces patients, le fondaparinux est à utiliser avec précaution.
 - Les patients de moins de 50 kg ont un risque accru de saignement. L'élimination du fondaparinux décroît avec la diminution du poids. Chez ces patients, le fondaparinux est à utiliser avec précaution.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement ATC (2007) :

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

2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) : énoxaparine (LOVENOX).
- Héparines non fractionnées (HNF) : CALCIPARINE et Héparine sodique CHOAY.

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

Les traitements adjuvants de la reperfusion (par fibrinolyse ou angioplastie coronaire primaire) à mettre en œuvre pour un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage ST :

- Médicaments visant à prévenir l'extension d'un thrombus coronaire déjà formé ou une réaction thrombotique excessive favorisée par la thrombolyse préhospitalière ou l'angioplastie coronaire : aspirine +/- clopidogrel.
- « Les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa² n'ont leur place ni seuls par manque d'efficacité, ni en association avec une fibrinolyse, du fait de la majoration du risque hémorragique (grade B). Leur utilisation en phase aiguë de SCA ST+ ne doit s'envisager qu'avant une angioplastie primaire. Leur rapport bénéfices/risques en phase préhospitalière, en association avec du clopidogrel, n'est pas connu. La molécule conseillée est l'abciximab à la posologie de 250 µg/kg par voie IV suivie d'une perfusion IV continue de 0,125 µg/kg/min jusqu'à un maximum de 10 µg/min ».

Notes

- ANGIOX (bivalirudine) a pour indication : « anticoagulant chez les patients subissant une intervention coronaire percutanée (ICP) ».
- Fibrinolytiques :
 - fibrinolytiques fibrinospécifiques : ACTILYSE³ (altéplase) ; RAPILYSIN (rétéplase)
 - fibrinolytiques non fibrinospécifiques : STREPTASE (streptokinase) ; ACTOSOLV UROKINASE (urokinase).

² Conférence de Consensus. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. SAMU de France avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la haute Autorité de santé ; 06 février 2007

³ ACTILYSE a pour indication : « traitement thrombolytique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Un schéma thérapeutique dit « accéléré » (90 minutes) est destiné aux patients chez qui le traitement peut être débuté dans les 6 heures suivant l'apparition des symptômes. Un schéma thérapeutique dit « des 3 heures » est destiné aux patients chez qui le traitement peut être débuté entre 6 et 12 heures après l'apparition des symptômes, à condition que l'indication soit évidente. L'altéplase permet de réduire le taux de mortalité à 30 jours après un infarctus du myocarde ». Lors d'une étude (GUSTO) portant sur plus de 40 000 patients présentant un infarctus du myocarde à la phase aiguë, l'administration de 100 mg d'altéplase en 90 minutes, avec perfusion IV concomitante d'héparine, a été associée à un taux de mortalité à 30 jours plus faible (6,3 %) que celui enregistré sous streptokinase (1,5 million d'unités sur 60 minutes) et héparine IV ou SC (7,3 %). Le taux de repermeabilisation du vaisseau lésé a été supérieur chez les patients sous altéplase à celui des patients traités par la streptokinase, 60 et 90 minutes après la thrombolyse. Il n'y a cependant pas eu de différence entre les taux de repermeabilisation mesurés au bout de 180 minutes et au-delà. La mortalité à 30 jours est plus faible sous altéplase que chez les patients ne recevant aucun traitement thrombolytique. La libération d'alpha-hydroxybutyrate-déshydrogénase (HBDH) est diminuée. Par rapport à l'absence de traitement thrombolytique, le traitement par l'altéplase a montré qu'il préservait la fonction ventriculaire globale et la mobilité pariétale locale. Par ailleurs, Une étude contrôlée contre placebo (LATE), menée chez des patients traités 6 à 12 heures après l'apparition des symptômes par 100 mg d'Actilyse en 3 heures, a montré une diminution du taux de mortalité à 30 jours. En présence de signes évidents d'infarctus du myocarde, un traitement instauré jusqu'à 24 heures après l'apparition de la symptomatologie peut s'avérer bénéfique.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Introduction

L'octroi de l'A.M.M à ARIXTRA 2,5 mg (fondaparinux) à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (IDM : SCA ST +) repose principalement sur les résultats d'une seule étude clinique comparative, dite « OASIS-6 ». Le dossier d'enregistrement⁴ a aussi comporté une étude de recherche de dose (étude PENTALYSE) et deux études de phase II (ASPIRE et ACT2445) qui ont évalué la tolérance d'une administration d'un bolus par voie IV de fondaparinux en adjuvant à une intervention coronaire percutanée (ou : angioplastie coronaire). La posologie d'ARIXTRA dans l'étude OASIS-6 a été de 2,5 mg x1/j ; l'étude PENTALYSE n'a pas évalué cette posologie dans cette indication.

3.1 Résumé de l'étude OASIS 6

Objectif de l'étude OASIS-6 : démontrer la supériorité d'ARIXTRA 2,5 mg sur la survenue des décès ou des récurrences d'IDM à 30 jours en comparaison à un traitement contrôle. Celui-ci était soit un traitement anticoagulant par héparine non fractionnée (HNF), soit un placebo (groupe témoin HNF/placebo).

