

ANNEXE 2

AVIS DU GROUPE INTERET DE SANTE PUBLIQUE ET ETUDES
POST-INSCRIPTION
SUR LES RESULTATS FINAUX (février 2012)
DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION ARIXTRA®
(Prévention chez le patient alité pour une affection médicale)

PROTOCOLE : Etude ARCHIMED (volet Ville)
VERSION : Rapport final (octobre 2011) ; Groupe ISPEP du 8 février 2012
SPECIALITE : Arixtra® 2,5mg (rappel : injections en SC)
LABORATOIRE : GSK (et centre logistique : Kappa -santé)
DATE AVIS ISPEP : 08/02/2012

1. Rappel du contexte et de la demande d'étude

La demande d'étude émane de la Commission de Transparence (29/09/2005) dans le cadre de l'évaluation d'Arixtra® 2,5 mg dans son indication en prévention des événements thromboemboliques veineux (ETV) chez le patient jugé à haut risque d'ETV, alité pour une affection médicale telle que une insuffisance cardiaque et/ou un trouble respiratoire et/ou une maladie infectieuse ou inflammatoire aiguës. Le libellé de la demande est le suivant : « La Commission de la Transparence souhaite disposer des résultats d'une étude ayant pour objectifs de mieux préciser la population recevant cette thromboprophylaxie et les modalités d'utilisation (notamment la durée de traitement) en pratique de ville et à l'hôpital. »

2. Résumé de la méthodologie de l'étude proposée en réponse à la demande

Pour répondre à la demande d'étude, le laboratoire a mené l'étude ARCHIMED à la fois auprès de Médecins Généralistes (volet Ville) et auprès de médecins hospitaliers (volet Hôpital). Ces deux volets avaient une méthodologie différente. Les protocoles de deux volets avaient été considérés par le groupe ISP en 2006 comme pouvant répondre à la demande de la Commission. A ce jour seuls les résultats du volet Ville de l'étude ARCHIMED sont disponibles et sont présentés.

Il s'agit d'une étude épidémiologique, observationnelle prospective, multicentrique, nationale non interventionnelle, auprès de patients traités par Arixtra 2,5mg, alités en médecine générale (MG). L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la durée moyenne de traitement par ARIXTRA® 2,5 mg en MG dans le cadre de l'indication « thromboprophylaxie en prévention médicale » ; l'objectif secondaire étant de décrire la population rejointe traitée par ARIXTRA® 2,5 mg en MG ambulatoire dans le cadre de l'indication « thromboprophylaxie en prévention médicale » notamment selon les modalités d'utilisation du traitement

L'étude a été proposée en 2007 à 6437 Médecins Généralistes (MG), tirés au sort à partir de la base de sondage CEGEDIM (les MG de France). Parmi eux, 480 ont accepté de participer dont 217 ont été actifs (ont inclus au moins un patient). Il est à souligner que la durée d'inclusion initialement prévue de 6 mois (début avril 2007) a été prolongée à la demande de la HAS (en juillet 2008) jusqu'en février 2009. Au final, 840 patients ont été inclus pendant cette période. [RQ : *prolongation proposée à 382 MG dont 234 ont accepté de participer et 93 ont été actifs*] ayant inclus 194 patients (23% des inclus)]

Les patients devaient avoir au moins 18 ans, être alité ou de mobilité réduite et avoir reçu traitement par ARIXTRA® 2,5 mg instauré en thromboprophylaxie en prévention médicale. Les patients récemment opérés (sur les 2 derniers mois), ou souffrant d'un syndrome coronarien aigu, ou ayant déjà reçu ARIXTRA 2,5mg; ou recevant ARIXTRA 5mg, 7,5mg ou 10mg, ou refusant de participer ou participant à un essai thérapeutique ne pouvaient être inclus.

Les MG devaient inclure les 3 à 5 premiers patients vus en consultation. Par ailleurs, ils devaient tenir un registre de non inclusion [patients dont la prise en charge a nécessité Arixtra 2,5mg en thromboprophylaxie et répondant aux critères d'éligibilité mais non inclus dans ARCHIMED] ; ce registre a comporté 919 patients (139 MG ont retourné 143 registres avec 66 patients par MG).

La durée de suivi des patients était limitée à la durée du traitement. Il n'y avait pas de suivi des patients après l'arrêt du traitement.

