

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

fondaparinux

## ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml,

solution injectable en seringue préremplie

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 7 juin 2023

- Cardiovasculaire
- Adultes
- Secteur : Ville et hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement dans le traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte, sans thrombose veineuse profonde associée.**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Depuis la dernière évaluation par la Commission du 2 décembre 2015, la place de la spécialité ARIXTRA (fondaparinux) 2,5 mg/0,5 ml dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. Le fondaparinux est un traitement de <b>1ère intention</b> dans le traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte, sans thrombose veineuse profonde associée, sous réserve d'un strict respect de l'indication, de la posologie, des précautions d'emploi et des durées de traitement validées par l'AMM.
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>Maintien du SMR MODERE.</b>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<b>Maintien de l'ASMR V.</b> La Commission estime que les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans les avis précédents du 15 mai 2013 et du 22 juin 2011.
<b>Population cible</b>	La population cible est estimée à 257 100 patients.
<b>Demande de données</b>	Sans objet

**Recommanda-  
tions particu-  
lières**

Sans objet

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>8</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	9
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>10</b>
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission	11
3.2.2 Nouvelles données disponibles	13
3.3 Profil de tolérance	13
3.4 Données d'utilisation	15
3.4.1 Étude post-inscription (PERSEUS)	15
3.4.2 Étude observationnelle (INSIGHTS-SVT)	19
3.4.3 Données de vente GERS	21
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	21
3.6 Programme d'études	21
<b>4. Discussion</b>	<b>21</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>23</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	23
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	24
5.3 Service Médical Rendu	24
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5 Population cible	25
5.6 Demande de données	26
5.7 Autres recommandations de la Commission	26

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juin 2023

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation
Précisions sur le contexte	<p>Il s'agit d'une réévaluation à la <b>suite du dépôt des résultats d'une étude post-inscription (EPI)</b> à la demande de la CT en 2011, avec une <b>demande de réévaluation du SMR</b> et de la population cible par le laboratoire, dans le <b>traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée (TVS) aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte, sans thrombose veineuse profonde associée.</b></p> <p>Lors de son avis d'inscription en 2011, la CT avait octroyé à ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml (fondaparinux) dans l'indication réévaluée un SMR modéré et une ASMR V. La CT avait souligné dans ses conclusions que :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- la démonstration était robuste avec un bénéfice clinique dans la population des patients de CALISTO attendu,</li><li>- le critère de jugement composite était discutable car les événements qui le composent n'avait pas tous la même pertinence clinique (EP et TVP symptomatiques pertinents mais l'extension à la jonction saphénofémorale comme un facteur de risque de TVP proximale n'était pas établi ; la récurrence de TVS comme facteur prédictif de l'évolution vers un événement thromboembolique veineux profond était non établi),</li><li>- le résultat observé reposait surtout sur une réduction de la récurrence ou de l'extension de la TVS, ce qui était de nature à réduire la taille du bénéfice clinique attendu,</li><li>- les critères d'inclusion avaient probablement sélectionné une population à faible risque à la fois thrombotique et hémorragique et la transposabilité des résultats de l'étude CALISTO n'était pas assurée à une population de patients plus à risque thrombotique et/ou hémorragique.</li></ul> <p><b>La Commission de la Transparence avait demandé la mise en place d'un suivi de cohorte des patients traités en France</b> pour thrombose veineuse superficielle (TVS) en médecine libérale (médecine générale ou médecine vasculaire) permettant de connaître :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>les caractéristiques des patients traités</b> pour TVS et notamment celles des patients traités par ARIXTRA 2,5mg (fondaparinux). Une comparaison du profil des patients selon le traitement reçu sera ainsi possible.</li><li>- <b>les traitements prescrits</b> (dont ARIXTRA (fondaparinux)) et leurs conditions réelles d'utilisation,</li><li>- <b>l'impact sur la morbi mortalité</b> (notamment en termes de survenue des ETV et d'hémorragies majeures) de ces stratégies thérapeutiques (notamment du traitement par ARIXTRA (fondaparinux)). <b>Une analyse comparative de cet impact selon les stratégies de prise en charge observées de la TVS</b> sera réalisée.</li><li>- ainsi que l'impact sur l'organisation des soins, globalement et selon les stratégies de traitement de la TVS.</li></ul> <p>Le protocole de l'EPI a été validé en 2013 avec des commentaires sur la méthodologie portant sur la taille de l'effectif et l'intérêt de prendre en considération pour son estimation la différence attendue par rapport à d'autres stratégies de traitement.</p>
DCI (code ATC)	fondaparinux (code ATC : B01AX05) <b>ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie</b>

<b>Présentations concernées*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 2 seringues préremplies en verre de 0,5 ml avec aiguilles (CIP : 34009 359 225 4 0)</li> <li>– 7 seringues préremplies en verre de 0,5 ml avec aiguilles (CIP : 34009 359 226 0 1)</li> </ul>
<b>Liste concernée</b>	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	VIATRIS SANTE
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	« Traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte, sans thrombose veineuse profonde associée (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP) ».
<b>AMM</b>	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 21 mars 2002</p> <p>Date des rectificatifs et teneur : 29/11/2013</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mise à jour du plan de gestion du risque en relevant le niveau de risque de Thrombopénie induite par l'héparine de « risque potentiel » à « risque important identifié » ;</li> <li>– Rubrique 4.8 du RCP : rajout d'Angioœdème / réaction allergique.</li> </ul>
<b>Conditions et statuts</b>	Liste I
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	La dose recommandée de fondaparinux est de 2.5 mg une fois par jour, administrés par injection sous-cutanée. Pour plus de précision, se référer au RCP.
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'un inhibiteur synthétique et sélectif du Facteur X activé.
<b>Information au niveau international</b>	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : pour l'Europe, il existe une prise en charge est dans une indication superposable au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, Belgique, en Espagne et en Italie .
<b>Autres indications de l'AMM</b>	<p>ARIXTRA (fondaparinux) est également indiqué dans :</p> <p>« Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou.</p> <p>Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie abdominale chez les patients adultes considérés comme étant à haut risque de complications thrombo-emboliques, en particulier ceux subissant une chirurgie abdominale pour cancer (voir rubrique 5.1 du RCP).</p> <p>Prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez l'adulte considéré comme étant à haut risque d'événements thrombo-emboliques veineux, alité pour une affection médicale aiguë telle que : insuffisance cardiaque et/ou trouble respiratoire aigu, et/ou maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës.</p> <p>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 (&lt; 120 min) n'est pas indiquée (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).</p> <p>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 ».</p>

– **Avis d'inscription du 22 juin 2011**

La CT a octroyé à ARIXTRA (fondaparinux) 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie un **SMR modéré** dans cette indication et **une absence d'ASMR (niveau V) dans la stratégie thérapeutique compte tenu de l'incertitude sur le bénéfice clinique d'un traitement prolongé à 45 jours dans la population hétérogène des patients ayant une TVS isolée.**

**La Commission avait conditionné cet avis favorable à la réalisation d'une étude post-inscription.**

« La Commission de la Transparence demande la mise en place d'un suivi de cohorte des patients traités en France pour thrombose veineuse superficielle (TVS) en médecine libérale (médecine générale ou médecine vasculaire) permettant de connaître :

- les caractéristiques des patients traités pour TVS et notamment celles des patients traités par ARIXTRA 2,5mg (fondaparinux). Une comparaison du profil des patients selon le traitement reçu sera ainsi possible,
- les traitements prescrits (dont ARIXTRA (fondaparinux)) et leurs conditions réelles d'utilisation,
- l'impact sur la morbi mortalité (notamment en termes de survenue des ETV et d'hémorragies majeures) de ces stratégies thérapeutiques (notamment du traitement par ARIXTRA (fondaparinux)). Une analyse comparative de cet impact selon les stratégies de prise en charge observées de la TVS sera réalisée.
- ainsi que l'impact sur l'organisation des soins, globalement et selon les stratégies de traitement de la TVS.