Méthodologie

Les patients ont été pris en charge selon la pratique habituelle de l'investigateur : reperfusion par angioplastie ou par thrombolyse ou absence de reperfusion en cas de contre-indication et/ou de non éligibilité.

Critères d'inclusion : adultes ayant des symptômes et signes électrocardiographiques caractéristiques⁵ de SCA ST+. La randomisation a été faite dans les 12 heures, au lieu de 24h suite à un amendement au protocole.

Le diabète insulino-dépendant et l'insuffisance rénale sévère (créatininémie > 3 mg/dl ou > 265 µmol/l) été des critères de non-inclusion.

Critère principal de jugement : critère composite⁶ associant les décès et les récurrences d'IDM observés à 30 jours.

Plusieurs critères secondaires, dont :

- critères d'efficacité à J9, J30, J90 et J180 : décès de toute cause ; décès d'origine cardiovasculaire ; récurrence d'IDM ; accident vasculaire cérébral (AVC) et plusieurs critères composites associant décès +/- récurrences d'infarctus du myocarde +/- AVC +/- ischémie réfractaire évalués.

- critères de tolérance : notamment incidence des événements hémorragiques⁷ sévères et mineurs à différents temps à J9, J30, J90 et J180 .

4 Cf. sur le site internet de l'EMA (agence européenne du médicament) : « Scientific Discussion n° ARIXTRA-H-403-II-24 ».

5 Signes électrocardiographiques : sus-décalage du segment ST persistant d'au moins 2 mm dans deux dérivations précordiales contiguës, ou d'au moins 1 mm dans deux dérivations standards ou bloc de branche gauche *de novo*, ou modification électrocardiographique indiquant un infarctus postérieur et pouvant être randomisés dans les 12 heures suivant la survenue de la symptomatologie (*dans les 24 heures du début de l'étude OASIS-6* [22 août 2003] à l'amendement n°4 [16 décembre 2004]).

6 Les hypothèses de calcul de l'effectif ont été : une fréquence du critère composite à J30 dans le groupe contrôle de 12%, extrapolée à partir des résultats des études ASSENT-3 (The Assent-3 investigators, 2001) et CREATE (The CREATE Trial Group Investigators, 2005) ; une réduction du risque de 15% dans le groupe ARIXTRA et une puissance de 84% (risque alpha de 0,05).

7 Définition des hémorragies : une hémorragie a été considérée comme majeure lorsqu'elle a été objectivée par au moins l'une des caractéristiques suivantes : mortelle, intracrânienne, tamponnade cardiaque, cliniquement significative avec chute de l'hémoglobine d'au moins 5 g/dl (selon la définition TIMI modifiée Cannon, 2001) ou hémorragie rétro-péritonéale, intra-

Plan d'étude/protocole : étude comparative, en deux groupes parallèles, en double-insu et double-placebo, évaluant fondaparinux versus HNF ou placebo (strates 1 et 2).

La répartition des patients entre les strates, a été faite selon le jugement de l'investigateur sur base des arguments suivants :

- traitement ou absence de traitement par thrombolytique ;
- modalité de prise en charge (choix du traitement fibrinolytique, absence de reperfusion, choix de la technique de reperfusion). L'étude a été stratifiée sur ce choix de l'investigateur.

Strate 1 ou 2 selon le choix de l'investigateur⁸ (indication de l'HNF facultative) :

- patients ne bénéficiant pas d'une stratégie de reperfusion (car vus trop tard ou contre-indication absolue) ;
- patients traités par un thrombolytique non fibrino-spécifique (streptokinase, urokinase) avant la randomisation ou devant être traités par un thrombolytique non fibrino-spécifique.

Strate 2 :

- patients traités par un thrombolytique fibrino-spécifique (altéplase, rétéplase, ténecteplase) avant la randomisation ou devant être traités par un thrombolytique fibrino-spécifique.
- patients devant bénéficier d'une angioplastie coronaire (ICP) primaire.

Le comparateur dans les deux strates a été différent :

- dans la strate 1 : fondaparinux a été comparé à un placebo.
- dans la strate 2 : fondaparinux a été comparé à un anticoagulant (HNF).

Tous les patients devaient recevoir de l'aspirine.

Posologie des traitements évalués :

- fondaparinux : 2,5 mg voie I.V. puis voie SC. Durée de traitement : jusqu'à 8 jours.
- HNF : bolus IV/SE adaptée au temps de céphaline activée (TCA cible de 1,5 à 2⁹). Durée de traitement : 1 à 2 jours.

- En cas d'angioplastie (ICP) primaire (site d'accès vasculaire laissé au choix de l'investigateur) :

Les doses du bolus de fondaparinux 2,5 mg ou 5 mg et d'HNF (65 ou 100 UI/kg) étaient adaptées en fonction de l'utilisation d'anti-GP IIb/IIIa et selon que le patient ait reçu ou non de l'HNF (dose < 5 000 U) avant la randomisation, et si oui, en fonction du TCA.