Population analysée : Parmi les 840 patients inclus, 6 patients ont été écartés de l'analyse (4 dont les dates de prescription étaient antérieures à la rencontre de l'attaché de recherche en épidémiologie avec le MG pour information sur les modalités pratiques et 2 pour lesquels les critères d'inclusion n'étaient pas respectés). **La population analysable** était donc constituée de **834 patients**. Un questionnaire de suivi était disponible pour **809 patients** (patients suivis), soit **97%** de la cohorte. En conséquence, l'analyse de la durée de traitement par ARIXTRA® [durée moyenne, fréquence des arrêts prématurée et des prolongations de traitement] n'a porté que sur ces 809 patients ; 25 sujets étant perdus de vue. Par ailleurs, la durée moyenne de traitement était manquante pour 12 patients et la durée moyenne présentée n'a donc concerné que 797 patients (donnée non disponible pour 4,4% des 834 patients inclus)

Représentativité des médecins actifs (n=217):

Les médecins actifs étaient des hommes dans 84,8% des cas. Leur répartition selon l'âge était la suivante : 26%:<45 ans; 46%: 45-55 ans; 28%: >55 ans. 30% exerçaient en région ou dans le bassin parisiens et 17% en méditerranée. Par rapport aux MG de France (101 549 MG -DRESS 2007), on notait une sur-représentation des hommes (84,8% vs 61,2%) ainsi qu'une sur-représentation de la région Nord et une sous-représentation de la région parisienne.

Ils ne différaient pas des 480 MG participants, sur l'âge, le sexe et la région d'exercice.

Représentativité des 834 patients inclus et analysables

Par rapport aux patients du registre : il n'y avait pas de différence (Δ) significative sur le sexe. L'âge moyen était de 62 ans dans le registre et 64 ans dans la cohorte. **Les patients de la cohorte étaient moins nombreux à n'avoir ni pathologie, ni FR renseigné (2,5% vs 20% dans la cohorte; p<0,001)**. Les patients de la cohorte avaient plus d'infections sévères (25%), d'insuffisance cardiaque aiguë (25%) et de varices (50%) [vs respectivement 17%, 15% et 38% pour le registre; p<0.001 pour chacune]. Les patients de la cohorte avaient eu moins d'AVC récent (1% vs 3% pour le registre; p=0.01). En termes de facteurs de risque, une seule différence était relevée: les patients de la cohorte avaient plus de varices (49,6% vs 38,2% dans le registre).

La durée prévisible de traitement ne différait pas significativement entre le registre et la cohorte, sauf en cas de déshydratation aiguë (20j dans cohorte vs 12 j dans registre).

Aucune donnée n'était disponible sur la comparaison des deux populations sur la fréquence d'un traitement antithrombotique antérieur ni sur la modalité de la mise sous Arixtra (instauration d'une thromboprophylaxie ou en relais d'un autre antithrombotique).

La comparaison des patients avec (n=809) et sans suivi (n=25) ne montre pas de différence en termes d'âge, de sexe, d'IMC, de clairance de la créatinine et de mobilité. Il est noté un nombre de plaquettes moyen à l'inclusion inférieur et une durée prévisible d'alitement plus courte pour les patients suivis.

Comparaison des patients inclus aux patients inclus dans d'autres études observationnelles

La comparaison entre Archimed Ville et les études Ariane, Etape et Départ ne montre pas de différence en termes d'âge, de sexe, de pathologies aiguës, de facteurs de risque. Le pourcentage d'alitement total (16%) est assez proche de celui observé dans l'étude Etape (13%).

Rappel : étude Ariane de surveillance plaquettaire pour Arixtra 2,5mg (et HBPM) sur 837 patients en prévention médicale ; étude Etape sur l'incidence des ETV et les pratiques thromboprophylactiques en prévention médicale sur 16532 patients ; étude Départ sur une population à risque d'ETV (7645 patients)

3. Principaux résultats de l'étude

3.1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les 834 patients inclus et analysables, 63% étaient des femmes. L'âge moyen était de 63,6 ans (médiane = 67 ans) : 61,5% des patients avaient plus de 60 ans, 23,7% avaient entre 71 et 80 ans, 19,7% avaient plus de 81 ans ; ainsi, **34% étaient âgés d'au moins 75 ans**. Plus de 90% des patients pesaient entre 50 et 100 kg. L'IMC (Indice de Masse Corporelle) moyen était de 27 kg/m² et près de 61% des patients étaient en surpoids ou obèses (IMC ≥ 25 kg/m²).

La clairance de la créatinine a pu être calculée (selon la formule de Cockcroft et Gault¹) pour 494 patients soit 59,2% de la cohorte : Plus de 99% des patients avaient une clairance de la créatinine >20 ml/min [ARIXTRA® 2,5mg en prévention est contre-indiqué en dessous de cette valeur] et près de 74% avaient une clairance > 50ml/min [adaptation posologique à la dose de 1,5 mg (non disponible en France) 1 fois/j est requise par le RCP (en prévention) pour une clairance entre 20 et 50 ml/min]. Pour les 340 patients (40%) pour lesquels la créatinine n'était pas renseignée ou non connue, la moyenne d'âge était de 55,3 (± 19,3) ans.