À ces fins, devront être recueillies et analysées :

- les caractéristiques des patients traités : âge, sexe, poids/IMC, indication du traitement, caractéristiques de la TVS cliniques et échographiques (taille, localisation), réalisation d'une échographie (résultats, date), ancienneté de la TVS, comorbidités (y compris existence de varices, TVP, EP, insuffisance rénale.), autre facteur de risque d'événements cliniques thrombo-emboliques veineux [ETV] (contraceptif, THS, immobilité...), ATCD médicaux (y compris d'ETV) ou chirurgicaux, traitements antérieurs\*,
- les conditions réelles d'utilisation d'ARIXTRA (fondaparinux) : posologie, durée du traitement, respect du schéma d'administration, traitements associés\*\*, modifications éventuelles de traitement (spécialité, date) ...etc.,
- les caractéristiques des médecins (spécialité du prescripteur, notion de diagnostic porté préalablement par un MG adressant le patient au spécialiste vasculaire pour confirmation du diagnostic),
- la fréquence de survenue des ETV [récidive de TVS, extension de TVS, TVP, EP..., avec précision sur une confirmation échographique ou non de ces événements,
- la mortalité en cours de suivi,
- la fréquence et le motif des arrêts de traitement,
- la fréquence du recours aux soins : des hospitalisations, du recours à la chirurgie ou à la sclérothérapie,
- la tolérance notamment en termes de saignements majeurs,
- l'impact sur l'organisation des soins (recours aux soins, niveau de prescription de surveillance plaquettaire, niveau de recours aux actes et déplacements infirmiers, etc.).

\* médicaux (nom de spécialité, posologie, date) y compris AINS, anticoagulant, antiagrégant plaquettaire ou autre (type, date) : notamment contention élastique, sclérothérapie, chirurgie (stripping, ligature, thrombectomie...)

\*\*médicaux (nom de spécialité, posologie, date) y compris AINS, Anticoagulant, ou autre (type, date), notamment contention élastique,

La durée de l'étude, d'au moins trois mois, devra être justifiée par un comité scientifique indépendant. Par ailleurs, il importe de s'assurer que l'effectif des patients sous ARIXTRA (fondaparinux) soit suffisant [durée du recueil des données adaptée].

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La Commission a souhaité disposer des résultats de cette étude au plus tard dans 2 ans et annonce qu'elle procédera à une réévaluation du service médical rendu d'ARIXTRA 2,5 mg (fondaparinux) dans cette indication à l'issue de cette échéance ».

#### – Avis de réévaluation du 15 mai 2013

La CT a réévalué ARIXTRA (fondaparinux) 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie dans cette indication. Elle a **maintenu un SMR modéré et a confirmé l'absence d'ASMR (niveau V)** dans la stratégie thérapeutique compte tenu de l'incertitude sur le bénéfice clinique d'un traitement prolongé à 45 jours dans la population hétérogène des patients ayant une TVS isolée.

**La Commission a rappelé que cet avis favorable était conditionné à la réalisation d'une étude post-inscription** depuis 2011 qui était en cours en 2013.

#### – Avis de renouvellement d'inscription du 2 décembre 2015

La CT a maintenu les conclusions précédentes et a rappelé qu'une réévaluation par la Commission de la spécialité ARIXTRA 2,5 mg (fondaparinux) dans son indication « Traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans thrombose veineuse profonde associée » aura lieu dès que les résultats de l'étude post-inscription demandée le 20 juin 2011 seront présentés (rapport final attendu pour mars 2016).

### Évaluation par la Commission

- Calendrier d'évaluation
  - Date d'examen : 10 mai 2023.
  - Date d'adoption : 7 juin 2023.
- Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : non
- Expertise externe : non

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée<sup>1</sup>

#### Description de la maladie

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) s'exprime sous deux formes cliniques principales : la thrombose veineuse profonde (TVP) et sa complication immédiate l'embolie pulmonaire (EP).

La MTEV est une pathologie fréquente et potentiellement grave, pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique). La MVTE est un enjeu de santé publique car chaque année, près de 35 000 patients sont hospitalisés en France pour une EP avec une mortalité globale hospitalière de 5%<sup>2</sup>.

La thrombose veineuse superficielle (TVS) résulte de la formation d'un thrombus dans une veine superficielle, accompagnée d'une inflammation de la paroi du vaisseau. La TVS est six fois plus fréquente que la thrombose des veines profondes (TVP).

#### Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Lorsqu'elle touche les membres supérieurs, elle est généralement associée aux cathéters centraux. Les facteurs de risque de complications sont les mêmes que pour la MTEV (TVP/EP) : cancer actif, intervention chirurgicale, traumatisme/blessure, immobilisation, obésité, histoire familiale, thrombophilie... La TVS est un facteur de risque de MTEV.

Une échographie veineuse de compression est recommandée pour confirmer la présence de TVS, déterminer la longueur du thrombus et sa proximité par rapport aux jonction saphénofémorale (JSF) et saphénopoplitée (JSP), et écarter une TVP. La stratégie thérapeutique s'est précisée au fil des années et d'essais cliniques nombreux mais peu de méthodologie robuste.

#### Épidémiologie<sup>3,4</sup>

Son taux d'incidence annuel est estimé à 0,64 % dans la population générale<sup>5,6</sup>. Elle touche principalement les veines des membres inférieurs, notamment la grande veine saphène (50-60% des cas). La TVS survient souvent en présence de varices (80%).

---

<sup>1</sup> [Clinical Guides | Thrombosis Canada – Thrombose Canada](#)

<sup>2</sup> Olié VC, Lamarche-Vadel FA. La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. Bull Epidemiol Hebd 2013;33-34:417-24.

<sup>3</sup> Barco S et al. Clinical course of patients with symptomatic isolated superficial vein thrombosis: the ICARO followup study. J Thromb Haemost 2017;15:2176-83.

<sup>4</sup> Frappé P, et al. STEPH Study Group. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. J Thromb Haemost. 2014 Jun;12(6):831-8. doi: 10.1111/jth.12575. (Erratum in: J Thromb Haemost. 2015 Aug;13(8):1538. PMID: 24679145).

<sup>5</sup> Decousus H et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. Ann Intern Med 2010;152:218-224.

<sup>6</sup> Galanaud JP et al. Long-term risk of venous thromboembolism recurrence after isolated superficial vein thrombosis. J Thromb Haemost 2017;15:1123-31.

## 2.2 Prise en charge actuelle<sup>7</sup>

Selon les recommandations récentes françaises 2020<sup>8</sup> et européennes 2021<sup>9</sup>, les orientations proposées dépendent de l'existence d'une TVP associée ou sinon, de la longueur et de l'extension de la TVS. Une échographie veineuse de compression est recommandée pour confirmer la présence de TVS et écarter une TVP. Le risque d'EP doit être exclu en vérifiant les symptômes.

En cas de TVS avec une TVP confirmée, une anticoagulation thérapeutique est préconisée.

En cas de TVS isolée confirmée, les patients doivent recevoir :

- un traitement anticoagulant curatif pendant 3 mois lorsque la TVS est à  $\leq 3$  cm de la jonction saphénofémorale (grade 2+) ;
- 2,5 mg par jour de fondaparinux en sous-cutané pendant 45 jours lorsque la **TVS est à  $> 3$  cm de la jonction saphénofémorale ET mesurant  $\geq 5$  cm de longueur** ; Il n'existe aucune donnée disponible pour les TVS symptomatique ne répondant pas aux critères de l'étude Calisto (grade 1+).
- un anti-inflammatoire non stéroïdien topique lorsque la TVS est à  $> 3$  cm de la jonction saphénofémorale ET mesurant  $< 5$  cm de longueur.

En cas d'hémorragie active ou de risque hémorragique élevé, il est recommandé de ne pas prescrire un traitement anticoagulant pour une TVS symptomatique (grade 1). Dans ce cas, il est recommandé d'assurer une surveillance clinique et échographique dans les 7 jours (grade 1+).

En cas de 1<sup>ère</sup> récurrence de TVS non provoquée, il est suggéré un traitement par fondaparinux 2,5 mg pendant 45 jours (grade 2+).

### ➔ Traitements médicamenteux

Aucun autre médicament n'a d'AMM dans le traitement des thromboses veineuses superficielles spontanées, aiguës, symptomatiques des membres inférieurs de l'adulte sans thrombose veineuse profonde associée.

ARIXTRA (fondaparinux) est la seule spécialité ayant une AMM dans cette indication. Il est à noter qu'une héparine de bas poids moléculaire en hors AMM ou du rivaroxabon en hors AMM présentent un niveau de preuve insuffisant à ce jour.

### ➔ Traitements non-médicamenteux

Il est suggéré de ne pas proposer de traitement chirurgical ou interventionnel en cas de TVS, notamment étendue à la crosse (grade 2-). Il est suggéré de proposer une compression élastique à visée antalgique en cas de TVS (grade 2+).

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer d'un traitement de la TVS par un anticoagulant dont l'efficacité sur les**

<sup>7</sup> AFSSAPS. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine ; 2009 [disponible sur: <http://www.has-sante.fr>].

