

062268

KK

R.I.Z.I.V. I.N.A.M.I.
29 -01- 2008
CAUTION RÉCEPTION TRÉE



GlaxoSmithKline

PAR PORTEUR AVEC ACCUSÉ DE RÉCEPTION TRÉE

GlaxoSmithKline s.a./n.v.

Rue du Tilleul, 13

B-1332 Genval

Tel. +32 (0) 2 656 21 11

Fax. +32 (0) 2 656 20 99

www.gsk.com

INAMI

Secrétariat de la Commission de Remboursement des Médicaments

Unité de Gestion des Spécialités Pharmaceutiques

A l'attention de Monsieur Francis Arickx

Avenue de Tervuren 211

1150 BRUXELLES

N/Réf. : DM/Ig/2008-0084

Genval, le 29 janvier 2008

Concerne :

Arixtra 1,5 mg/ 0,3 ml solution injectable, en seringue pré remplie

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

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

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

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

Demandes d'admission au remboursement

Réponses aux rapports d'évaluation J60

Cher Monsieur Arickx,

Nous avons bien reçu ce 10 janvier vos cinq lettres datées du 9 janvier 2008 portant les références 155-2354.1-KV-61867, 155-2354.2-KV-61868, 155-2354.3-KV-61869, 155-2354.4-KV-61870 et 155-2354.5-KV-61871 nous faisant part du rapport jour 60 de la CRM dans le cadre des dossiers sous rubrique.

Par la présente, nous vous transmettons en annexe nos commentaires sur ces rapports et nos réponses aux questions soulevées.

En vous souhaitant bonne réception de la présente, nous vous prions d'agréer, Cher Monsieur, l'expression de notre considération distinguée.

Jan VAN SCHOOR, MD, PhD
Manager, EBM & Reimbursement

Dominique MARTIN
Director, Regulatory, Pricing
& Reimbursement

COMMENTAIRES SUR LE RAPPORT

Paragraphe 3.3.2.

Concernant le positionnement d'Arixtra dans les 'acute coronary syndromes' (ACS), l'évaluateur mentionne que le fondaparinux 'n'est pas un premier choix dans le STEMI'. Etant donné la nature récente des résultats publiés, le positionnement du fondaparinux dans le STEMI est actuellement uniquement inclus dans les guidelines américaines ACC/AHA (Antman et al., 2007). Une version mise à jour des guidelines européennes est attendue au cours de 2008.

Dans le tableau 8 des guidelines ACC/AHA, qui a été repris dans le rapport J60 à la fin du paragraphe 3.1.3., la recommandation est mentionnée comme 'Class 1' pour les différentes alternatives pharmacologiques (y inclus le fondaparinux). La signification des classes et des niveaux d'évidence ('levels of evidence') est définie dans le tableau 1 de la publication des guidelines ACC/AHA mêmes (page 298 de la publication, tableau suivant) :

Table 1. Applying Classification of Recommendations and Level of Evidence†

		SIZE OF TREATMENT EFFECT →			
		CLASS I <i>Benefit >>> Risk</i> Procedure/Treatment SHOULD be performed/administered	CLASS IIa <i>Benefit >> Risk</i> Additional studies with <i>focused objectives</i> needed IT IS REASONABLE to perform procedure/administer treatment	CLASS IIb <i>Benefit ≥ Risk</i> Additional studies with <i>broad objectives</i> needed; additional registry data would be helpful Procedure/Treatment MAY BE CONSIDERED	CLASS III <i>Benefit ≤ Risk</i> An additional study would be <i>useless</i> . Procedure/Treatment SHOULD NOT be performed/administered. IT IS NOT REASONABLE to perform procedure/administer treatment.
ESTIMATE OF CERTAINTY (PRECISION) OF TREATMENT EFFECT	LEVEL A Multiple (≥3) population risk strata evaluated* General consistency of direction and magnitude of effect	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Greater conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses
	LEVEL B Limited (2-3) population risk strata evaluated*	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Limited evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Greater conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Limited evidence from single randomized trial or nonrandomized studies
	LEVEL C Very limited (1-2) population risk strata evaluated*	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Only expert opinion, case studies, or standard-of-care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Only diverging expert opinion, case studies, or standard-of-care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Only diverging expert opinion, case studies, or standard-of-care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Only expert opinion, case studies, or standard-of-care
Suggested phrases for writing recommendations†		should be recommended is indicated is useful/effective/beneficial	is reasonable can be useful/effective/beneficial is probably recommended or indicated	may/right be considered may/right be reasonable usefulness/effectiveness is unknown/uncertain or not well established	is not recommended is not indicated should not is not useful/effective/beneficial may be harmful