Dans le cadre de l'étude ArchiMed, tous les patients recevaient Arixtra® 2,5mg.

Seul un patient avait un nombre de plaquettes inférieur à 50000 (seuil en-dessous duquel le RCP stipule que le produit doit être utilisé avec précaution) avant la prescription d'ARIXTRA® 2,5 mg. A noter cependant que cette information n'était renseignée que pour 43% des patients inclus.

Il faut insister sur le fait que les précautions prises n'ont pas été recueillies par l'étude Archimed.

Parmi les 834 patients inclus, la durée d'alitement prévisible à l'inclusion était en moyenne de 14,5 jours (+/- 16,4 jours ; médiane = 10 jours ; effectif analysé :777). 36% avaient une durée prévisible d'alitement supérieure à 14 jours, 7% une durée inférieure à 5 jours et 50% une durée prévisible de moins de 10 jours..

La répartition des patients selon leur niveau de motilité était la suivante : alitement total (stade1) : 15,9% ; alitement avec possibilité de se lever pour la toilette (stade2) : 69,5% ; alitement avec motilité permettant des activités normales (stade 3) : 14,6%. Plus la mobilité était réduite, plus l'âge des patients était élevé et plus la durée d'alitement prévue était élevée mais il est à noter l'absence de lien entre le stade de mobilité,et, le sexe, l'IMC, le nombre des plaquettes et la clairance de la créatinine.

¹ Clairance en ml /min :
$$\frac{k \times (140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{\text{creatinine}}$$
 âge en années, poids en kg, créatinine en µmol/min. k=1,23 pour les hommes et 1,04 pour les femmes.

Prescriptions antérieures: Près de 14% des patients avaient au moins une prescription antérieure à celle d'ARIXTRA 2,5 mg, dont environ 5% avaient préalablement reçu un traitement antithrombotique (classe non précisée), 3,4% un « traitement du système nerveux », 2,2% un bas de contention et 2,2% une kinésithérapie.

Prescriptions concomitantes à ARIXTRA® : elles ont concerné 71% des patients: une prescription de bas de contention (1/3 des patients), d'une kinésithérapie (16,4%), d'un traitement du SNC (près d'un patient sur 5, un antalgique notamment), d'un traitement du système cardiovasculaire (18%) et d'un antithrombotique dans 4,2% des cas (dont aspirine plus d'une fois sur deux, AVK pour 7 patients et une HBPM pour un patient).

Il faut noter qu'ARIXTRA® était prescrit en instauration de thromboprophylaxie dans 93% des cas et en relai d'une autre thromboprophylaxie dans 7% des cas.

Pathologies aiguës et facteurs de risque

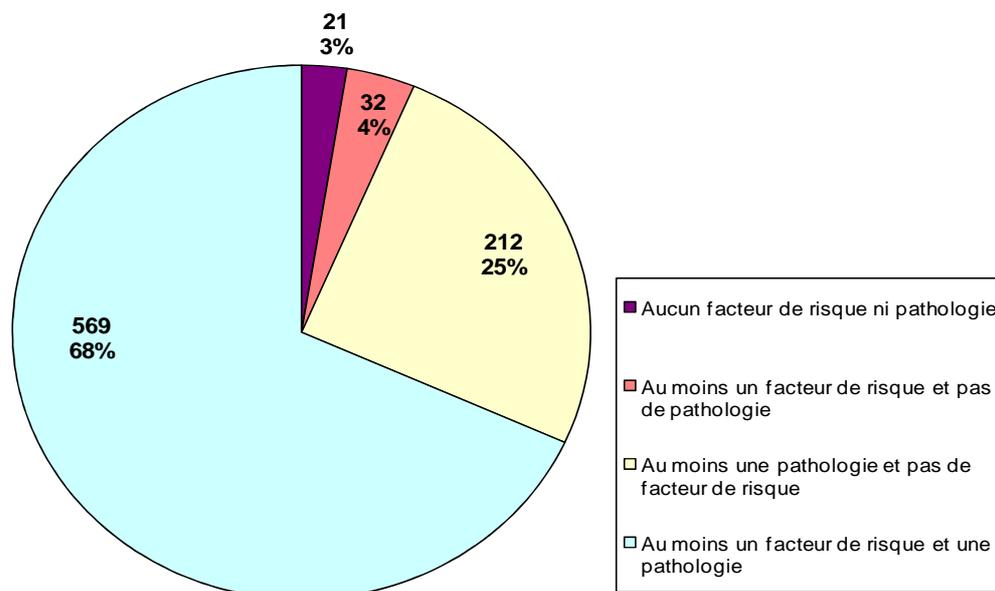
Dans le questionnaire, ces deux items étaient regroupés sous une même question. Une distinction entre pathologies aiguës et facteurs de risque a été faite a posteriori lors de l'analyse des données (critères de classement décidés et validés par le comité scientifique).