- En cas d'ICP de sauvetage :

Les traitements à l'étude ont été arrêtés avant la procédure. L'ICP a été réalisée selon la pratique locale avec utilisation d'HNF en ouvert. L'utilisation d'anti-GP IIb/IIIa a été laissée au libre choix de l'investigateur. Si l'ICP de sauvetage était réalisée moins de 24 heures après la dernière injection de fondaparinux/placebo ou moins de trois heures après l'arrêt de la perfusion d'HNF/placebo, une levée de l'insu devait avoir lieu.

- En cas d'ICP élective après la randomisation :

oculaire associée à une perte significative de la vision, nécessitant une intervention chirurgicale, associée à une chute de l'hémoglobine avec transfusion sanguine de plus de 3 g/dl, associée à une transfusion de plus de deux unités.

- Une hémorragie a été considérée comme mineure s'il s'agissait d'une hémorragie associée à une chute de l'hémoglobine >3,0 g/dl et ≤5,0 g/dl (selon la définition TIMI modifiée) ou si elle a nécessité un arrêt de traitement à l'étude d'au moins 24 heures ou une transfusion d'une unité.

⁸ Le laboratoire a précisé que le choix de l'investigateur était fonction de son estimation de l'absence de nécessité d'un traitement par HNF (sur la base de stratégies de prise en charge préconisée par des consensus internationaux européen et nord-américain en vigueur au moment de la conception de l'étude OASIS-6 (van de Werf, 2003 ; Antman, 2004). Les patients pour lesquels l'investigateur estimait la prescription d'HNF nécessaire étaient en strate 2.

⁹ Posologie de HNF : 60 UI/kg (maximum 4 000 UI), suivi d'une perfusion continue à dose adaptée au temps de céphaline activée.

La procédure était retardée, si possible 24 heures après la dernière injection de fondaparinux/placebo et 3 heures après l'arrêt de la perfusion d'HNF/placebo. L'administration de l'HNF en ouvert et des anti-GP IIb/IIIa a été faite selon la pratique locale.

Résultats

Les patients ont été suivis pendant un minimum de 90 jours et un maximum de 180 jours.

OASIS-6 est une étude internationale (42 pays) multicentrique.

Commentaire : La Russie (16,7%), la Chine (12,4%) et l'Inde (11,7%) sont les pays ayant le plus contribué au recrutement des patients et 47,5% des patients provenaient d'Europe de l'Est. Ce critère géographique doit être pris en compte dans la mesure où l'offre et l'organisation des soins peuvent varier sensiblement entre les pays (accès à l'angioplastie, délai de prise en charge après apparition des premiers symptômes).

Populations évaluées

- Au total, 12 092 patients ont reçu un traitement assigné par randomisation :
 - 6 036 ont reçu ARIXTRA : strate 1 : 2 823 et strate 2 : 3 213 et
 - 6 056 ont reçu le comparateur : strate 1 (placebo) : 2835 et strate 2 (anticoagulant HNF) : 3 221.
- Les deux groupes de traitement étaient comparables à l'inclusion.
- Plus de la moitié (53%) des patients ont été inclus dans la strate 2 (ARIXTRA versus HNF).
- 40% des patients de la strate 1 et 68% des patients de la strate 2 ont reçu une thiénopyridine (clopidogrel) pendant l'hospitalisation.

Modalités de prise en charge

Répartition des patients selon le choix de la stratégie de reperfusion* dans OASIS-6 :

	Population globale	Strate 1 (placebo)	Strate 2 (HNF)
	12 092 patients	5 658 patients 47% des patients inclus	6 434 patients, 53% des patients inclus
Angioplastie primaire	3 798 patients 31%	17 patients 0,3%	3 781 patients 59%
Thrombolyse	5 437 patients 45%	4 415 patients 78%	1 022 patients 16%
Nature du thrombolytique :			
- fibrinospécifique :			- 83,4%
- non spécifique :		- 99,6%	
Pas de reperfusion	2 857 patients 24%	1 226 patients 22%	1 631 patients 25%

* : Données fournies par le Laboratoire.

Critère de jugement :

- Le fondaparinux a réduit de 14% le risque de survenue d'un événement du critère composite décès/re-IDM à J30 par rapport au groupe contrôle HNF/placebo.

Résultat du critère de jugement à 30 jours dans la population globale

	fondaparinux (6 036 patients)	HNF ou placebo (6 056 patients)
Décès/re-IDM à J30	584 (9,7%)	675 (11,1%)
	RR : 0,86 IC ₉₅ : 0,77 à 0,96 p = 0,008 Diminution du RR de 14%	

- Les résultats par strate ont été les suivants :

Résultat du critère de jugement à 30 jours dans la strate 1

	fondaparinux (2 823 patients)	placebo (2 835 patients)
Décès/re-IDM à J30	318 (11,3%)	396 (14,0%)
	RR : 0,80 IC ₉₅ : 0,69 à 0,93 p = 0,003 Diminution du RR de 20%	

Résultat du critère de jugement à 30 jours dans la strate 2

	fondaparinux (3 213 patients)	HNF (3 221 patients)
Décès/re-IDM à J30	266 (8,3%)	279 (8,7%)
	RR : 0,94 IC ₉₅ : 0,79 à 1,11 pas de diminution du RR	

- Il est important de souligner que la durée médiane du traitement par fondaparinux a été de 7 jours et celle du traitement par HNF de 2 jours.