*Data available from clinical trials or registries about the usefulness/efficacy in different subpopulations, such as gender, age, history of diabetes, history of prior myocardial infarction, history of heart failure, and prior aspirin use. A recommendation with Level of Evidence B or C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in the guidelines do not lend themselves to clinical trials. Even though randomized trials are not available, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.

Une recommandation 'Class 1' implique que le bénéfice du traitement excède nettement le risque ('Benefit >>> Risk').

Le 'level of evidence' de niveau 'B' pour le fondaparinux chez les patients subissant une reperfusion avec thrombolytiques, ou de niveau 'C' chez les patients subissant un PCI suivant un traitement par anticoagulation est le reflet du nombre limité d'études actuellement disponibles.

Il convient de noter que ces guidelines spécifient : 'Note that a recommendation with Level of Evidence B or C does not imply that the recommendation is weak.'

Sur base de ces définitions, on peut nuancer la phrase 'que le fondaparinux n'est pas un premier choix dans le STEMI' et dire plutôt 'que le fondaparinux n'est actuellement pas le premier choix dans le STEMI.' Le fondaparinux est bien un des premiers choix (Class 1) et étant donné que son 'level of evidence' est plus fort par rapport aux HNFs (level 'B' vs 'C' chez les patients subissant une reperfusion avec thrombolytiques).

Le fait que le fondaparinux constitue le premier choix dans le traitement du NSTEMI non urgent est reconnu dans les guidelines européennes récentes (Bassand et al., 2007).

Paragraphe 3.3.1.1. Efficacité : étude ARTEMIS.

Dans le paragraphe 'commentaires', figurent la critique sur le choix du critère d'évaluation primaire (critère mixte iconographique et clinique) ainsi que l'information selon laquelle le CHMP a récemment rédigé de nouvelles guidelines à ce sujet.

Il convient d'insister qu'au moment de la rédaction des protocoles des études avec le fondaparinux en prophylaxie, les critères d'évaluation étaient en ligne avec les CHMP guidelines en vigueur à ce moment-là. Les nouvelles guidelines proposées ne seront d'application que pour de futures études.

Paragraphe 3.3.1.1. Efficacité : étude OASIS-6

Dans le paragraphe 'commentaires', la première phrase : 'comparaison versus placebo, sauf dans la strate 2 dans laquelle une héparine non-fractionnée est administrée' pourrait donner l'impression que l'étude OASIS-6 était en premier lieu une étude versus placebo, ce qui n'est pas correct. Le but de l'étude était de comparer le fondaparinux au 'usual care', l'HNF était choisi comme comparateur de 'usual care' (strate 2); les patients chez qui l'HNF n'était pas indiquée recevaient du placebo (strate 1). La répartition de la population de 12.092 patients dans les deux strates était telle que 5658 patients (47%) étaient randomisés dans la strate 1 (placebo) et 6434 (53%) dans la strate 2 (HNF).

L'étude OASIS-6 a commencé en septembre 2003 (page 1522 de la publication). Le choix de l'HNF comme 'usual care' dans cette étude était en ligne avec les guidelines en vigueur à ce moment-là (2003), également pour les patients qui devaient subir un traitement par thrombolyse (autre que streptokinase, parce que dans cette situation, des anticoagulants ne sont pas recommandés).