Parmi les 834 patients inclus, **569 (68%) souffraient d'au moins une pathologie aiguë à risque thromboembolique et avaient au moins un facteur de risque thromboembolique** personnel renseigné. Un quart des patients (212 patients) avaient au moins une pathologie aiguë mais pas de facteur de risque renseigné, 3,8% (32 patients) avaient au moins un facteur de risque mais pas de pathologie aiguë renseignée, et **2,5% (21 patients) n'avaient ni facteur de risque ni pathologies aiguës renseignés à l'inclusion**. Parmi ces derniers, 24% avaient plus de 75 ans, 71% avaient une mobilité de stade 2 et tous avaient un alitement prévu d'au moins 6 jours.

Parmi les 53 patients sans pathologie aiguë [dont les 21 (40%) sans facteur de risque], 19% avaient plus de 75 ans, 62% une mobilité de stade 2 et 96% avaient un alitement prévu d'au moins 6 jours.

Les pathologies les plus fréquentes étaient l'infection sévère et la lombalgie ou lombosciatique aiguë [respectivement 25% et 16% des patients]. Les traumatismes sans fracture (reclassés en "pathologies autres" a posteriori) concernaient 27% des patients inclus (cf Tableau ci-dessous).

Les facteurs de risque les plus couramment observés étaient des varices (50% des patients), une obésité (37% des patients) et des antécédents d'événements thromboemboliques familiaux ou personnels pour un quart des patients..



Pathologies et facteurs de risque thromboemboliques personnels.

	Patients inclus (N = 834)	
Pathologies	Infection sévère	207 (24,8%)
	Lombalgie ou lombosciatique aiguë	136 (16,3%)
	Cancer évolutif	78 (9,4%)
	Insuffisance respiratoire aiguë	66 (7,9%)
	Pathologie inflammatoire en poussée	48 (5,8%)
	Déshydratation aiguë	29 (3,5%)
	Infarctus du myocarde	14 (1,7%)
	Accident vasculaire cérébral récent	8 (1%)
	Pathologie autre	327 (39,2%)
	<i>Traumatisme sans fracture</i>	226 (27,1%)
	<i>Traumatisme avec fracture</i>	39 (4,7%)
	<i>Traumatisme</i>	27 (3,2%)
	<i>Événements thromboemboliques veineux</i>	19 (2,3%)
	<i>Suspicion TVP/TVS</i>	7 (0,8%)
	<i>TVS</i>	5 (0,6%)
	<i>Phlébite</i>	4 (0,5%)
	<i>TVP</i>	2 (0,2%)
	<i>Embolie pulmonaire</i>	1 (0,1%)
	<i>Post-chirurgie</i>	9 (1,1%)
	<i>ACFA, arythmie, FA</i>	7 (0,8%)
<i>Infection (sans précision de sévérité)</i>	6 (0,7%)	
Facteurs de risque	Varices	414 (49,6%)
	Obésité	309 (37,1%)
	Antécédents d'événements thromboemboliques personnels	205 (24,6%)
	<i>familiaux</i>	159 (19,1%)
	<i>Personnels et familiaux</i>	30 (3,6%)
	Consommation d'estrogènes	14 (1,7%)
	Antécédents de thrombopénie induite par héparine	27 (3,2%)
	Thrombophilie	6 (0,7%)
	Post partum	6 (0,7%)
	Grossesse	1 (0,1%)
	Facteur de risque autre	1 (0,1%)
	<i>Tabac (Facteur de risque cardio-vasculaire artériel)</i>	12 (1,4%)
	<i>Diabète</i>	6 (0,7%)
	<i>Insuffisance rénale</i>	5 (0,6%)
		1 (0,1%)