Au total, pour prévenir les décès et les récurrences d'infarctus à J30, ARIXTRA 2,5 mg a été plus efficace que le placebo. En revanche, aucune différence n'a été mise en évidence en comparaison à l'HNF.

ARIXTRA 2,5 mg a obtenu une indication dans deux sous-populations de l'essai OASIS-6 : les patients thrombolysés et ceux non reperfusés en urgence.

Commentaire : il convient de noter qu'aucune différence entre le fondaparinux et l'HNF n'a été mise en évidence dans le sous-groupe des patients thrombolysés de la strate 2 et qu'une thrombolyse a été effectuée essentiellement chez les patients de la strate 1, où le fondaparinux a été comparé à un placebo.

Critères secondaires (à titre informatif)

Parmi les multiples mesures effectuées à J9, J30, J90 et J180, on notera que la mortalité a été réduite avec le fondaparinux en comparaison au placebo (strate 1) sauf à J180 et avec

le groupe contrôle HNF/placebo, mais qu'aucune différence n'a été mise en évidence avec l'HNF (strate 2). La multiplication des mesures et le fait qu'il s'agisse d'un critère secondaire rendent l'interprétation de ces résultats délicate.

3.2 Résultats de tolérance

La tolérance du fondaparinux 2,5 mg a été évaluée chez 6 036 patients (et chez 10 057 patients traités pour un AI ou un syndrome coronaire aigu sans sus décalage du segment ST (SCA ST-).

Risque hémorragique

L'incidence de survenue des hémorragies majeures est apparue comparable chez les patients du groupe ARIXTRA 2,5 mg et chez ceux du groupe contrôle (de J9 à J180).

- L'incidence des hémorragies jugées sévères selon les critères TIMI modifiés a été de 1,1 % avec fondaparinux 2,5 mg et de 1,4 % avec HNF ou placebo jusqu'au 9^{ème} jour inclus.

Dans la strate 1, cette incidence a été de 1% dans le groupe ARIXTRA 2,5 mg et de 1,6% dans le groupe placebo (population de tolérance). Dans la strate 2, l'incidence a été de 1,1% dans le groupe ARIXTRA 2,5 mg et de 1,2% dans le groupe HNF (population de tolérance).

- Chez les patients ayant bénéficié d'une ICP non primaire 6 à 24 heures après la dernière injection de fondaparinux, la dose médiane d'HNF était de 8 000 UI et l'incidence de saignements majeurs a été de 2 % (2/98).

- Chez les patients ayant bénéficié d'une ICP < 6 heures après la dernière injection de fondaparinux, la dose médiane d'HNF était de 5 000 UI et l'incidence de saignements majeurs a été de 4,1 % (2/49). Dans les deux cas, il s'agissait d'ICP de sauvetage après échec d'une thrombolyse.

Risque de thrombus sur cathéter guidé

- Les études cliniques ont mis en évidence un risque faible, mais augmenté, de thrombus sur cathéter guidé chez les patients recevant du fondaparinux comme anticoagulant pendant l'ICP primaire par rapport au groupe contrôle.

En cas d'ICP primaire chez les patients avec un IDM ST+, l'utilisation de fondaparinux avant et pendant l'ICP n'est pas recommandée.

En cas d'ICP non primaire chez les patients ayant un IDM ST+, l'utilisation de fondaparinux comme unique anticoagulant pendant l'ICP n'est pas recommandée. - les données sur l'utilisation de l'HNF au cours d'ICP non primaire chez les patients traités par fondaparinux sont limitées. Par conséquent, l'HNF devra être utilisée conformément aux pratiques médicales locales.

Note. Pour les ICP non primaires chez les patients ayant un AI/IDM ST-, les incidences ont été respectivement de 1,0 % vs 0,3 % (fondaparinux vs énoxoparine) alors qu'elles ont été respectivement de 1,2 % vs 0 % (fondaparinux vs groupe contrôle) pour les ICP primaires chez les patients présentant un IDM ST+.

3.3 Commentaires sur les résultats de l'étude OASIS-6 :

Interprétation du critère de jugement

Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été fait pour établir une supériorité du fondaparinux 2,5 mg dans chacune des strates. Compte tenu de la disparité des comparateurs du groupe témoin (un anticoagulant ou un placebo), l'homogénéité de l'effet thérapeutique entre les deux strates est conceptuellement discutable. L'interprétation du test d'homogénéité des résultats observés dans les strates 1 et 2 doit être prudente (manque de puissance). A noter que la mortalité dans OASIS-6 a été plus élevée parmi les patients de la strate 1 que parmi ceux de la strate 2.