<sup>8</sup> Sanchez O et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thrombo-embolique chez l'adulte. Rev Mal Resp 2019 ; 36 :249-283

<sup>9</sup> Kakkos S et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2021 ; 61: 9-82

complications thromboemboliques soit démontrée, et apportant des garanties de sécurité d'emploi.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'examen initial de la spécialité ARIXTRA (fondaparinux) 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie dans le « traitement de la thrombose veineuse superficielle spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte, sans thrombose veineuse profonde associée » avait principalement reposé sur :

- une étude de phase multicentrique de phase III, l'étude **CALISTO** ; les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 22/06/2011<sup>10</sup> sont rappelés ci-après ;
- une **revue Cochrane (Di Nisio, 2009)** ayant évalué l'efficacité et la tolérance des traitements cutanés, médicaux et chirurgicaux de la TVS du membre inférieur chez 2 469 sujets inclus dans 24 études comparatives randomisées ; les conclusions dans l'avis d'inscription avaient été que : « **Selon les auteurs de cette revue, une dose intermédiaire d'HBPM pendant au moins un mois pourrait être une stratégie appropriée. Mais le bénéfice clinique en termes de prévention des complications thromboemboliques veineuses symptomatiques n'est pas établi clairement. La posologie (la dose et la durée du traitement) non plus** ».
- une étude randomisée ayant comparé l'énoxaparine à deux posologies et un AINS (tenoxicam) au placebo (**STENOX** Group, 2003) chez 427 patients âgés de plus de 18 ans ayant une TVS d'au moins 5 cm à l'échographie du MI ; les conclusions dans l'avis d'inscription avaient été que : « A J12, aucune différence entre les quatre bras n'a été mise en évidence sur le critère principal de jugement » ;
- une étude épidémiologique (étude **POST**, Decousus, 2010) ayant étudié les modalités de prise en charge de la TVS par des médecins vasculaires en France et ayant estimé l'incidence des complications de la TVS isolée chez 844 patients ; les conclusions dans l'avis d'inscription avaient été que : « Sur 586 patients analysés, 58 (10,2%) ont eu un événement thromboembolique veineux dans les 3 mois suivant le diagnostic de la TVS. Les complications ont été symptomatiques chez 46 patients (8,3%) : TVP distale dans 8 cas, TVP proximale dans 7 cas et embolie pulmonaire dans 3 cas. Il y a eu 18 récurrences symptomatiques de TVS et 10 extensions de la TVS. Un décès a été jugé comme possiblement dû à une EP ».

**Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont les suivantes, et l'actualisation des données de tolérance (réévaluation du PRAC en 2018) :**

- les résultats de l'étude **post-inscription PERSEUS**<sup>11</sup> demandée par la Commission de la transparence en 2011 ;

L'objectif principal de l'étude PERSEUS était de décrire les caractéristiques de 1000 patients traités pour une TVS spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans TVP associée, en fonction de la prise en charge thérapeutique initiale, confirmé par échographie de compression. Les objectifs secondaires étaient de :

- Décrire les modalités de prise en charge thérapeutique des TVS spontanées aiguës symptomatiques des membres inférieurs de l'adulte sans TVP associée.

<sup>10</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence sur ARIXTRA 2,5 mg du 22/06/2011.

<sup>11</sup> CSR disponible par le laboratoire.

- Évaluer l'incidence des récurrences d'ETV et des événements hémorragiques majeurs à 3 mois, en fonction de la prise en charge thérapeutique initiale.
  - Rechercher les facteurs de risque de récurrence d'ETV à 3 mois, incluant la prise en charge thérapeutique initiale.
  - Évaluer l'impact des différentes prises en charge sur les soins associés, notamment infirmiers et chirurgicaux.
- les résultats d'une **étude observationnelle INSIGHTS-SVT<sup>12</sup>**, prospective, multicentrique, réalisée en Allemagne, dont l'objectif était d'évaluer le suivi à long terme des événements thromboemboliques d'une durée d'un an, selon la prise en charge thérapeutique, chez les patients présentant une TVS isolée des membres inférieurs confirmée par doppler.

Il est à noter qu'une publication sur l'étude INSIGHTS-SVT<sup>13</sup> est disponible ; la méthodologie détaillée dans le rapport d'étude ne correspond pas à celle de la publication et ne peut donc être retenue dans cet avis.

Le laboratoire a également mentionné les recommandations de 2019 de la Société Française de Médecine Vasculaire (SMFV) sur la prise en charge thérapeutique de la thrombose veineuse superficielle (TVS)<sup>14</sup>.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission

#### 3.2.1.1 Avis d'inscription du 22/06/2011

« L'évaluation d'ARIXTRA dans le traitement de la thrombose veineuse superficielle (TVS) repose sur les résultats d'une étude (CALISTO) qui **a comparé le fondaparinux (ARIXTRA) à raison de 2,5 mg /jour par voie SC pendant 45 jours à un placebo** chez des adultes ayant une TVS spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs, sans thrombose veineuse profonde associée. **Le critère principal était l'incidence de survenue d'une complication thrombotique profonde symptomatique (TVP ou EP) ou d'une extension ou d'une récurrence de TVS ou d'un décès de toutes causes à J47.**

Au total 3 002 patients ont été inclus par 171 centres. **Le fondaparinux a réduit ce critère composite (0,9 % vs 5,9 % avec le placebo) soit une diminution du risque absolu de 5% [IC à 95% : - 6,3, - 3,7]** et du risque relatif de 85,2 % [IC à 95 % : 73,7 %-91,7 %, p < 0,001].

**Le fondaparinux a réduit également l'incidence de chaque composante thromboembolique du critère principal de jugement mais surtout ceux dont la pertinence n'est pas établie pour réduire l'évolution vers un événement thromboembolique veineux profond (extension à la jonction saphéno-fémorale et récurrence de TVS).** Le nombre de décès a été faible et similaire entre fondaparinux (n=2) et placebo (n=1).

L'efficacité s'est maintenue jusqu'au jour 77 dans la population incluse et dans les sous-groupes étudiés (cf. annexe 1). Le fondaparinux a réduit les interventions chirurgicales pour TVS, dont la ligature

<sup>12</sup> CSR disponible par le laboratoire.

<sup>13</sup> Bauersachs R, Gerlach HE, Heinken A, Hoffmann U, Langer F, Noppeney T, Pittrow D, Klotsche J, Rabe E. Management and Outcomes of Patients with Isolated Superficial Vein Thrombosis under Real Life Conditions (INSIGHTS-SVT). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021 Aug;62(2):241-249. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.04.015. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34210599.

<sup>14</sup> Sanchez O et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thrombo-embolique chez l'adulte. Rev Mal Resp 2019 ; 36 :249-283

de la jonction saphénofémorale réalisée à J77 chez 0,5% des patients du groupe fondaparinux versus 3,5% de ceux du groupe placebo)

Une hémorragie majeure pendant le traitement est survenue chez un patient (0,1%) de chaque groupe. Une hémorragie non majeure mais cliniquement significative est survenue chez 5 patients du groupe fondaparinux (0,3 %) et chez 8 patients du groupe placebo (0,5 %).

#### Commentaires :

- Cette étude a été menée selon une méthodologie rigoureuse (randomisation, double-aveugle, analyse en intention de traiter).
- Un bénéfice clinique dans la population des patients de CALISTO est attendu.
- En revanche le **choix du critère de principal composite est discutable** car les événements qui le composent n'ont pas tous la même pertinence clinique : si celle des EP et TVP symptomatiques ne pose pas de problème, il n'est pas établi que l'extension à la jonction saphénofémorale soit un facteur de risque de TVP proximale ; et il n'est pas démontré que la récurrence de TVS soit un facteur prédictif de l'évolution vers un événement thromboembolique veineux profond (TVP et/ou EP). **Or, le résultat observé, reposant surtout sur une réduction de la récurrence ou de l'extension de la TVS, est de nature à réduire la taille du bénéfice clinique attendu.**
- De plus, **les critères d'inclusion ont probablement sélectionné une population à faible risque thrombotique** (étaient exclues cancer actif, chirurgie récente, TVS les plus « proximales »). Ceci explique le peu de complications thromboemboliques profondes à J45 dans le groupe placebo (1.3%).  
Par ailleurs, **aucun critère objectif ne permet d'identifier les TVS pour lesquelles une indication chirurgicale a été posée à l'inclusion et il n'y a pas d'information sur les TVS exclues de l'étude sur ce critère, ni dans quelle proportion.**
- Le RCP préconise de réduire la posologie du fondaparinux de 2,5 mg/j à 1,5 mg/j chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance entre 20 et 50 ml/min) : l'étude CALISTO n'apporte aucune preuve d'une telle adaptation posologique.  
Une étude observationnelle (POST) a montré l'hétérogénéité des thérapeutiques proposées dans la prise en charge des TVS isolées des membres inférieurs et des pratiques professionnelles sans que l'on puisse dire si celles-ci étaient appropriées à la situation clinique des patients. Malgré les traitements prescrits, l'incidence des TVP/EP symptomatiques à 3 mois a été de 3,3% sans que l'on connaisse la nature et la durée du traitement reçu (HBPM préventif/curatif, AVK, ou pas d'antithrombotique). Cette population était probablement plus à risque que celle de l'étude observationnelle.