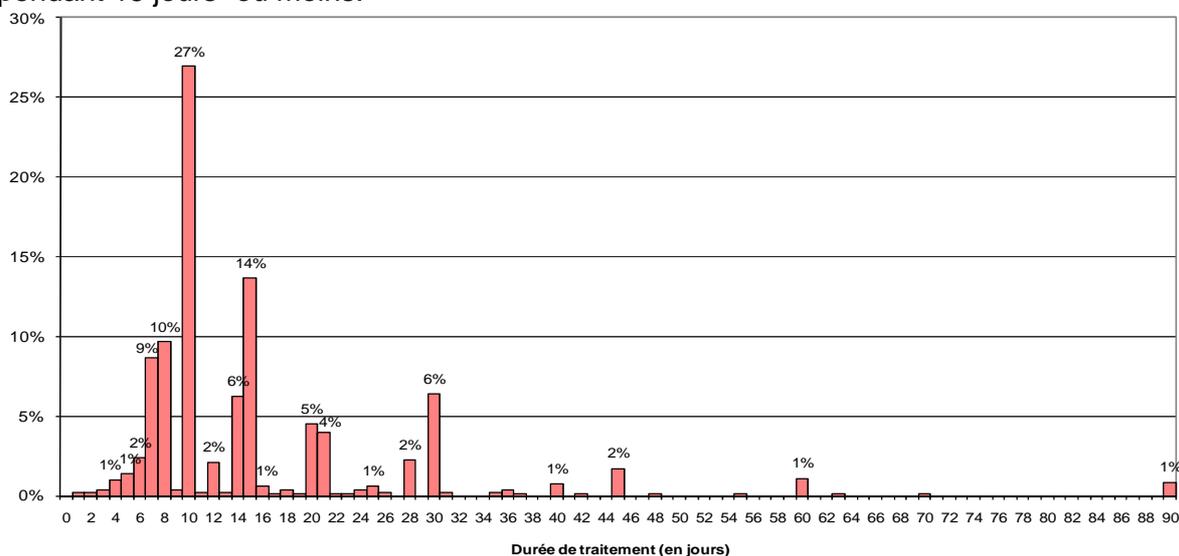
NB : un même patient peut avoir plusieurs pathologies et/ou facteurs de risque.

3.2 Durée totale de prescription d'ARIXTRA® 2,5mg

La durée totale de traitement par ARIXTRA® 2,5mg était connue pour **797 patients soit 98,5% des patients suivis (n=809) et 95,6% des patients inclus (n=834)** (cf figure). Cette information était manquante pour 12 des 809 patients suivis.

Elle était en moyenne de **15,8 jours (± 12,4)** et variait entre 1 et 90 jours, avec une médiane de 10 jours. La durée totale de traitement était **comprise entre 6 et 14 jours**

[recommandation du RCP] pour **57% des patients suivis** (et ayant une durée totale de traitement déterminée). Pour près de 40% (39,8%) des patients, le traitement a duré plus de 14 jours. Pour 26,1% des patients cette durée était de plus de 15 jours. Elle était donc de 15 jours pour 13,7% des patients. Il faut souligner que 6% des patients (n=49) avaient une durée de traitement égale à 30 jours et 6% une durée de traitement supérieure à 30 jours. Enfin, 3,3% des patients avaient une durée de traitement ≤ 5 jours. Selon l'avis d'experts, les résultats sont présentés par le laboratoire selon une durée de traitement dichotomisée en ≤ 15 jours et > 15 jours ; Pour 74% des patients, le traitement a été prescrit pendant 15 jours² ou moins.



Il faut noter qu'un redressement de la durée moyenne de traitement a été effectué. La durée moyenne redressée pour la population totale, en prenant en compte le déséquilibre entre les patients de la cohorte et ceux du registre concernant les pathologies, était de 15,92j pour l'ensemble des patients (cohorte et registre) versus 15,76j pour la cohorte seule. La durée de traitement était assez proche de celle observée dans les études observationnelles ARIANE et ETAPE.

3.3 Evolution de la prescription d'ARIXTRA entre l'inclusion et le suivi

Il faut insister d'une part, sur le fait qu'à la suite de la prescription d'ARIXTRA, plus des deux tiers des patients avaient une prescription en relais. Il s'agissait pour 41% des patients de bas de contention, de kinésithérapie (23% des patients) et pour 12,6% des patients, d'un traitement par antithrombotiques ou antiagrégants plaquettaires [aspirine:5,3%, AVK:5%; Plavix:2,1%; Lovenox:0,1%].

D'autre part, la prescription initiale a été interrompue prématurément pour 3% des patients et a été prolongée (nouvelle prescription) pour 12,4% des patients. Elle a donc été respectée pour 84,3% des patients. Il est à noter 12 valeurs manquantes pour cette donnée concernant le respect de la durée de traitement prévue (cf. tableau ci-dessous).

Les principaux motifs d'arrêt prématuré (n=26) étaient une amélioration de l'état et/ou l'absence d'utilité d'une prolongation du traitement (33,3%), une « hospitalisation ou chirurgie » (22,2%). Deux décès et 3 cas de trouble de la coagulation ont été relevés comme motif d'arrêt prématuré.