Modalités de prise en charge et choix des comparateurs

- La prise en charge sans reperfusion d'emblée est une option thérapeutique envisageable chez certains patients à risque élevé de complications (diabétiques, sujets très âgés par exemple) et chez lesquels une prise en charge par aspirine et clopidogrel, sans reperfusion précoce, est acceptable (cf. résultats des études ISIS-2 et COMMIT). En revanche, l'organisation adaptée des soins doit tendre à réduire au maximum le nombre des patients « vus trop tard ».
- La proportion de patients non reperfusés d'emblée a été comparable entre les deux strates et de l'ordre de 1 patient sur 4. Chez les patients non reperfusés, le choix du placebo comme comparateur au fondaparinux est discutable. De plus, certains de ces patients (ceux vus au-delà de 3 heures après les premiers symptômes) auraient pu bénéficier, conformément aux pratiques en Europe de l'Ouest et notamment en France, d'une angioplastie primaire plutôt que d'une non reperfusion.

Transposabilité des résultats d'OASIS-6 à la pratique

- La question de la transposabilité des résultats d'OASIS-6 se pose essentiellement pour une population de patients chez lesquels le traitement est plus précoce, chez qui le recours à l'angioplastie est plus fréquent et privilégie la voie radiale (qui réduit le risque hémorragique) et chez qui les fibrinolytiques fibrinospécifiques sont recommandés (HAS 2005) et largement prescrits (car ils réduisent le risque hémorragique par rapport à la streptokinase).

Dans OASIS-6 :

- Seulement 53 % des patients ont reçu une HNF (à comparer à 85% dans le registre européen : cf. EPAR).
- Une thrombolyse a été faite chez moins d'un patient sur deux. Elle a été réalisée essentiellement chez les patients de la strate 1, où le fondaparinux a été comparé au placebo.
- La streptokinase (non fibrinospécifique) a été le thrombolytique le plus souvent prescrit : chez 72% des patients thrombolysés. De plus, la nature du thrombolytique a différé selon que les patients aient été inclus dans la strate 1 ou dans la strate 2 : « non fibrinospécifique » chez les patients de la strate 1 et « fibrino-spécifique » chez les patients de la strate 2. La taille d'effet en cas de thrombolyse a varié selon la nature du thrombolytique.
- La thrombolyse a été effectuée au-delà des trois premières heures chez plus de la moitié des patients, or son efficacité est optimale au cours de ces 3 premières heures.
- Seulement 1/3 des patients ont bénéficié d'une angioplastie primaire en urgence. Les patients pris en charge par angioplastie primaire ont été presque tous inclus dans la strate 2 (99,6%).

3.4 Conclusion

Selon les résultats de l'étude OASIS-6 réalisée chez 12 092 patients à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST dit SCA ST +, reperfusés en urgence par angioplastie ou par un thrombolytique, ou non reperfusés en urgence, ARIXTRA à la posologie de 2,5 mg/j prescrit pendant une durée médiane de 7 jours a été plus efficace qu'un traitement témoin par héparine non fractionnée (HNF) prescrite pendant une durée médiane de 2 jours ou par placebo, pour réduire la survenue du premier événement (décès ou récurrence d'infarctus du myocarde) dans les 30 jours suivant l'inclusion.

La taille de cet effet a été modeste, se traduisant par une réduction du risque relatif de 14% et un bénéfice absolu de moins de 2 %. Ce bénéfice est lié à une réduction relative de la mortalité de 13 % et des récurrences d'infarctus du myocarde de 19% à 30 jours.

La survenue des hémorragies majeures a été comparable chez les patients traités par fondaparinux 2,5 mg/j ou traités par HNF à une posologie conforme à la pratique actuelle. Par rapport au placebo (strate 1), le fondaparinux a été associé à moins d'hémorragies sévères.

Selon plusieurs analyses exploratoires en sous-groupes, il est apparu que l'effet en faveur du fondaparinux n'a pas été mis en évidence, notamment à 30 jours :

- chez les patients ayant bénéficié d'une angioplastie d'emblée (prise en charge optimale si réalisable et si patients éligibles) et
- chez les patients ayant reçu une HNF en cas de thrombolyse.

L'étude manque de puissance pour pouvoir conclure sur la comparaison de l'efficacité d'ARIXTRA 2,5 mg à celle d'une HNF en cas de thrombolyse (patients de la strate 2). La comparaison entre ces deux anticoagulants chez les patients thrombolysés des deux strates est hasardeuse, compte tenu notamment des différences importantes des traitements mis en œuvre et du déséquilibre d'effectifs (une majorité des patients thrombolysés ayant été inclus dans la strate 1).

Concernant les patients non reperfusés, les mêmes réserves quant à l'interprétation des résultats s'appliquent.

Par ailleurs, le choix des comparateurs reflète mal les pratiques actuelles des cardiologues.

Dans les sous-groupes prédéfinis tels que sujets âgés, insuffisants rénaux, patients recevant un traitement concomitant antiagrégant plaquettaire (aspirine, thiénoapyridine), les résultats d'efficacité et de tolérance ont été concordants.

Depuis la publication des résultats des études CLARITY¹⁰ et COMMIT¹¹ validant l'utilisation du clopidogrel en associant à l'aspirine, l'intérêt d'associer à la fibrinolyse, l'aspirine, le clopidogrel et ARIXTRA n'a pas été établi. (Note. la proportion de patients traités par cette association a représenté près de 40% dans la strate 1 et près de 67% des patients de la strate 2). l'aspirine en cas de fibrinolyse¹².