**Au total, l'étude CALISTO ne permet pas d'affirmer l'intérêt clinique d'un traitement de 30 à 45 jours d'ARIXTRA chez tous les patients ayant une TVS (notamment quel que soit le profil du patient et la localisation anatomique du thrombus). Compte tenu des critères de non-inclusion, la transposabilité des résultats de l'étude CALISTO n'est pas assurée à une population de patients plus à risque thrombotique et/ou hémorragique.** Dans l'étude clinique CALISTO les critères d'inclusion ont probablement sélectionné une population à faible risque hémorragique (étaient exclues insuffisance rénale sévère, petits poids, chirurgie récente). Ceci explique le peu de complications hémorragiques dans le groupe fondaparinux (0,1%). Les hémorragies représentent la majorité des effets indésirables rapportés avec ARIXTRA dans les indications précédentes, les cas graves touchant plus volontiers les patients âgés et les situations de mésusage ce qui a motivé une information de l'Afssaps en 2007 ».

### 3.2.1.2 Avis de réévaluation du 15 mai 2013

#### « Le laboratoire n'a pas présenté de nouvelles données cliniques d'efficacité.

Une mise à jour de la revue Cochrane dans la TVS a été faite en mars 2012. Elle prend en compte les résultats de l'étude CALISTO. Dans cette revue, les études contrôlées randomisées évaluant des topiques (préparations à base d'AINS par exemple), des médicaments ou des interventions chirurgicales chez des patients ayant une TVS des membres inférieurs ont été recherchées jusqu'à la date du 29 novembre 2011. Vingt-six (26) études incluant 5 521 patients ont été prises en compte. La qualité méthodologique de la majorité des études a été jugée faible. Les médicaments évalués ont été le fondaparinux, des HBPM, des HNF et des AINS. La seule étude portant sur le fondaparinux est l'étude CALISTO (détaillée dans l'avis de la Commission du 22 juin 2011). Il s'agit d'une étude versus placebo incluant 3 000 patients. Le fondaparinux a réduit les ETEV symptomatiques (RR = 0,15 ; IC95% [0,04 à 0,50]), l'extension de la thrombose (RR = 0,08 ; IC95% : [0,03 à 0,22]) et sa récurrence (RR = 0,21 ; IC95% [0,08 à 0,54]). Le risque de saignement majeur sous ARIXTRA 2,5 mg n'a pas été différent de celui sous placebo (RR = 0,99 ; IC95% : [0,06 à 15,86])<sup>3</sup>. Cette revue apporte par ailleurs les informations suivantes mais avec un niveau de preuve plus faible : sous HBPM utilisées à doses prophylactiques, l'extension de la thrombose et sa récurrence ont été réduites en comparaison au placebo (RR = 0,40 ; IC95% : [0,22 à 0,72]). À doses curatives, cette réduction (RR) a été de 0,42 ; IC95% : [0,23 à 0,75]. Les AINS (sans précision sur la voie d'administration) ont aussi réduit ce risque : RR = 0,41 ; IC95% : [0,23 à 0,75]. Il n'y a pas eu de différence d'effet entre HBPM (doses curatives et préventives) et AINS versus placebo sur les ETEV symptomatiques et le risque de saignements majeurs. Globalement, les topiques ont amélioré les symptômes locaux mais aucune donnée ne permet d'évaluer leur effet sur la survenue des ETEV et l'extension de la thrombose. Les interventions chirurgicales associées à la compression mécanique (élastique) ont davantage réduit la survenue des ETEV et l'extension de la TVS que la seule compression mécanique. »

### 3.2.2 Nouvelles données disponibles

cf. Rubrique Données d'utilisation

## 3.3 Profil de tolérance

Le résumé des risques du PGR d'ARIXTRA (fondaparinux) 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie (version 7.0, 27/05/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Evénements hémorragiques</li><li>- Usage hors-AMM</li><li>- Thrombose sur cathéter durant les PCI lorsque le fondaparinux est le seul agent anticoagulant au cours de la procédure</li><li>- TIH</li></ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Utilisation de doses curatives (5 mg, 7,5 mg et 10 mg) pour le traitement de la TVS</li><li>- Utilisation de fondaparinux 2,5 mg dans les TVS associés à une TVP</li></ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Usage pédiatrique</li></ul>

D'après le RCP, les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés avec le fondaparinux sont des complications à type de saignement (dans diverses localisations incluant de rares cas de saignements intracrâniens/intracérébraux ou rétropéritonéaux) et d'anémie. Le fondaparinux doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque accru d'hémorragie (voir rubrique 4.4. du RCP).

Dans le cadre du suivi de pharmacovigilance, au cours de la période de revue précédente (07 Décembre 2016 - 06 Décembre 2017), le PRAC a relevé le niveau de risque de la TIH de « risque potentiel » à « risque important identifié » et a modifié les sections 4.4 et 5.1 du RCP.

Le dernier PSUR<sup>15</sup> du 28 février 2022 et couvrant la période du 7 décembre 2018 au 6 décembre 2021 ne modifie pas les données du PSUR précédent couvrant la période du 7 décembre 2017 au 6 décembre 2018. Aucune nouvelle donnée de sécurité ou d'efficacité susceptible de modifier le rapport bénéfice / risque d'ARIXTRA n'a été mise en évidence. L'exposition cumulée au fondaparinux est estimée à 49,5 millions de patients (calculée à partir des chiffres de vente, disponibles au 30 novembre 2021 et en considérant que la durée de traitement par ARIXTRA se situe entre 13 et 15 jours en préventif et est de 7 jours pour un traitement curatif).

Pendant la période couverte par le dernier PSUR (7 décembre 2018 au 6 décembre 2021), l'exposition au fondaparinux est estimée à 14 millions de patients ayant reçu un traitement prophylactique et à 10 millions de patients ayant reçu un traitement curatif. Au cours de cette dernière période, 375 observations spontanées ont été enregistrées au niveau international, dont 80,8% (n=303) ont été graves.

**En France, un suivi national de Pharmacovigilance a été mis en place en janvier 2007 suite à la notification d'accidents hémorragiques survenant lors de traitements par ARIXTRA (fondaparinux), parfois associés à une utilisation hors-AMM. Celui-ci a été clôturé en 2015 après 4 rapports, le dernier concluant « Devant l'absence de nouveau signal, la diminution des notifications et la diminution des chiffres de ventes, le CTPV propose de clôturer le suivi national ».**

Pour rappel, le premier bilan, dans le cadre du suivi, présenté lors du Comité technique de Pharmacovigilance de mars 2007 avait souligné la part des accidents hémorragiques et **le mésusage, liés à la facilité d'emploi du fondaparinux (pas de suivi biologique, pas de suivi des plaquettes, administration quotidienne)**. Un courrier aux prescripteurs a été adressé en juin 2007 rappelant les règles de bon usage. Une seconde synthèse a été présentée en novembre 2008 et une troisième en mai 2011. **Le 4<sup>ème</sup> rapport prend en compte tous les effets indésirables graves et non graves notifiés spontanément en France aux centres régionaux de pharmacovigilance et au laboratoire, depuis le 01/04/2011 jusqu'au 31/12/2014.** Les conclusions en avril 2015 ont été les suivantes<sup>16</sup> : « Ce quatrième rapport du suivi de Pharmacovigilance retrouve le profil habituel d'Arixtra décrit depuis 2007, à savoir des hémorragies prédominantes (62% des effets). **Les patients présentant des hémorragies sont âgés (âge moyen 72 ans pour ce rapport, 70 ans en 2011, 73 ans en 2008). Le mésusage persiste avec, là encore, des chiffres superposables aux précédents rapports : 47,8% des cas d'hémorragie en 2015, 45% en 2011 et 46% en 2008.** Après 8 ans de suivi et 11 ans de commercialisation en France, le taux de notification baisse, que ce soit pour tous les effets confondus ou pour les effets hémorragiques. Il faut cependant noter la stabilité du taux de notification des effets hémorragiques associés à l'utilisation de la posologie curative alors que l'utilisation d'Arixtra baisse depuis 2 ans. Aucun effet inattendu ne semble devoir être ajouté. **Le mésusage reste une préoccupation concernant l'utilisation d'Arixtra en France. Ce suivi comptabilise 80 cas de mésusage sans effet qui ont été transmis par le laboratoire, mais le mésusage observé, en particulier celui associé aux effets hémorragiques est stable depuis 2007.** La prise en compte du mésusage doit tenir compte de l'évolution des pratiques, en particulier les recommandations de sociétés savantes quant à l'utilisation des anticoagulants dans des situations considérées comme strictement hors AMM et qui ne concernent pas que le fondaparinux mais également certainement les HBPM ».