Les principaux motifs justifiant une prolongation du traitement (n=99) étaient une prolongation de la durée d'alitement (60%) et une persistance du risque (34%).

² Le seuil de 15 jours a été défini par le comité scientifique car il correspond dans la pratique courante à la durée habituelle de 2 semaines de traitement.

		Pts suivis (809)	
Evolution de la prescription initiale	Respect de la durée prévue	672	84,3%
	Prolongation du traitement initial	99	12,4%
	Arrêt prématuré du traitement	26	3,3%
	Valeurs manquantes	12	
Raison de l'arrêt prématuré de traitement	Plus d'utilité / Amélioration de l'état	6	33,3%
	Hospitalisation / chirurgie	4	22,2%
	Troubles de la coagulation	3	16,7%
	Décès	2*	11,1%
	Intolérance non précisée	1	5,6%
	Autre	2	11,1%
	Valeurs manquantes	14	
Raison de la prolongation de traitement	Prolongation de l'alitement	50	60,2%
	Persistance du risque	28	33,7%
	Fracture plâtrée	3	3,6%
	Autre	2	2,4%
	Valeurs manquantes	26	

* pts 1945 et 2701 (Cf tableau des cas PV au § 4.7), décès non liés à ARIXTRA.

3.4 Description de la durée de traitement en fonction des caractéristiques démographiques et cliniques des patients

La durée de traitement n'était pas significativement liée aux données sociodémographiques, ni au niveau de mobilité du patient ou de clairance de la créatinine du patient. Les patients de corpulence normale (IMC compris entre 18,5 et 25) étaient sur-représentés parmi les patients dont la durée de traitement était supérieure à 15 jours ($p=0,03$). Plus la durée d'alitement prévisible était importante, plus la durée totale de traitement effectif était longue ($p<0,001$).

Les patients n'ayant ni facteur de risque et ni pathologie aiguë étaient sous-représentés parmi ceux dont la durée de traitement était ≤ 15 j (1,5% vs 4,3% chez les patients traités plus de 15 jours) et les patients ayant au moins une pathologie et un facteur de risque étaient sur-représentés parmi les patients traités 15 jours ou moins (71,3% vs 62,5% en cas de traitement >15 j; [$p=0,03$]).

Aucune donnée n'était disponible sur la durée de traitement selon l'existence d'un traitement antithrombotique antérieur. A noter toutefois que les facteurs déterminants d'une durée de traitement > 15 jours mis en évidence en régression logistique, étaient le sexe masculin, une durée d'alitement prévisible >14 j, un traumatisme sans fracture et la mise sous Arixtra en relais d'une autre thromboprophylaxie.

Les patients souffrant d'infection sévère ($p=0,004$), de pathologie inflammatoire en poussée ($p=0,02$), ou de varices ($p=0,01$), étaient sur-représentés parmi les patients traités 15 jours ou moins tandis que les patients avec une « pathologie autre » (ETEV, ACFA, arythmie, FA, traumatisme avec ou sans fracture, infection sans précision de sévérité, post-chirurgie) étaient sous représentés parmi les patients traités 15 jours ou moins ($p=0,002$).

Les patients souffrant d'infarctus du myocarde, d'un cancer évolutif et de déshydratation aiguë semblaient être traités plus longtemps par ARIXTRA, toutefois ces différences n'étaient pas statistiquement significatives.

3.5 Respect des indications du RCP et des recommandations des sociétés savantes

- Pour 52% des patients (n= 434/834 patients), l'indication correspondait à l'indication du RCP [à une des pathologies citées spécifiquement : infection sévère (ou de degré de sévérité non précisé), insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire aiguë, pathologie inflammatoire en poussée]
- Pour 15% des patients, l'indication ne correspondait pas au RCP (une des 3 pathologies citées) mais à une pathologie pour laquelle la prescription d'un antithrombotique était recommandée par les sociétés savantes [lombalgie ou lombosciatique aiguë (9%), cancer évolutif (7%)]

RQ : une association «1 pathologie RCP +1 autre pathologie hors RCP» était possible; notamment parmi les 25,7% de patients qui avaient une lombalgie ou un cancer évolutif (cf tableau page 5), 15% avaient uniquement une pathologie hors RCP et 10% avaient une pathologie du RCP associée. Ces derniers faisaient donc partie des 434 patients sus-cités.