Au total, les résultats de l'étude OASIS-6 ont établi qu'ARIXTRA 2,5 mg était plus efficace qu'un placebo chez des patients thrombolysés par un fibrinolytique non spécifique pour réduire la survenue des complications ischémiques et qu'un anticoagulant (HNF ou fondaparinux) pouvait être prescrit en cas de non reperfusion. Mais, la transposabilité et l'interprétation clinique des résultats de l'étude OASIS-6 soulèvent des questions :

- 1- La transposabilité des résultats à la pratique française se pose, d'autant que la rapidité de la prise en charge, qui dépend de l'organisation des soins, influence fortement l'impact attendu sur la réduction de la mortalité.
- 2- Le thrombolytique prescrit dans OASIS-6 a été surtout non fibrinospécifique. Or, en France, ce sont les thrombolytiques spécifiques qui sont recommandés et prescrits préférentiellement.
- 3- L'évaluation du bénéfice clinique d'ARIXTRA sur la population globale est problématique dans la mesure où l'on regroupe les résultats cliniques de patients traités différemment : par un comparateur actif (HNF) ou par un placebo. D'autant que la supériorité d'ARIXTRA en comparaison à une HNF (strate 2) n'a pas été mise en évidence après 30 jours sur le critère principal de jugement, ni dans la population globale (du fait de résultat défavorable dans le sous-groupe des patients ayant une angioplastie), ni dans la population des patients seulement thrombolysés.

10 Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179-89

11 COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607-21

12 Cf. Avis rendu par la Commission du 6 juin 2007 pour PLAVIX (clopidogrel) dans cette indication.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Dans l'extension d'indication au « traitement de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) chez les patients soit pris en charge par un traitement thrombolytique, soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion » :

4.1 Service médical rendu

Tous les syndromes coronaires aigus nécessitent d'être pris en charge en urgence par une équipe spécialisée. Seul un électrocardiogramme (ECG) permet d'identifier l'infarctus du myocarde nécessitant au plus vite une reperfusion pour lever l'obstruction de l'artère coronaire. ARIXTRA 2,5 mg est indiqué à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST : ces infarctus dits SCA ST + sont associés à l'occlusion totale d'une artère coronaire. Aussi, les patients doivent-ils bénéficier d'une reperfusion en extrême urgence en vue de réduire le risque de survenue du décès ou une récurrence d'IDM notamment. La reperfusion coronaire est obtenue par angioplastie (cardiologie interventionnelle « mécanique » ou intervention coronaire percutanée - PCI) ou par fibrinolyse (traitement médical ; thrombolyse iv). Ces situations cliniques graves engagent le pronostic vital.

ARIXTRA 2,5 mg est indiqué à la phase aiguë de l'IDM SCA ST + :

- soit comme traitement adjuvant de la fibrinolyse. Il s'agit alors d'un traitement qui a pour objectif de prévenir la ré-occlusion de l'artère coronaire dans les suites de la fibrinolyse et de prévenir l'aggravation de l'infarctus.

- soit en cas de non reperfusion coronaire précoce.

Il s'agit d'un médicament de 1^{ère} intention.

Quelles sont les alternatives médicamenteuses ?

- En cas de thrombolyse : l'énoxaparine (LOVENOX) dont la prescription est recommandée par la HAS (2006) chez les sujets de moins de 75 ans et en l'absence d'insuffisance rénale ou une héparine non fractionnée (alternative médicamenteuse) dans les autres situations.

- En cas d'angioplastie primaire : la prescription d'une HNF est recommandée.

- En cas de non reperfusion précoce, la prescription d'une HNF est possible.

Intérêt en termes de santé publique

En termes de santé publique, le fardeau induit par les cardiopathies ischémiques est majeur. Celui de l'infarctus du myocarde (IDM) avec sus-décalage de ST éligible à un traitement thrombolytique ou ne relevant d'aucune autre technique de reperfusion peut être considéré comme modéré en raison du nombre plus restreint de patients concernés. L'amélioration de la prévention secondaire de l'IDM constitue encore un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles (résultats de l'étude OASIS 6 notamment), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité pour cette spécialité par rapport aux thérapeutiques existantes (HNF, LOVENOX).

De plus, la transposabilité des résultats de l'étude OASIS 6 à la pratique réelle n'est pas assurée car :

- cette étude ne permet pas d'estimer l'impact de ARIXTRA pour les patients IDM-ST+ thrombolysés par un fibrinolytique spécifique, alors que ces patients seront certainement plus fréquemment traités par ARIXTRA en vie réelle que dans l'étude OASIS 6. Ce doute sur la représentativité des patients de cette étude est d'autant plus à considérer qu'il s'agit d'une étude internationale (données globales) qui ne reflète pas nécessairement les pratiques françaises (le profil de patient, l'organisation des soins en urgence et les délais de prise en charge pouvant différer).

- il existe des inconnues sur la tolérance de cette spécialité chez les patients thrombolysés devant bénéficier d'une angioplastie secondaire (situation clinique nécessitant alors une stratégie anticoagulante complexe).