<sup>15</sup> La dernière évaluation du PRAC (PSUSA/00001467/202112) date du 07/07/2022 sans modifications du RCP.

<sup>16</sup> Comité technique de Pharmacovigilance. ARIXTRA (Fondaparinux) (Laboratoires GSK puis Aspen). 14 Avril 2015

## 3.4 Données d'utilisation

### 3.4.1 Étude post-inscription (PERSEUS)<sup>17</sup>

En 2011, la Commission de la Transparence a conditionné son avis à la réalisation d'une étude post-inscription avec la mise en place d'un suivi de cohorte des patients traités en France pour TVS en médecine libérale (médecine générale ou médecine vasculaire) dont les objectifs étaient de permettre de connaître :

- les caractéristiques des patients traités pour TVS et notamment celles des patients traités par ARIXTRA 2,5 mg (fondaparinux). Une **comparaison du profil** des patients selon le traitement reçu sera ainsi possible ;
- les traitements prescrits (dont ARIXTRA (fondaparinux)) et leurs conditions réelles d'utilisation ;
- l'impact sur la morbi-mortalité (notamment en termes de survenue des ETV et d'hémorragies majeures) de ces stratégies thérapeutiques (notamment du traitement par ARIXTRA (fondaparinux)). Une **analyse comparative** de cet impact selon les stratégies de prise en charge observées de la TVS sera réalisée.
- ainsi que l'impact sur l'organisation des soins, globalement et selon les stratégies de traitement de la TVS.

#### 3.4.1.1 Méthode

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective devant inclure 1 000 patients adultes atteints d'une TVS spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs sans thrombose veineuse profonde (TVP) associée, évalués après 3 mois et recrutés par un échantillon de 200 médecins vasculaires privés. Elle a été réalisée en France entre juillet 2014 et février 2015. Chaque médecin devait inclure dans un observatoire un maximum de 20 malades avec TVS, avec un suivi de 6 mois, et dans une cohorte 10 malades adultes avec TVS spontanée symptomatique aiguë des membres inférieurs sans critères d'exclusion. Le recueil d'information avait lieu à l'inclusion puis après 3 mois (questionnaires).

**L'objectif principal de l'étude PERSEUS était de décrire les caractéristiques des patients traités pour une TVS spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans TVP associée**, en fonction de la prise en charge thérapeutique initiale, confirmé par échographie de compression.

Les objectifs secondaires étaient de :

- **Décrire les modalités de prise en charge thérapeutique** des TVS spontanées aiguës symptomatiques des membres inférieurs de l'adulte sans TVP associée.
- **Évaluer l'incidence des récurrences d'ETV et des événements hémorragiques majeurs à 3 mois**, en fonction de la prise en charge thérapeutique initiale.
- Rechercher les **facteurs de risque de récurrence d'ETV** à 3 mois, incluant la prise en charge thérapeutique initiale.
- **Évaluer l'impact des différentes prises en charge sur les soins associés**, notamment infirmiers et chirurgicaux.

Pour être inclus, les patients devaient être atteints d'une TVS spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte. Les critères de non-inclusion étaient :

- TVS secondaire à une sclérothérapie ou à un cathéter veineux ;

<sup>17</sup> Blin P, Sevestre MA, Pouchain D, Gillet JL. Management and 3-month outcomes of isolated superficial vein thrombosis of the lower limb: A real-world cohort study. *Thromb Res.* 2017 Sep;157:117-119. doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.009. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28734157 – identifié par le service de l'évaluation du médicament ; non soumis par le laboratoire exploitant

- TVS associée une TVP ou embolie pulmonaire ;
- les patients sous traitement anticoagulant pour une autre pathologie que la TVS.

Les critères d'évaluation (selon un comité d'adjudication) étaient les caractéristiques des patients et modalités de prise en charge, la survenue d'ETV (TVP, embolie pulmonaire, extension de la TVS, récurrence d'une TVS à une autre localisation), la survenue d'événements hémorragiques majeurs et les modalités de prise en charge et soins associés durant le suivi.

Selon l'analyse statistique, il n'y a pas de description de l'estimateur de l'incidence des récurrences de MTEV et des événements hémorragiques majeurs et la recherche des facteurs de risque a utilisé un modèle de régression logistique.

### 3.4.1.2 Résultats

#### Caractéristiques des patients inclus dans la cohorte

Au total, 978 patients ont été inclus dans la cohorte et 91 patients ont été exclus de l'analyse (18 pour inclusions rétrospective, 24 car présentant des critères d'exclusion, 41 pour absence de suivi à 3 mois).

Parmi les 978 patients analysés :

- **735 patients (75,2 %) ont été traités par le fondaparinux ;**
  - 58,4 % (574 patients) à 2,5 mg (posologie de l'AMM);
  - 0,9 % (9 patients) à 5 mg ;
  - 14,8 % (145 patients) à 7,5 mg ;
  - 0,3 % (3 patients) à 10 mg ;
- 13,0 % par héparine, essentiellement des héparines de bas poids moléculaires (HBPM),
- 2,9 % par d'autres médicaments systémiques (rivaroxaban (1,7 %), aspirine (0,8%), antivitamines K et clopidogrel (0,1 %)) et ;
- 9 % n'ont pas reçu de médicament systémique pour la TVS dans les 48 heures suivant la date d'inclusion.

Un arrêt prématuré du traitement a été déclaré pour 22 patients de l'étude :

- **13 patients (2,2%) parmi ceux traités par le fondaparinux**, dont 2 pour un événement hémorragique non majeur (une hématurie macroscopique pendant 3 jours en début de traitement sans déglobulisation et une otorragie après 11 jours de traitement), trois pour événements indésirables à type de prurit ou d'allergie cutanée, après respectivement 3, 19 et 39 jours de traitement, 6 pour une autre raison, et 7 sans raison spécifiée (dont 3 dans la première semaine sans autre traitement ensuite, et 4 après au moins 15 jours de traitement).
- 7 patients (7,2%) traités par HBPM/héparine, avec une suspicion d'hémorragie haute digestive après 2 jours de traitement mais non confirmée par l'endoscopie, un pour hématome avec inflammation et prurit au point d'injection après 15 jours de traitement, un pour manque d'efficacité après 41 jours de traitement, une décision du patient après 32 jours de traitement et trois sans raison spécifiée dont 2 dans la première semaine de traitement.

#### Antécédent des patients

La majorité des patients (70,2%) ont été adressés aux médecins vasculaires par un médecin généraliste et 3,5 % par un hôpital ou un service d'urgence.

La moyenne d'âge des patients de la cohorte était de 65 ans avec un minimum de 18 ans et un maximum de 96 ans, dont 14,6 % d'entre eux âgés de 80 ans et plus, environ deux tiers de femmes (64,2%),

25% d'obèses (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>), 38,5% en surpoids (IMC compris entre 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>). Il n'y a pas eu de différence observée selon la prise de fondaparinux ou non.

Deux patients sur cinq avaient un antécédent de TVS, dont 9% d'entre eux dans les 3 mois précédant l'épisode actuel.

Le traitement de la dernière TVS incluait :

- une compression veineuse pour 73,3% d'entre eux,
- un traitement anticoagulant pour 70,1%,
- un AINS topique pour 24,6%, des antalgiques pour 12,7% et un AINS systémique pour 4,8%.

Près d'un quart des patients (24,6%) avaient déjà eu une chirurgie veineuse, essentiellement crossectomie plus stripping, et 4,8% une sclérothérapie.

Environ un patient sur 6 (16,5 %) avait au moins un antécédent de TVP, principalement distale et généralement depuis plus de 6 mois, 3,6 % un antécédent d'embolie pulmonaire, et 2,5 % des antécédents hémorragiques.

Trois patients sur cinq (61,9%) avaient au moins une pathologie associée à la TVS. Les affections cardiaques et vasculaires étaient les plus rapportées et concernaient chacune plus d'un patient sur trois, suivies par les troubles du métabolisme et de la nutrition (15,4%), les affections endocriniennes (9,6%), les affections gastro-intestinales (8,4%), les affections psychiatriques (8,2%), les tumeurs bénignes ou malignes (6,7%).

Il est à noter que 14 patients avaient une insuffisance rénale, parmi lesquels 8 ont été traités par fondaparinux.

La majorité des patients (92,8 %) avaient au moins un facteur de risque, essentiellement des veines variqueuses, quel que soit le traitement. Les autres facteurs de risque étaient moins fréquents : 6,2 % des patients avec  $\geq$  1 facteur de risque pour un voyage prolongée en voiture ou en avion, 5,0 % avec une immobilisation prolongée, 3,2 % avec une contraception orale, 3,2 % avec un cancer en cours de traitement ou arrêté depuis moins d'un an, 2,9 % avec une intervention chirurgicale dans les 3 derniers mois et 2,5 % avec une thrombophilie connue.