- Pour 21% des patients l'indication ne correspondait pas au RCP mais à une pathologie pour laquelle une HBPM est recommandée (traumatisme ou AVC récent)
- Pour 3% des patients, l'indication relevait d'une autre indication de l'AMM d'ARIXTRA 2,5mg ou d'un autre dosage que le 2,5mg
- Pour 8,2% des patients (n=68), l'indication était hors recommandations (RCP, sociétés savantes) ou ne correspondait à aucune pathologie (n=53)

Classement des pathologies

Pathologies dans le cadre du RCP	Patients (N = 434 , 52%)
Infection sévère	207
Insuffisance cardiaque aiguë	204
Insuffisance respiratoire aiguë	66
Pathologie inflammatoire en poussée	48
Infection (sans précision de sévérité)	6
Pathologies recommandées par les sociétés savantes	(N = 130, 15,6%)
Lombalgie ou lombosciatique aiguë	77
Cancer évolutif	59
Pathologies pour lesquelles une thromboprophylaxie par HBPM est recommandée	(N = 177, 21,2%)
Traumatisme sans fracture	116
Traumatisme avec fracture	33
Traumatisme	25
Accident vasculaire cérébral récent**	3
Pathologies relevant d'une AMM pour Arixtra mais dans une autre indication et/ou à un autre dosage	(N = 25, 3%)
Post-chirurgie seule	9
Infarctus du myocarde	5
Événements thromboemboliques veineux : phlébite	4
Événements thromboemboliques veineux : suspicion TVP/TVS	4
Événements thromboemboliques veineux : TVP	2
Événements thromboemboliques veineux : embolie pulmonaire	1
Pathologies hors recommandations (RCP et sociétés savantes) ou aucune pathologie	(N = 68, 8,2%)
ACFA, arythmie, FA	5
Déshydratation aiguë	4
Événements thromboemboliques veineux : TVS*	4
Ischémie critique aiguë du membre inférieur	3
Aucune pathologie	53

* bien qu'ARIXTRA 2.5mg possède l'indication « traitement de la TVS » depuis août 2010, au moment de l'étude seuls l'héparine non fractionnée, les HBPM et les AVK étaient recommandés par les sociétés savantes (ACCP 2004 et 2008)

** il existe des recommandations de prévention mais uniquement pour l'HNF et les HBPM (ACCP 2004, 2008 et AFSSAPS 2009)

Une comparaison entre études observationnelles du respect des indications du RCP et des recommandations des sociétés savantes montre que :

- La fréquence du respect des durées de traitement, des indications, des facteurs de risque et des contre-indications était similaire entre ArchiMed Ville, Ariane et Etape (sur les variables communes)
- Les pathologies les plus fréquemment reportées pour justifier une prise en charge antithrombotique étaient similaires (Infection sévère, traumatisme sans fracture, affection rhumatologique aiguë, insuffisance cardiaque ou respiratoire aiguë, cancer actif) de même que les principaux facteurs de risques.
- **Une faible proportion de patients n'avaient ni pathologie ni facteur de risque justifiant une thromboprophylaxie [3% dans ArchiMed Ville et 1,3% dans Ariane groupe ARIXTRA® 2,5mg]**
- La contre-indication concernant l'insuffisance rénale sévère (« insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 20 ml/min ») était respectée dans 99.2% des cas dans l'étude ArchiMed Ville, et 100% dans l'étude ARIANE.

La proportion de patients ayant une clairance entre 20 et 50 ml/min était légèrement plus importante dans l'étude ArchiMed Ville que dans l'étude ARIANE, avec respectivement 25,3% et 12,4% des patients.

3.6 Décès et événements cliniques survenus lors de l'étude

Les événements (thromboemboliques ou hémorragiques) survenus lors du suivi (période de traitement) n'ont pas été recueillis systématiquement mais uniquement en cas d'arrêt prématuré de traitement [questionnaire sur la raison de l'arrêt - 14 valeurs manquantes] et/ou via les déclarations de pharmacovigilance.

Lors de l'étude, il a été relevé :

- 3 décès [2 non liés à Arixtra sont déclarés à la fois, en «raison d'arrêt prématuré» et en pharmacovigilance, et 1 uniquement déclaré en pharmacovigilance (possiblement lié à Arixtra)
- 3 cas de trouble de la coagulation [1 hématome jambe, 1 thrombose mollet, 1 phlébite au doppler] relevés en «raison d'arrêt de traitement» dont seulement 2 ont été déclarés en pharmacovigilance. Aucune hémorragie majeure n'a été déclarée.

4. Discussion

Il convient de rappeler que l'analyse de la fréquence des événements thromboemboliques ou hémorragiques survenus ne faisait pas partie des objectifs de l'étude ARCHIMED. Mais, la Commission de la Transparence avait volontairement restreint sa demande à l'analyse des caractéristiques de la population recevant cette thromboprophylaxie et des modalités d'utilisation (notamment la durée de traitement). La Commission avait proposé, pour l'estimation de la population cible d'Arixtra 2,5 mg, de ne quantifier que les patients atteints d'une des affections médicales aiguës citées dans le libellé de l'AMM alors que ce dernier était assez imprécis en raison de la formulation « telle que.... ».