La raison pour laquelle la majorité des patients de l'étude OASIS-6 n'entraient pas en ligne de compte pour un traitement par anticoagulant était le traitement par streptokinase comme thrombolytique ; dans ce cas, un traitement par anticoagulants n'est pas recommandé et ces patients étaient donc inclus dans le groupe 'placebo'. En Belgique, par contre, la streptokinase n'est actuellement que très peu utilisée comme thrombolytique, ce qui implique que dans la majorité des cas de thrombolyse, un traitement par anticoagulants est indiqué.

Paragraphe 3.3.1.2. Effets indésirables : risque hémorragique

- Comme les indications de fondaparinux dans la prophylaxie de la thrombo-embolie veineuse dans le cadre du 'major orthopaedic surgery' (MOS) ou de la chirurgie abdominale ne font pas l'objet de la demande de remboursement actuelle, la discussion de l'incidence d'hémorragies, problème avec des caractéristiques spécifiques dans le contexte chirurgical tombe en dehors de la discussion des indications pour lesquelles un remboursement est demandé dans le présent dossier.
- En plus, les résultats ne sont pas mis dans un contexte correct. Plus particulièrement, l'impact essentiel du respect de l'intervalle correct entre la fin de l'intervention chirurgicale (fermeture de la plaie) et la première administration du fondaparinux - qui jette une lumière tout à fait différente et rassurante sur le sujet - n'est pas abordé. Etant donné que les indications chirurgicales ne font pas l'objet de la présente demande de remboursement, cette argumentation ne sera détaillée ici ; pour une discussion détaillée, on réfère à notre précédent dossier de demande de remboursement, dans lequel les indications chirurgicales étaient incluses.
- Si l'on veut conserver les phrases, relatives aux indications dans la prophylaxie lors des interventions chirurgicales, il nous semble plus correct de restituer également le contexte.

Paragraphe 3.3.1.2. Effets indésirables : autres effets indésirables

Dans ce paragraphe, il est mentionné que 'dans l'étude OASIS-6, chez les patients qui ont subi une PCI primaire, (...). Par contre, il y avait une incidence accrue de thrombose au niveau du cathéter, ainsi que davantage de complications coronariennes (...)'.

Il convient de stipuler que l'utilisation du fondaparinux dans cette situation clinique n'est pas recommandée, comme mentionné au niveau de la section 4.4 du RCP du fondaparinux, dont nous reprenons ci-dessous la partie pertinente :

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Intervention coronaire percutanée (ICP) et risque de thrombus sur cathéter guidé

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

Paragraphe 3.4. Incidence budgétaire : commentaires de la CRM sur l'incidence budgétaire estimée par la firme

Premier commentaire

Nous avons pris des parts de marché différentes en fonction des indications. Vu le coût plus élevé, il sera plus difficile de faire inscrire le fondaparinux sur le formulaire hospitalier dans les indications de prévention et de traitement.

Par contre, dans les ACS, vu le coût moins élevé et la plus-value thérapeutique, l'inscription sera plus facile. Ceci se reflète dans les parts de marché.

Deuxième commentaire

Dans le rapport d'évaluation il est mentionné que 'dans le traitement de l'embolie pulmonaire, un traitement par HNF est encore fréquemment utilisé' et que 'ce traitement médicamenteux a un coût environ six fois moindre que celui du fondaparinux.'

Des données, qui documentent la répartition entre l'HNF et les HBPM (tinzaparine [Innohep™] étant le seul HBPM ayant l'indication) dans la pratique clinique courante ne sont pas fournies.

Traitement de l'embolie pulmonaire

En cas de diagnostic d'embolie pulmonaire, le patient est toujours hospitalisé. La gravité de l'embolie pulmonaire ne peut pas toujours être évaluée de manière précise sur base des données cliniques seules et le risque de décès est réel.

Le traitement pharmacologique optimal dépend de l'état hémodynamique des patients. Leur traitement sera envisagé différemment selon qu'ils sont atteints d'une embolie pulmonaire non massive, d'une embolie pulmonaire massive ou d'un état intermédiaire. Comme stipulé ci-dessus, seul le traitement de l'EP non massive est discuté.

La plupart des données de la littérature plaident pour un traitement par héparine non fractionnée intraveineuse, suivi par un traitement par anticoagulants oraux (consensus INAMI – **situation en 2002**).