## Caractéristiques de la TVS

La TVS était associée à des veines variqueuses pour plus de 4 patients sur 5 (83,2 %). Elle était bilatérale pour 12,4 % des patients, infra-poplitée pour 73,5 %, dont 15,7 % avec une atteinte à la fois supra et infra poplitée.

La localisation la plus fréquente était la grande saphène (67,6 %) et 2,2 % en même temps que la petite saphène, puis la petite saphène seule (15,4 %) et les autres veines superficielles (14,7 %).

Un patient sur 6 (16,6 %) avait un thrombus de moins de 5 cm, et 7,1 % de plus de 50 cm. **Environ 80% des patients traités par le fondaparinux avaient un thrombus compris entre 5 et 50 cm, 13,7% avaient un thrombus de moins de 5 cm (hors AMM).**

Pour 6,4 % des patients, la distance du thrombus se situait à moins de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale (hors AMM) soit **4,9 % pour les patients traités par le fondaparinux et 13 %** pour ceux traités par HBPM/héparine. Pour une distance du thrombus se situant à plus de 20 cm de la jonction saphéno-fémorale, 76,7 % étaient sous fondaparinux et 68,5 % sous HBPM/héparine.

## Traitements prescrits

**La majorité des patients (78,1 %) a été traitée par le fondaparinux**

➔ **à la posologie initiale de 2,5 mg (posologie validée par l'AMM) et ;**

- ➔ **21,3 % à des posologies initiales supérieures à 2,5 mg dans les TVP** (dont 32 patients (4,4 %) durant moins de 7 jours suivi d'un relais par du 2,5 mg, dont 2 patients sur les 3 avec 10 mg, et 14 patients supplémentaires (1,9 %) pendant 8 à 10 jours suivi d'un relais par du 2,5 mg dont le dernier patient avec du 10 mg).

Une dose de charge avant d'utiliser le dosage de l'AMM pour cette indication est utilisée par des médecins.

Tableau 1 : Fondaparinux - durée du traitement à la dose initiale

	2,5 mg N= 574	≥ 2,5 mg N= 157	Tous dosages N= 735
Médian (en jours)	36	11	32
≤ 7 jours (%)	1,8	22,6	6,4
8 – 23 jours (%)	12,8	54,2	21,7
24 – 29 jours (%)	7,8	3,2	6,8
30 – 45 jours (%)	59	15,5	49,6
46 – 52 jours (%)	13,9	3,2	11,5
> 52 jours (%)	4,6	1,3	4,0

La durée médiane du traitement par le fondaparinux a été de :

- 34 jours pour toutes posologies confondues,
- 37 jours pour les patients avec une posologie initiale de 2,5 mg et
- 30 jours pour ceux avec une posologie initiale supérieure à 2,5 mg

Plus de la moitié (51,7 %) des patients étaient traités au moins 30 jours et au plus 45 jours (durée de traitement validée par l'AMM dans l'indication) ; 13,2 % traités entre 46 et 52 jours pour toutes posologies confondues soit 71,0 % lorsque la posologie initiale était de 2,5 mg et 42,6 % pour les posologies supérieures.

Les durées de traitement de moins de 30 jours concernaient environ un patient sur cinq (21,4 %) pour ceux traités par 2,5 mg et près d'un sur deux (47,8 %) pour une posologie initiale supérieure à 2,5 mg, tandis que celles supérieures à 52 jours étaient observées chez moins de 10 % des patients dans les deux groupes de posologie (respectivement, 7,5 % et 9,6 %).

Un quart des patients (26,3%) traités par fondaparinux étaient également traités par AINS topique et 4,2% avaient des AINS systémiques, et respectivement un tiers (33,1%) et 11,8% chez les patients sous HBPM/héparine ; l'aspirine étant exceptionnellement co-prescrite.

**Une contention veineuse était en cours ou prescrite lors de la visite d'inclusion pour plus de 90% des patients traités par le fondaparinux** et ceux du groupes HBPM/héparine, avec une répartition d'environ deux tiers de classe II et un tiers de classe III.

### Survenue des évènements thromboemboliques veineux (ETV)

Au total, 52 cas d'EVT sont survenus dont 7 à plus de 92 jours (durée de l'étude) après l'inclusion (4 parmi les patients traités par le fondaparinux, une récurrence et une TVP confirmées et deux récurrences probables, respectivement 97, 102, 104 et 112 jours après l'inclusion.

**Parmi les 45 ETV déclarés dans les 92 jours de l'étude, 30 patients sur 735 (4,1 %) concernaient les patients initialement traités par le fondaparinux**, 9 sur 127 (7,1 %) le groupe HBPM/héparine, 4 sur 88 (4,5 %) les patients non traités initialement et 2 (7,1 %) les patients avec un autre traitement

(aspirine). Au total, **les ETV confirmés par le comité d'adjudication concernaient 24 patients (3,3 %) traités par fondaparinux (14 récurrences de TVS, 10 extensions de la TVS et 5 TVP)** ; et 7 patients du groupe HBPM/héparine (5,5 %), trois récurrences de TVS, deux extensions de la TVS et cinq TVP.

Après l'arrêt du traitement de la stratégie thérapeutique initiale, l'ETV a été confirmé pour 18 patients traités antérieurement par le fondaparinux (2,4%) dont des récurrences (12 cas), des extensions de la TVS initiale (sept cas dont un avec une récurrence en même temps) et quatre cas de TVP dont deux patients avec une association extensions de la TVS initiale, récurrences de TVS et TVP. Chez les patients sous HBPM, l'ETV a été confirmé pour quatre patients dans le groupe HBPM (3,1 %) avec 1 cas de récurrence seul et 2 cas de TVP dont un associé à une récurrence.

### **Survenue d'hémorragies majeures**

Aucun des 11 événements hémorragiques déclarés dans les 92 jours de l'étude n'était considéré comme majeur. Sept (1,0 %) concernaient les patients traités par fondaparinux dont trois (0,4 %) durant la période de traitement et 4 après la fin du traitement. Chez les patients sous HBPM/héparine, trois (2,4 %) événements hémorragiques ont été déclarés durant la période d'étude dont deux (1,6%) durant la période de traitement et un après la période de traitement. Un événement hémorragique concernait un patient (3,6 %) avec un autre traitement durant la période de traitement par rivaroxaban.

### **Hospitalisations et décès**

Une hospitalisation a été déclarée durant la période d'étude pour 27 patients dont 19 traités par le fondaparinux. À noter qu'aucun décès n'a été déclaré durant la période d'étude.

### **Facteurs prédictifs d'ETV**

Après l'arrêt du traitement de la stratégie thérapeutique initiale, une recherche des facteurs prédictifs d'ETV a été réalisée sur l'ensemble des patients, sans tenir compte du traitement initial, et pour les patients traités initialement par le fondaparinux. Les résultats de l'analyse suggèrent les antécédents de TVS, la longueur du thrombus, la localisation sus-poplitée versus sous-poplitée seule, et une faible distance du thrombus par rapport à la jonction saphénofémorale et d'une dose élevée de fondaparinux comme facteurs prédictifs.

Il est à noter que 8 patients traités par le fondaparinux avaient une insuffisance rénale, dont deux avec une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine  $\geq 60$  ml/mn), quatre une insuffisance rénale modérée (déclarée comme telle ou clairance de la créatinine entre 30 et 59 ml/mn), deux sans donnée disponible sur la clairance dont un avec un antécédent de greffe rénale en 1998

## **3.4.2 Étude observationnelle (INSIGHTS-SVT)<sup>18</sup>**

### **Méthode**

Il s'agit d'une **étude observationnelle prospective, multicentrique, non interventionnelle, réalisée en Allemagne**, dont l'objectif était d'évaluer le suivi à long terme des événements thromboemboliques d'une durée d'un an, selon la prise en charge thérapeutique, chez les patients présentant une TVS isolée des membres inférieurs confirmée par doppler.

**L'objectif principal était de documenter les résultats thérapeutiques après 3 mois et après 1 an chez les patients présentant une TVS isolée des extrémités inférieures confirmée.** Les objectifs secondaires étaient de recueillir des données sur les caractéristiques des patients, les facteurs de risque et la qualité de vie, y compris la douleur.

<sup>18</sup> Le service de l'évaluation du médicament s'est appuyé sur le rapport de l'étude soumis par le laboratoire.