Les résultats du volet hôpital de l'étude ARCHIMED sont en attente.

Concernant le volet Ville, les limites méthodologiques de l'étude ont été présentées. Il est à noter notamment, que la représentativité des patients est discutable puisque la prescription d'ARIXTRA est notablement moins souvent hors indication RCP dans la population incluse que pour la population du registre::2,5% de patients sans pathologie aigüe ni facteurs de risque versus 20% dans le registre.

Les résultats du volet ville de l'étude ARCHIMED apportent des éléments de réponses à la demande de la Commission :

La durée moyenne de traitement par ARIXTRA 2,5mg est fréquemment plus longue que la durée recommandée dans le RCP (6 à 14 jours) étant donné que 26% des patients ont une durée de plus de 15 jours et 13,7% une durée de traitement égale à 15 jours. Par ailleurs, des durées de traitement très longues ont été relevées : 6% de patients ont une durée de traitement égale à 30 jours et 6% supérieure à 30 jours. De plus, 3,3% des patients ont une durée de traitement \leq 5 jours.

Ainsi, seuls 57% des patients suivis ont une durée de traitement comprises entre 6 et 14 jours.

La mise sous ARIXTRA correspond à une instauration de thromboprophylaxie dans 93% des cas (en relais d'une autre thromboprophylaxie dans 7% des cas)

Le nombre d'injections par jour n'a pas été relevé dans cette étude (probablement: une injection par jour)

L'analyse du devenir de la prescription d'ARIXTRA lors de l'étude montre qu'un relais par un autre antithrombotique-antiplaquettaire a lieu dans 12,6% des cas [aspirine:5,3%;AVK:5%;plavix:2,1%;lovenox:0,1%], que le traitement par ARIXTRA a été interrompu prématurément dans 3% des cas et que sa prescription a été prolongée (nouvelle prescription) dans 12% des cas.

Trois décès et 26 arrêts de traitement ont été relevés lors de l'étude.

En termes de respect de l'indication du RCP, cette étude met en évidence une prescription hors indication AMM non négligeable. En effet,

- Seuls 68% des patients des 834 patients inclus et analysables avaient au moins une pathologie aiguë et un facteur de risque. Il est à noter que **6,3% des patients n'avaient pas de pathologie** aiguë à l'inclusion : 2,5% (21 pts) n'avaient ni FR ni pathologie et 3,8% (32 pts) avaient au moins 1 facteur de risque TE mais aucune pathologie aiguë.

- Par ailleurs, **l'indication correspondait à l'indication du RCP [à une des pathologie citées spécifiquement** : infection sévère (ou de degré de sévérité non précisé), insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire aiguë, pathologie inflammatoire en poussée] **pour 52 % des patients** (n= 434/834 patients) .

Par contre dans 15,6 % des cas, elle ne correspondait pas au RCP (à une des 3 pathologies citées) mais à une pathologie pour laquelle la prescription d'un antithrombotique était recommandée par les sociétés savantes [lombalgie ou lombosciatique aiguë (9%), cancer évolutif (7%)].

De même, pour 21% des patients l'indication ne correspondait pas au RCP mais à une pathologie pour laquelle une thromboprophylaxie par HBPM est recommandée (traumatisme ou AVC récent). Et pour 3% des patients, l'indication relevait d'une autre indication de l'AMM d'ARIXTRA 2,5mg ou d'un autre dosage que le 2,5mg

Enfin, pour 8,2% des patients (n=68), l'indication était en dehors de toutes recommandations (RCP, sociétés savantes) (n=15) ou ne correspondait à aucune pathologie (n=53)

La contre-indication concernant l'insuffisance rénale sévère est respectée. Il faut souligner le nombre non négligeable de patients fragiles (plus à risque de complications et d'ETV) dans l'étude ARCHIMED Ville (traités par ARIXTRA 2,5mg) : plus d'un quart des patients avaient une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min ; un tiers avait plus de 75 ans (et 4% avait un poids inférieur à 50 kg).

Même si les conclusions de cette étude restent limitées en raison de l'objectif restreint (absence de données sur la fréquence des ETV et des hémorragies), **elles suggèrent un mésusage potentiel en termes de durée de traitement et de prescription hors indication AMM et semblent confirmer qu'un nombre non négligeable de patients fragiles (plus à risque) reçoivent ARIXTRA 2,5mg.**