Quelques études suggèrent que les HBPM sont au moins aussi efficaces que le traitement par HNF (**situation en 2002**). En outre, les HBPM semblent ne pas différer entre elles. Toutefois, seule la notice scientifique (RCP) du tinzaparine (Innohep™) mentionne actuellement l'indication d'embolie pulmonaire.

(<http://inami.fgov.be/drug/fr/pharmanet/consensus/2002-11-05/pdf/lv.pdf>)

Les recommandations des guidelines ACCP les plus récentes (Büller et al., 2004) pour le traitement initial de l'EP sont les suivantes:

- chez des patients avec une EP non massive, confirmée de façon objective, un traitement à court terme par HBPM SC ou HNF IV est recommandé (**tous les deux Niveau 1A**)
- **chez des patients avec EP non massive aiguë, l'HBPM est préférée à l'HNF (Niveau 1A)**
- le traitement initial de l'EP non massive aiguë avec HBPM ou HNF est recommandé pour au moins 5 jours (**Niveau 1C**)
- chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère, HNF IV est préférée au HBPM (**Niveau 2C**)
- l'initiation de l'administration des anticoagulants oraux est recommandée conjointement aux HBPM ou à l'HNF le premier jour du traitement et la discontinuation de l'héparine est recommandée lorsque l'INR est stable et > 2.0 (**Niveau 1A**).

Le traitement d'EP se fait en milieu hospitalier. Les guidelines les plus récentes (ACCP, 2004) recommandent une HBPM comme premier choix pour le traitement des patients avec EP non massive aiguë (la majorité des EP).

Troisième commentaire

- Le RCP de l'énoxaparine spécifie que pour le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q (correspondant au NSTEMI) 'la dose recommandée est de 1 mg/kg toutes les 12 heures par voie sous-cutanée'. Ce point est d'ailleurs reconnu et repris par l'évaluateur dans le rapport J60.
- Cette posologie correspond également à la posologie, qui est préconisée par l'«European Society of Cardiology» (ESC), dans ses guidelines les plus récentes (2007)(Pocket Guidelines - ACS pocket guidelines). Le choix de la posologie de 1mg/kg, 2 fois par jour dans l'étude OASIS-5, est donc totalement justifié. En plus, elle constitue la seule posologie d'énoxaparine enregistrée dans cette indication (RCP) et recommandée par les guidelines européennes (ESC); il n'y a pas d'alternatives.

- La réflexion des auteurs de la publication (également reprise dans le dossier J60) sur le fait que cette posologie est peut-être trop élevée, expliquant ainsi l'incidence accrue d'hémorragies dans le groupe énoxaparine, n'est fondée sur aucun élément objectif. Ce point est d'ailleurs mentionné par les auteurs : ' ... although the efficacy of lower doses has not been proven' (page 1474 de la publication OASIS-5, Yusuf et al., 2006).
- Dans ce contexte des posologies d'énoxaparine, il est intéressant de citer les résultats de l'étude STEEPLE (Montalescot et al., 2006), dans laquelle des posologies moindres ont été utilisées dans le but de comparer la sécurité d'énoxaparine à celle de l'HNF dans la prise en charge du PCI électif. Dans cette étude prospective, ouverte, multicentrique et randomisée, les patients recevaient des doses uniques par voie intraveineuse, soit d'énoxaparine 0,50 mg/kg, soit d'énoxaparine 0,75 mg/kg, soit d'HNF (posologie ajustée au 'activated clotting time'). Le critère d'évaluation primaire était l'incidence d'hémorragies majeures ou mineures qui n'étaient pas associées à la procédure de pontage (non-CABG-related). L'énoxaparine à la dose de 0,50 mg/kg – mais pas à la dose de 0,75 mg/kg – était associée à une réduction significative de l'incidence des hémorragies 'non-CABG-related' par rapport à l'HNF. Une observation importante était que le taux de mortalité toutes causes dans le groupe énoxaparine 0,5 mg/kg était plus élevé par rapport au groupe HNF lors d'une analyse intérimaire. Cette observation a mené à un arrêt prématuré du recrutement dans ce groupe (énoxaparine 0,50 mg/kg). Dans l'analyse finale, cette augmentation apparente s'avérait non-significative, mais une explication pour cette observation n'était pas évidente à donner. Dans le groupe HNF, il y avait 5 décès (0,4%), dans le groupe énoxaparine 0,5 mg/kg il y avait 10 décès (1,0%) ($p=0,07$ par rapport au groupe HNF) et dans le groupe énoxaparine 0,75 mg/kg il y avait 3 décès (0,2%) ($p=0,50$ par rapport au groupe HNF).
- Bien que la situation clinique dans laquelle les traitements (en administration unique par voie IV) étaient administrés n'était pas du tout comparable à celle étudiée dans l'étude OASIS-5, les résultats de cette étude ont suscité un doute quant à l'efficacité d'énoxaparine à des posologies plus faibles que celles qui sont actuellement recommandées.
- Des études prospectives spécifiques seront en effet indispensables afin de pouvoir s'exprimer sur l'efficacité et la sécurité d'énoxaparine à des doses inférieures à 1 mg/kg SC deux fois par jour dans le setting clinique du NSTEMI. Jusqu'au moment où de tels résultats seront disponibles, la posologie actuellement recommandée de 2 fois 1 mg/kg SC par jour reste sans aucune discussion la seule posologie en vigueur.