En supposant une incidence d'événements de TEV de 3 % dans les 3 mois suivant l'apparition d'une TSV, 1 200 patients présentant une TSV isolée étaient nécessaires pour déterminer le taux de TEV avec une précision de  $\pm 1$  %. Des analyses intermédiaires ont été réalisées à intervalles réguliers (sic), à des fins d'assurance qualité ou pour des publications de congrès. Ces analyses intermédiaires portaient sur le statut de l'étude, les caractéristiques démographiques des patients, ainsi que sur les événements indésirables et les événements présentant un intérêt particulier (sic). Toutes les analyses sont considérées comme purement exploratoires.

Pour être inclus, les patients devaient être âgés de plus de 18 ans, les patients devaient avoir une TVS des MI isolée (absence de TVP), aiguë (<3 semaines) confirmée par échographie. Une extension proximale <3 cm de la **jonction saphénofémorale** était un critère d'exclusion.

Le traitement était laissé à la discrétion de l'investigateur. La durée totale de suivi était de 1 an. Les résultats rapportés dans la publication sont des données à 3 mois (99,2 % suivi). La disponibilité des résultats au-delà de 3 mois reste incertaine du fait d'un taux très élevé de perdus de vue au-delà de 3 mois.

Le critère de jugement sur l'efficacité était l'incidence combinée de TVP, EP ou d'extension ou récurrence de TVS à 3 mois. Le critère de jugement sur la tolérance était l'incidence d'hémorragies majeures ou cliniquement significatives, à 3 mois.

Les caractéristiques des patients, les comorbidités, le diagnostic, les traitements médicamenteux et non médicamenteux ont été suivis à l'entrée, à  $10 \pm 3$  jours ou  $45 \pm 3$  jours (selon le traitement), à environ 3 mois (critère de jugement principal) et à environ 12 mois.

## Résultats

Au total, 1 159 patients ont été inclus dont 1 150 patients (97,1 %) étaient disponibles à 3 mois pour l'analyse du critère de jugement principal et 918 (79,2 %) à 1 an. Le suivi moyen a été de 3,3 mois.

L'âge médian des patients était de 61 ans, la majorité était des femmes (n= 752, 64,9%).

Un antécédent de TVS a été rapporté chez 30,1% des patients, un antécédent de TVP chez 14,5 % des patients et EP chez 2,9 %.

Concernant les facteurs de risque de maladie thrombo-embolique veineuse, 25,3 % des patients avaient eu au moins un facteurs de risque, 36,8 % au moins deux et 26,2 % plus de 3 facteurs de risque ; 11,7 % n'avait eu aucun facteurs de risque EV.

La veine saphène interne était atteinte chez 43,6 % des patients ; plus de la moitié des patients (54,5 %) avaient une atteinte localisée en dessous du genou. Chez 10,9 % des patients, la distance de la jonction SF était à moins de 10 cm. L'extension médiane était de 12 cm ; chez 32,5% des patients, l'extension était de plus de 20 cm.

Les facteurs de risque les plus fréquents étaient les varices (75,6 %) et l'insuffisance veineuse chronique ou l'ulcération (48,3 %).

Le plus souvent, l'échographie doppler (87,1%) et l'échographie de compression (67,5 %) ont été utilisées pour le diagnostic. Des tests D-Dimer ont été réalisés chez 30,5 % des patients, tandis que la phlébographie (0,0 %), la TDM (0,2 %) ou l'IRM (0,0 %) n'étaient pas ou très rarement utilisées.

La majorité des patients (93,6 %) ont reçu un traitement anticoagulant à l'inclusion. Le fondaparinux a été administré chez 761 patients (64,2 %), des HBPM chez 264 patients (22,8%) et des AO ou HNF chez 60 patients (4,7%). La durée moyenne du traitement pour le fondaparinux était de  $34,8 \pm 15,2$  jours (médiane = 38) et pour l'HBPM de  $23,3 \pm 19,3$  jours (médiane= 21). Un traitement non pharmacologique a été utilisé par 49,2% des patients à 3 mois.

Les critères de jugement sur l'efficacité à 3 mois ont été les suivants :

- 82 patients (7,1 %) ont eu une thromboembolie veineuse (TEV) ;
- 6 patients (0,5 %) ont eu une thrombose veineuse profonde (TVP) ;
- 13 patients (1,1 %) ont eu une embolie pulmonaire (EP)

Une TVS récurrente ou prolongée est survenue chez 68 (5,9 %) patients, et persistante chez 42 patients (3,6 %).

Il est à noter que 2 patients (0,2 %) sont décédés, 34 (2,9 %) ont été hospitalisés et 8 (0,7 %) ont eu des hémorragies mineures.

En ce qui concerne la tolérance :

- des saignements cliniquement significatifs sont survenus chez 10 patients (0,9 %)
- des saignements majeurs sont survenus chez 3 (0,3%) des patients et non majeurs chez 7 (0,6 %) patients.
- douze événements indésirables ont été rapportés au cours du suivi chez 11 patients (8 pour fondaparinux, 2 pour fraxiparine, 2 pour énoxaparine). Parmi ceux-ci, 3 événements (chez 2 patients) étaient graves (vertiges entraînant une hémorragie intracrânienne traumatique chez 1 patient, œdème de Quincke). Cinq événements ont entraîné l'arrêt du médicament respectif.

### 3.4.3 Données de vente GERS

Pour rappel, dans l'avis de 2015, d'après les données GERS ville (cumul annuel août 2015), un total de 5 492 452 seringues avaient été vendues en ville dont près de 70 % dosées à 2,5 mg et 22,5 % dosées à 7,5 mg.

D'après les données GERS ville (cumul annuel septembre 2022), un total de 15 000 103 boîtes de ARIXTRA 2,5MG/0,5ML injectable en seringue ont été vendues en ville.

(Vente à l'hôpital de ARIXTRA 2,5MG/0,5ML INJ SRG : 533 177 unités en 12 mois).

## 3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

Sans objet.

## 3.6 Programme d'études

Sans objet.

## 4. Discussion

Lors de l'examen initial de la demande d'inscription en 2011, la Commission avait octroyé à ARIXTRA (fondaparinux) 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie un SMR modéré et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, sur la base principalement de l'étude CALISTO, randomisée, en double aveugle ayant démontré l'efficacité de fondaparinux en termes de prévention des complications thromboemboliques versus placebo pendant 45 jours, chez 3 002 patients adultes ayant une TVS spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs, sans thrombose veineuse profonde associée.

La Commission avait souligné que l'étude était robuste et qu'un bénéfice clinique dans la population des patients de CALISTO attendu avait été démontré. Cependant, elle avait également souligné les limites principales suivantes :

- le critère de jugement principal **composite était discutable** car les événements qui le composaient n'avaient pas tous la même pertinence clinique : les EP et TVP symptomatiques étaient considérés comme pertinents ; or, le résultat observé reposait surtout sur une réduction de la récurrence ou de l'extension de la TVS, ce qui était de nature à réduire la taille du bénéfice clinique attendu,
- les **facteurs de risque de TVP**, notamment l'extension à la jonction saphéno-fémorale et la récurrence de TVS n'étaient pas établies,
- les critères d'inclusion avaient probablement sélectionné une **population à faible risque** et la transposabilité des résultats de l'étude CALISTO n'était pas assurée à une population de patients plus à risque thrombotique et/ou hémorragique.

**Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont les suivantes, et l'actualisation des données de tolérance (réévaluation du PRAC en 2018) :**

- les résultats de l'**étude post-inscription PERSEUS** demandée par la Commission de la transparence en 2011 dont l'objectif principal était de décrire les caractéristiques de 978 patients traités pour une TVS spontanée aiguë symptomatique des membres inférieurs de l'adulte sans TVP associée. Au total, 735 patients (75,2 %) étaient traités par le fondaparinux et 58,4 % (574 patients) à la posologie 2,5 mg de l'AMM. Plus de la moitié (51,7 %) des patients étaient traités au moins 30 jours et au plus 45 jours (durée de traitement validée par l'AMM dans l'indication). La majorité des patients (70,2%) ont été adressés aux médecins vasculaires par un médecin généraliste. Chez les patients traités par le fondaparinux, 80 % avaient un thrombus compris entre 5 et 50 cm, 13,7 % avaient un thrombus de moins de 5 cm (hors AMM). Pour 6,4 % des patients, la distance du thrombus se situait à moins de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale (hors AMM).
- les résultats d'une **étude observationnelle INSIGHTS-SVT<sup>19</sup>**, prospective, multicentrique, réalisée en Allemagne, dont l'objectif était d'évaluer le suivi à long terme des événements thromboemboliques d'une durée d'un an, selon la prise en charge thérapeutique, chez 1 150 patients présentant une TVS isolée des membres inférieurs confirmée par doppler. Le fondaparinux a été administré chez 761 patients (64,2 %), pendant une durée moyenne d'environ 35 jours. Au total, à 3 mois, 82 patients (7,1 %) ont eu une thromboembolie veineuse (TEV) ; 6 patients (0,5 %) ont eu une thrombose veineuse profonde (TVP) et 13 patients (1,1 %) ont eu une embolie pulmonaire (EP).