La spécialité ARIXTRA ne devrait pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ARIXTRA dans cette indication.

Rapport efficacité/effets indésirables

- Chez les patients thrombolysés : le rapport efficacité/effets indésirables d'ARIXTRA 2,5 mg est important sur la base d'une comparaison au placebo chez les patients thrombolysés par un fibrinolytique non spécifique (OASIS-6).

Note. Il n'est pas clairement établi en comparaison à une HNF et il n'est pas évaluée en comparaison à celle de l'énoxaparine (LOVENOX) dans les situations cliniques où sa prescription en 1^{ère} intention est recommandée.

- Chez les patients non reperfusés, le rapport efficacité/effets indésirables du fondaparinux 2,5 mg est important.

Conclusion : compte tenu de la gravité des syndromes coronaires aigus, de l'importance de disposer d'alternative médicamenteuse, et de l'efficacité démontrée contre placebo, le service médical rendu par ARIXTRA 2,5 mg est important dans les SCA ST +.

4.2 Amélioration du service médical rendu

Compte tenu des données cliniques disponibles, la commission considère qu'ARIXTRA 2,5 mg est un moyen thérapeutique supplémentaire qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) dans la prise en charge actuelle des syndromes coronaires aigus ST +. L'interprétation clinique des résultats d'OASIS-6 et leur transposabilité à la pratique française soulèvent des questions non résolues..

4.3 Stratégie thérapeutique

Selon une conférence de consensus française récente¹³, la désobstruction coronaire précoce à la phase aiguë de l'IDM SCA ST + contribue à améliorer le pronostic des patients. Le choix entre les deux techniques disponibles (angioplastie ou fibrinolyse) se fait au regard de la situation clinique, surtout en fonction du temps écoulé depuis le début de la symptomatologie. La fibrinolyse est recommandée si le délai nécessaire entre le premier contact médical et l'arrivée dans le service de cardiologie interventionnelle est estimé supérieur à 45 minutes. Après fibrinolyse, le patient doit être dirigé vers un centre disposant d'une salle de coronarographie diagnostique et interventionnelle. Sinon, la stratégie de reperfusion dépend de l'heure de début des symptômes, la fibrinolyse étant envisageable lorsque la crise a commencé moins de 3 heures avant l'arrivée des secours.

Concernant l'emploi des antithrombotiques :

- Lorsqu'un traitement antithrombotique doit être mis en route, il a comme objectif essentiel de prévenir l'extension d'un thrombus intracoronaire déjà formé ou de prévenir une réaction thrombotique excessive favorisée par la thrombolyse préhospitalière ou l'angioplastie primaire » et de prévenir ainsi la ré-occlusion artérielle.
- L'utilisation du clopidogrel (PLAVIX) est recommandée à la phase précoce des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST, soit en association à l'aspirine, soit seul si l'aspirine est contre-indiquée. La posologie initiale per os recommandée (dose de charge)

13 Conférence de Consensus. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. SAMU de France avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la haute Autorité de santé ; 06 février 2007

est de 300 mg chez les patients de moins de 75 ans et de 75 mg chez ceux de plus de 75 ans.

- L'utilisation des héparines est considérée comme bénéfique lors de la prise en charge des syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST :

- En cas de fibrinolyse, l'énoxaparine est supérieure à l'héparine non fractionnée (HNF) chez les patients de moins de 75 ans, à fonction rénale normale (grade B). L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) recommandée est l'énoxaparine, en bolus initial IV de 30 mg, suivi d'injections sous-cutanées de 1 mg/kg toutes les 12 heures.

Note. Depuis la publication des résultats de l'étude CLARITY validant l'utilisation du clopidogrel en association à l'aspirine, l'intérêt d'associer à la fibrinolyse l'aspirine, le clopidogrel et l'énoxaparine ou l'HNF reste à préciser.

- En cas d'angioplastie, il n'y a pas d'argument en faveur des HBPM par rapport à l'HNF qui reste, dans ce cas, le traitement de référence.
- Chez le sujet de plus de 75 ans et le sujet ayant une insuffisance rénale, l'HNF est l'héparine recommandée (grade B). La posologie d'HNF est de 60 UI/kg pour le bolus initial par voie IV directe (sans dépasser 4 000 UI) avec une posologie d'entretien de 12 UI/kg/h (maximum 1 000 UI/h).

Place d'ARIXTRA 2,5 mg dans la prise en charge des patients SCA ST +

Sur la base des résultats de l'étude OASIS-6, lorsqu'une angioplastie ne peut-être mise en œuvre, ARIXTRA 2,5 mg représente une alternative à la prescription d'une HNF :

-> chez les patients thrombolysés, en particulier lorsque le fibrinolytique prescrit est la streptokinase ou un autre fibrinolytique non spécifique ;

-> chez les patients non reperfusés d'emblée, ni par thrombolyse, ni par angioplastie.

Lorsqu'une angioplastie de sauvetage doit être faite après la thrombolyse, la prescription du fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) n'est pas recommandée (cf. RCP).