Quatrième commentaire : comparaison versus placebo et pas versus énoxaparine

- Il convient de spécifier que l'étude OASIS-6 a commencé en septembre 2003 (page 1522 de la publication). Le choix de l'HNF comme 'usual care' dans cette étude était en ligne avec les guidelines en vigueur à ce moment-là (2003).
- En Belgique, la streptokinase n'est actuellement que très peu utilisée comme thrombolytique, ce qui implique que dans la majorité des cas de thrombolyse, un traitement par anticoagulant est indiqué.
- Les guidelines ACC/AHA (2007) préconisent l'énoxaparine comme premier choix pour l'anticoagulation dans le cadre du traitement de reperfusion (tableau repris tout à la fin de la section 3.1 du dossier J60).
- Bien que le fondaparinux n'était pas comparé à l'énoxaparine dans l'étude OASIS-6, l'énoxaparine est le traitement de premier choix, auquel il faut se référer. Notre impact budgétaire est donc représentatif de la pratique quotidienne.

Le choix de l'évaluateur d'un coût 0 pour les patients STEMI n'est pas fondé. Plus de la moitié de ces patients ont reçu une HNF dans le cadre de l'étude OASIS-6, dont le coût n'est pas 0 puisqu'il faut compter le coût de l'HNF même, ainsi que les coûts des tests inhérents à l'utilisation de l'HNF.

Paragraphe 4. Conclusion générale : valeur thérapeutique

Efficacité/utilité

- La critique sur le choix des critères d'évaluation dans la prévention des TEV chez des patients médicaux a déjà été discutée plus haut (discussion du paragraphe 3.3.1.1. Etude ARTEMIS).
- En ce qui concerne la discussion des résultats de l'étude OASIS-5 (NSTEMI), l'étude a démontré une non-infériorité au niveau du critère d'évaluation primaire (décès, infarctus du myocarde ou ischémie réfractaire) à 9 jours (HR 1,01 ; IC95% 0,90-1,13) ; il y avait également une tendance vers une diminution modeste de 7% dans le critère primaire dans le groupe Arixtra à partir du jour 14 (tableau suivant) :

Primary Outcome at All Time Points in OASIS 5 (All Randomized Population)