Les nouvelles données issues de ces études observationnelles ont mis en évidence que :

- le **profil de tolérance n'est pas modifié au vu des données de pharmacovigilance** y compris à plus long terme ;
- le **mésusage reste une préoccupation** concernant l'utilisation d'ARIXTRA (fondaparinux) en France, avec notamment l'utilisation constatée par des médecins d'une dose de charge hors AMM pour cette indication (plus de 20 % des patients ont été traités à la posologie initiale supérieure à 2,5 mg).

Aussi, au vu du faible niveau de preuve des données disponibles issues de l'étude PERSEUS, les incertitudes soulevées persistent :

- l'analyse des données recueillies n'autorise pas l'estimation d'une incidence des événements d'intérêt, mais uniquement de prévalences à 3 mois dans l'étude PERSEUS, en supposant que

<sup>19</sup> CSR disponible par le laboratoire.

les individus suivis sur une période inférieure n'auraient pas présenté d'événement s'ils avaient été suivis 3 mois ;

- malgré une attente de données comparatives en termes de morbi-mortalité (EP et TVP symptomatiques) et une éventuelle baisse de la consommation en AINS, la méthodologie de l'étude PERSEUS ne permet pas de conclure sur une différence entre les différentes stratégies thérapeutiques recueillies ;
- les résultats sur le risque d'hémorragie sont rassurants, mais insuffisants pour qu'il soit exclu et doit toujours être pris en considération ;
- les facteurs de risque de récurrence n'ont été étudiés que chez les malades traités par fondaparinux avec la survenue de récurrence associée à une forte dose de fondaparinux et ont été limités aux caractéristiques de la maladie thromboembolique, sans ajustement sur les caractéristiques des individus, ni test d'interaction ; ainsi aucune preuve solide n'a été apportée sur l'extension à la jonction saphéno-fémorale comme un facteur de risque de TVP proximale et la récurrence de TVS comme facteur prédictif de l'évolution vers un événement thromboembolique veineux profond.

**Compte tenu des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de ARIXTRA (fondaparinux) 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission en 2015, des nouvelles recommandations européennes de 2021 et nationales de 2019 ont été publiées se basant sur des données déjà évaluées par la Commission en 2015 (étude CALISTO). La place d'ARIXTRA (fondaparinux) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée et cette spécialité reste un traitement de 1<sup>ère</sup> intention :

Lorsqu'un anticoagulant est envisagé pour traiter une TVS, le médicament le mieux évalué reste le fondaparinux sodique 2,5 mg/j par voie SC. Les patients adultes susceptibles de bénéficier du fondaparinux sodique doivent, conformément à l'AMM, avoir une TVS :

- **spontanée**, aiguë, symptomatique, isolée, des membres inférieurs,
- longue d'au **moins 5 cm confirmée** par un examen échographique,
- **ET à plus de 3 cm au moins de la jonction saphéno-fémorale.**

Le traitement doit être instauré le plus rapidement possible après le diagnostic et après exclusion d'une thrombose veineuse profonde (TVP) concomitante. Le fondaparinux ne doit pas être administré, dans les 24 heures précédant une intervention chirurgicale. Le traitement par fondaparinux ne peut être repris qu'au moins 6 heures après l'intervention, à condition que l'hémostase soit effective. La Commission maintient son rappel : le fondaparinux 2,5 mg/j est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère définie par une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min.

Pour rappel, selon l'AMM :

« Insuffisance rénale : - Le fondaparinux ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min (voir rubrique 4.3 du RCP). La posologie doit être diminuée à 1,5 mg une fois par jour chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2). Aucune diminution de la posologie n'est nécessaire chez les patients

présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 ml/min). **L'efficacité et la sécurité d'emploi d'une posologie de 1,5 mg n'ont pas été étudiées** (voir rubrique 4.4 du RCP).

Insuffisance hépatique : Traitement de la thrombose veineuse superficielle - Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'efficacité et la sécurité d'emploi du fondaparinux n'ayant pas été étudiées, le fondaparinux n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 4.4 du RCP).

Faible poids corporel : Chez les patients d'un poids inférieur à 50 kg, l'efficacité et la sécurité d'emploi du fondaparinux n'ayant pas été étudiées, le fondaparinux n'est pas recommandé chez ces patients (voir rubrique 4.4 du RCP) ».

La Commission souligne, comme en 2015, que la posologie de 1,5 mg/j de fondaparinux n'a pas été évaluée dans cette situation clinique. La Commission note qu'un traitement nécessitant une injection sous-cutanée par jour pendant 45 jours est contraignant pour le patient et que l'intérêt de cette durée de traitement n'est établi que chez les patients ayant le même profil que ceux inclus dans l'étude CALISTO et sous condition d'une bonne observance.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation.

## 5.3 Service Médical Rendu

- La TVS, généralement sans caractère habituel de gravité, peut se compliquer d'une maladie veineuse thromboembolique (TVP ou EP symptomatique), pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique). Cette complication reste cependant rare.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Au vu des incertitudes qui persistent en termes de morbi-mortalité dans cette indication chez les patients à faible risque thrombotique et hémorragique et la différence observée sur les complications cliniquement pertinentes (TVP et EP symptomatiques), le rapport efficacité/effets reste modéré.
- Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention en l'absence de thérapie disponible (l'intérêt thérapeutique des HBPM, utilisées dans cette indication en dehors de leur AMM, reste mal établi).

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et l'incidence de la thrombose veineuse superficielle (TVS) isolées considérés comme faible [incidence limitée des complications (TVP, EP)] et du nombre plus restreint de patients concernés ;
- du besoin médical à disposer d'un traitement bien toléré de la TVS par un anticoagulant dont l'efficacité sur les complications thromboemboliques cliniquement pertinents soit démontrée ;
- de la réponse restant partielle au besoin identifié avec un impact supplémentaire observé sur la morbidité mais considérant les limites méthodologiques de ces données ;
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie ;
- de l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

ARIXTRA (fondaparinux) 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ARIXTRA (fondaparinux) 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie reste modéré dans l'indication de l'AMM réévaluée.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de ARIXTRA (fondaparinux) 2,5 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.**

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission confirme l'absence d'ASMR (niveau V, inexistante) dans la stratégie thérapeutique compte tenu de l'incertitude sur le bénéfice clinique d'un traitement prolongé à 45 jours dans la population hétérogène des patients ayant une TVS isolée.

## 5.5 Population cible

Le calcul de l'estimation de la population cible reste inchangée. Selon l'AMM, les patients éligibles à un traitement par fondaparinux 2,5 mg doivent présenter une TVS spontanée aiguë symptomatique isolée des membres inférieurs longue d'au moins 5 cm, située à plus de 3 cm de la jonction saphéno-fémorale et confirmée par un examen échographique. Le traitement doit être instauré le plus rapidement possible après le diagnostic et après exclusion d'une thrombose veineuse profonde concomitante :

- **Le taux d'incidence annuel de la TVS est estimé à 0,64 % dans la population générale<sup>20</sup> ;** selon les données les plus récente de l'INSEE 2018, la France compte 66,4 millions de personnes : soit 424 960 nouveaux cas par an de TVS ;
- La fréquence des patients avec une TVS présentant une TVP/embolie pulmonaire (EP) concomitante a été estimée à 24,9 % dans l'étude POST<sup>21</sup>, 28,8 % dans l'étude OPTIMEV<sup>22</sup> et 26,3 % dans l'étude de Frappé et al<sup>4</sup> (en moyenne 113 464 patients à exclure) ;
- Dans l'étude POST, le pourcentage de patients présentant une TVS isolée dont la tête du thrombus se situait à moins de 3 cm de la crosse saphéno-fémorale a été estimé à 8,4 % (35 696 patients à exclure) ;
- Dans l'étude CALISTO, 4,4 % des patients inclus avaient une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min (18 700 patients à exclure).

<sup>20</sup> Galanaud JP et al. Long-term risk of venous thromboembolism recurrence after isolated superficial vein thrombosis. J Thromb Haemost 2017;15:1123-31.

<sup>21</sup> Decousus H. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. Ann Intern Med, 2010; 152: 218-24

<sup>22</sup> Galanaud JP. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. Thromb Haemost 2011;105:1.

Ainsi, la population cible d'ARIXTRA (fondaparinux) est donc estimée au maximum à environ 257 100 patients par an en France.

## 5.6 Demande de données

Sans objet.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml, 7 juin 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)