Choix de la technique de désobstruction coronaire

Sachant que :

- Dans les 3 premières heures après le début des symptômes, il est montré (grade B) que l'angioplastie primaire et la fibrinolyse font jeu égal en termes de réduction de mortalité à 30 jours, à condition que cette stratégie puisse être mise en œuvre avec un délai « premier contact médical expansion du ballonnet » inférieur à 90 minutes. L'angioplastie primaire expose à un moindre taux d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques que la fibrinolyse.

- Au-delà de la 3ème heure, le bénéfice de la fibrinolyse s'estompe au profit de l'angioplastie primaire. C'est donc l'angioplastie primaire qu'il faut privilégier, en gardant à l'esprit que la rapidité de mise en œuvre d'une technique de reperfusion continue à influencer le pronostic (*Note. baisse de la mortalité notamment*). L'angioplastie primaire doit donc être effectuée dans le délai maximal de 90 minutes ; si l'angioplastie ne peut pas être réalisée dans les 90 minutes, la fibrinolyse est à réaliser en l'absence de contre-indication.

- Au-delà de la 12ème heure, il est admis que la reperfusion urgente ne diminue ni la mortalité, ni la morbidité des SCA ST+. Cependant certaines situations peuvent amener à considérer une reperfusion tardive : choc cardiogénique ou persistance d'une douleur thoracique. L'angioplastie est à privilégier.

Compte tenu de ces éléments, le jury de la Conférence de consensus recommande la stratégie initiale suivante :

- si le délai « porte à porte cardio »¹⁴ est supérieur à 45 minutes, la probabilité que le délai global « premier contact médical-expansion du ballonnet » soit supérieur à 90 minutes est trop élevée et justifie la fibrinolyse pour tout patient dont le début des symptômes est inférieur à 12 heures. La stratégie est identique entre moins et plus de 3 heures.

- si le délai « porte à porte cardio » est inférieur à 45 minutes et que la somme de ce délai avec le délai « porte cardio-ballon »¹⁵ est inférieure à 90 minutes, la stratégie devient fonction de l'heure du début des symptômes :

- si ce délai est inférieur à 3 heures, le médecin auprès du patient peut proposer ou la fibrinolyse ou l'angioplastie primaire en fonction de procédures écrites et évaluées. Ces procédures communes aux cardiologues et urgentistes doivent prendre en compte le libre choix du patient informé et certaines caractéristiques cliniques (notamment l'âge, le territoire antérieur de la nécrose, un délai de prise en charge inférieur à 1 heure, etc.) ;
- si le délai depuis le début des symptômes est compris entre 3 et 12 heures, l'angioplastie primaire est privilégiée.

4.4 Population cible

La population cible d'ARIXTRA 2,5 mg proposée par le laboratoire a été estimée à partir :

- d'une analyse des bases de données PMSI publiques et privées 2006 pour évaluer le nombre annuel de patients présentant un syndrome coronaire aigu : selon la base PMSI 2006, 64 720 séjours ont eu pour diagnostic (principal ou associé) un infarctus du myocarde avec onde Q (appelé aujourd'hui syndrome coronaire aigu (SCA) ST+ ou IDM ST+).

- d'une analyse de la prise en charge actuelle des patients ayant un syndrome coronaire aigu en France en se basant sur les données du registre FAST-MI : selon le registre FAST-MI, 36,1% des patients ne sont pas reperfusés, 18,8% reçoivent une thrombolyse pré-hospitalière, 10,4% une thrombolyse hospitalière et 34,8% une angioplastie primaire.

En appliquant ces pourcentages aux données du PMSI par rapport à la stratégie de prise en charge recommandée par la HAS, on obtient la répartition suivante :

- 23 300 patients ne sont pas reperfusés,
- 12 200 patients reçoivent une thrombolyse pré-hospitalière (TL préhosp),
- 6 700 patients reçoivent une thrombolyse hospitalière (TL).
- 22 500 patients reçoivent une angioplastie primaire (ICPP),

Parmi ces groupes, seuls les patients appartenant au groupe non reperfusés, thrombolyse pré-hospitalière ou hospitalière relèvent de l'indication AMM d'ARIXTRA 2,5 mg : soit au total 42 200 patients, dont plus la moitié correspondant à des patients non reperfusés.

4.5. Conclusion

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication au « *traitement de l'infarctus du myocarde avec sus décalage du segment ST (IDM ST+)* chez les patients soit pris en charge par un traitement thrombolytique, soit ne relevant initialement d'aucune autre technique de reperfusion » .

14 Le délai « porte à porte cardio » doit être estimé par le médecin effecteur en fonction de la durée estimée de mise en condition, de brancardage et du transport du patient en salle de coronarographie diagnostique et interventionnelle (SCDI). Il est transmis au médecin régulateur.

15 Le délai « porte cardio-ballon » doit être estimé par le médecin régulateur en fonction de l'heure de disponibilité de la table et de l'équipe d'angioplastie, heure fournie par l'appel préalable à la SCDI. Il est également estimé grâce aux données des registres communs. Ce délai doit faire l'objet d'une contractualisation entre les équipes. Si ce délai « porte cardio-ballon » ne peut être estimé (incertitude quant à la disponibilité de la SCDI), il doit être considéré comme supérieur à 45 minutes.