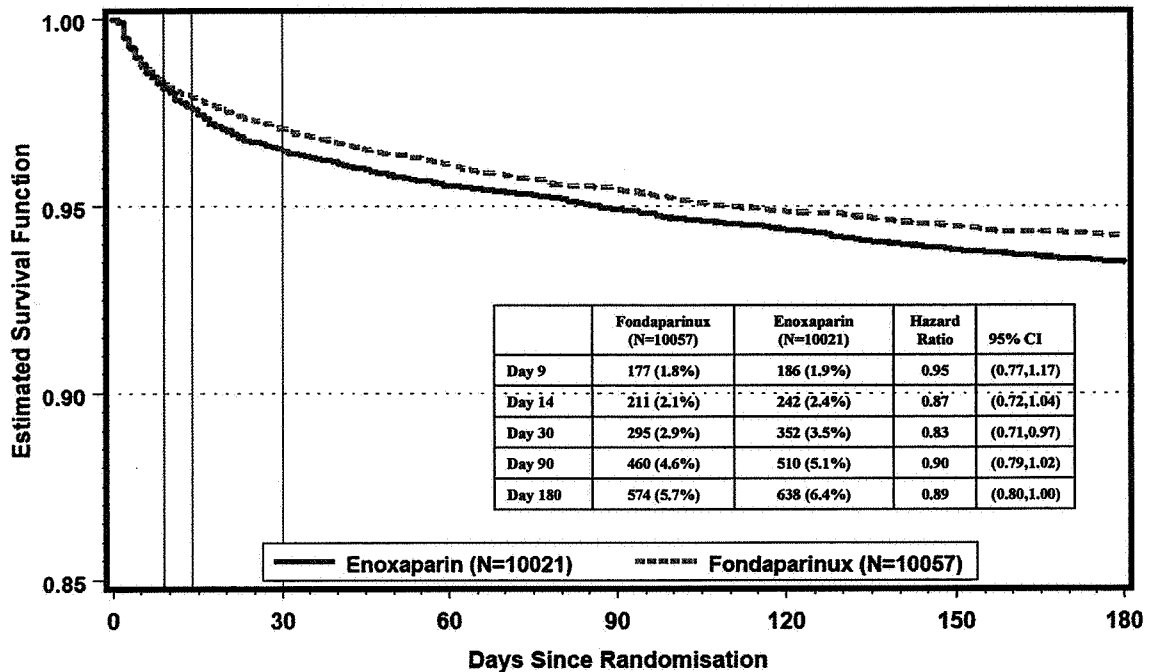
Death/MI/RI n (%) Time Point	Fondaparinux N= 10057	Enoxaparin N= 10021	HR (95% CI)	p-value
Day 9	579 (5.8)	573 (5.7)	1.01 [0.90,1.13]	0.923
Day 14	658 (6.5)	701 (7.0)	0.94 [0.84,1.04]	0.220
Day 30	805 (8.0)	864 (8.6)	0.93 [0.84,1.02]	0.126
Day 90	1044 (10.4)	1112 (11.1)	0.93 [0.86,1.02]	0.110
Day 180	1222 (12.3)	1308 (13.2)	0.93 [0.86,1.00]	0.063

À 30 jours, il y avait une tendance à un taux moindre de décès, d'AMI ou de RI avec l'Arixtra qu'avec l'ENOX (8,0 % versus 8,6 % ; HR 0,93 ; IC 95 % 0,84-1,02). Ces différences étaient dues à une réduction significative de la mortalité avec l'Arixtra (2,9 % versus 3,5 % avec l'ENOX ; HR 0,83 ; IC 95 % 0,71-0,97, p = 0,02) (figure suivante). Cette tendance favorable a persisté jusqu'à la fin de l'étude avec un taux de décès de 5,8 % et 6,5 %, respectivement, résultat qui restait 'borderline' significatif (HR 0,89 ; IC 95 % 0,80-1,00 ; p = 0,05).

En ce qui concerne la mortalité 'all cause', une réduction cliniquement très significative a été observée à partir du jour 14 dans le groupe Arixtra par rapport au groupe ENOX. Cette réduction du risque de mortalité 'all cause' de 10 à 17% était maintenue du jour 14 jusqu'au jour 180, ce qui suggère que l'Arixtra avait effectivement évité des décès au cours de cette période (figure suivante) :

Kaplan-Meier Plot – Time to First Occurrence of Adjudicated Death in OASIS 5 (All Randomized)

**OASIS 5: K-M Plot of Time to Death
All Randomised**

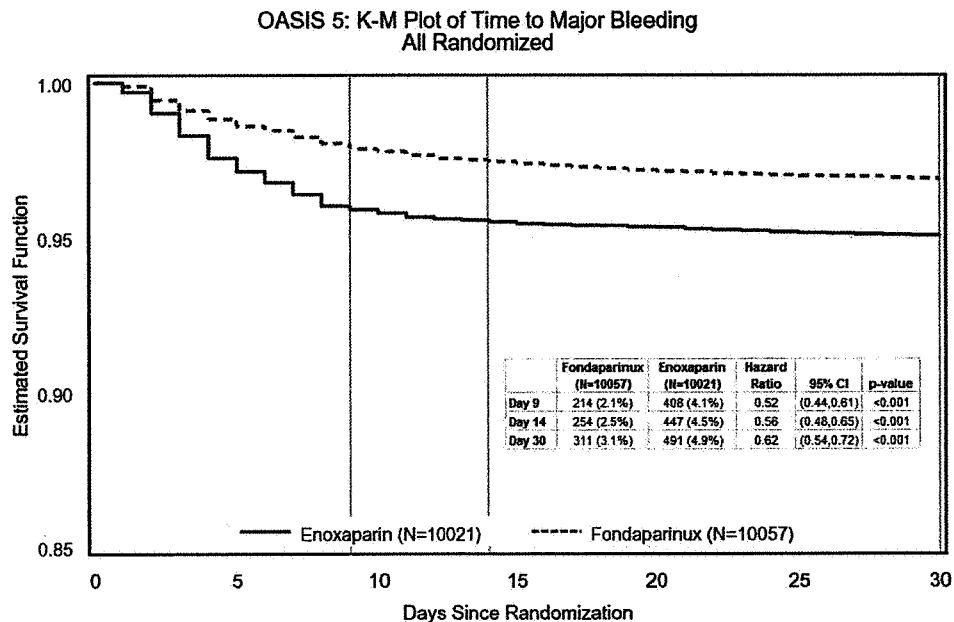


L'étude OASIS-5 est une étude qui a confirmé la non-infériorité pour son critère d'évaluation primaire composé. Le signal favorable au niveau de la mortalité est très intéressant, d'autant plus qu'il s'agit d'une des 3 composantes du critère d'évaluation primaire.

Dans la discussion de l'étude OASIS-5, l'aspect 'tolérance' n'est que brièvement mentionné dans le paragraphe suivant ('effets indésirables') du rapport J60 : 'moins de survenue d'hémorragies majeures avec le fondaparinux que sous énoxaparine'. Il convient de mentionner que l'étude avait également un critère de sécurité primaire, la prévention d'hémorragies majeures à 9 jours. On juge très opportun de reprendre les résultats clés dans notre réponse, étant donné la relation entre les hémorragies majeures et la mortalité qui est démontrée dans cette étude.

Le taux d'hémorragie majeure à 9 jours était significativement plus bas dans le groupe Arixtra que dans le groupe ENOX (2,2% versus 4,1 %) (HR 0,52 ; IC 95 % 0,44- 0,61 ; p < 0,001), ce qui constitue une réduction relative de l'incidence d'hémorragie majeure de 48%. Cet effet bénéfique a émergé très tôt dans le traitement, comme le démontre la séparation des courbes Kaplan-Meier ; cette différence significative a persisté durant le suivi (30 jours)(figure suivante).

Kaplan-Meier Plot of Time to First Occurrence of Adjudicated Major Bleeding– All Randomized Population



Cette réduction significative en faveur d'Arixtra au niveau des hémorragies majeures persistait tout au long de l'étude (tableau suivant, basé sur 'table 2', page 1469 de la publication OASIS-5) :

	Arixtra	ENOX	HR (IC 95%)	Valeur p
Jour 9	217 (2,2%)	412 (4,1%)	0,52 (0,44-0,61)	< 0,001
Jour 30	313 (3,1%)	494 (5,0%)	0,62 (0,54-0,72)	< 0,001
Fin étude	417 (4,3%)	569 (5,8%)	0,72 (0,64-0,82)	< 0,001

La conclusion la plus pertinente des différentes analyses était le fait que les patients ayant présenté une hémorragie majeure durant l'hospitalisation avaient un taux de décès significativement plus élevé (13,2 % versus 2,8 %), de nouvel infarctus (re-infarction)(11,9 % versus 3,6 %) et d'AVC (3,5 % versus 0,7 %) à 30 jours ($p < 0,001$) et à 180 jours par rapport aux patients n'ayant pas présenté d'hémorragie majeure ou mineure. La mortalité parmi les patients avec des hémorragies mineures était aussi plus élevée à 30 jours que parmi les patients sans épisode hémorragique (6,9 % versus 2,8 %). Ces taux élevés d'évènements associés aux hémorragies persistaient après correction pour des caractéristiques cliniques, associées aux hémorragies. Ces évènements sont indépendants du type de traitement.

Comme déjà discuté au paragraphe 5.8.4 à la page 121 de notre dossier de demande de remboursement du 14 novembre 2007 (N/Réf : 2007-1009/DM-cw), il est reconnu que la présence d'hémorragie a un impact important sur le pronostic et est associé à un risque de décès, de MI et de 'stroke' (AVC) majoré de façon cliniquement significative. En plus, il existe un rapport entre le risque de décès et la sévérité de l'hémorragie.

Sur base des arguments invoqués, on peut affirmer qu'un traitement par fondaparinux par rapport à l'énoxaparine dans le NSTEMI apporte bien davantage qu'une simple non-

infériorité sur base de son critère d'efficacité primaire composé. Ce qui rend l'étude particulièrement valable est la réduction significative des hémorragies majeures avec le fondaparinux, ce qui induit une réduction de mortalité, confirmant ainsi le concept qui fait actuellement l'objet d'un intérêt majeur dans le monde cardiologique : dans le but de réduire la mortalité globale des ACS, il ne faut pas uniquement tenter de réduire la mortalité liée à la pathologie cardiaque originale *in se*, mais également tenter de réduire l'incidence d'hémorragies. Dans les guidelines européennes NSTEMI les plus récentes (Bassand et al., 2007) il est précisé que **'la prévention d'hémorragies est devenu un but aussi important que la prévention d'évènements ischémiques'**.

Effets indésirables

- Nos remarques en ce qui concerne la discussion sur le risque hémorragies accru, observé en cas d'utilisation du fondaparinux en prévention dans la chirurgie orthopédique majeure sont mentionnées dans la discussion du paragraphe 3.3.1.2. Effets indésirables : risque hémorragique
- L'évaluateur mentionne ici (conclusion générale) à juste titre que 'le risque d'hémorragie majeure accru versus HBPM, observé en cas d'utilisation du fondaparinux en prévention dans la chirurgie orthopédique majeure, n'est pas montré dans les études concernant les indications qui font l'objet de la présente demande de remboursement'.
- Nos remarques sur la posologie de 2 fois 1 mg/kg par jour d'énoxaparine, utilisée dans l'étude OASIS-5, sont discutées extensivement dans nos commentaires, relatifs au paragraphe 3.4 du dossier J60.

Plus-value thérapeutique par rapport aux alternatives

- Les arguments qui constituent une plus-value au-delà de celui, mentionné dans le rapport J60 pour le NSTEMI ont été discutés en détail dans nos commentaires, relatifs à la section 'efficacité/utilité' de la conclusion générale.
- On ne peut pas marquer notre accord avec le fait que le traitement par fondaparinux n'apporterait aucune plus-value dans le traitement STEMI. Les résultats de l'étude OASIS-6 montrent que le fondaparinux diminue de façon significative la mortalité et le réinfarctissement SANS induire une augmentation d'hémorragies ou des AVC, en particulier chez ceux qui ne bénéficient pas d'angioplastie primaire (PCI).
- Une étude prospective dans le traitement du HIT aigu, publiée très récemment, est en ligne avec les données limitées et des rapports casuïstiques de la littérature et suggère que le fondaparinux est utile dans cette situation rare, mais très sérieuse (Lobo et al., 2008).

Références supplémentaires

Lobo et al. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2008; 99: 208-214.

Montalescot G et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1006-1017. (étude STEEPLE)
