

## ANNEXE 3

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

**PROTOCOLE :** Etude ARCHIMED (volet Hôpital)  
**VERSION :** Rapport final (11 juin 2012) ; Groupe ISPEP du 12 septembre 2012  
**SPECIALITE :** Arixtra® 2,5mg (rappel : injections en SC)  
**LABORATOIRE :** GSK (et centre logistique : Kappa -santé)  
**DATE AVIS ISPEP:** 12 septembre 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. Les résultats du volet Ville de l'étude ARCHIMED ont déjà été évalués par le groupe. Seuls sont présentés ici, les résultats du volet Hôpital de cette étude.

Il s'agit d'une étude épidémiologique, observationnelle prospective, multicentrique, nationale non interventionnelle, auprès de patients traités par Arixtra 2,5mg, hospitalisés dans un établissement public ou privé et traités par Arixtra 2,5mg. Ils étaient suivis jusqu'à leur sortie de l'établissement.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la durée moyenne de traitement par ARIXTRA® 2,5 mg à l'hôpital 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 à l'hôpital dans le cadre de l'indication « thromboprophylaxie en prévention médicale » notamment selon les modalités d'utilisation du traitement

L'étude a été proposée en deux vagues successives en janvier 2009 et janvier 2010 à tous les établissements publics et privés ayant référencé Arixtra 2,5mg (Source Base GSK ; 510 établissements sollicités) auprès du pharmacien hospitalier. Parmi les 107 centres implantés, 53 ont été actifs (ont inclus au moins un patient). Les pharmaciens ont inclus 718 patients (inclusion entre 3/2009 et 12/2010 ; 15 premiers patients par pharmacien) dont 674 étaient analysables [44 exclus, pour notamment date de prescription antérieure au début de l'étude ou non respect des critères d'inclusion finalement]. Un registre d'éligibilité a été tenu mais dont la méthodologie est critiquable (non exhaustivité notamment). Les patients devaient avoir au moins 18 ans, être hospitalisés dans un service de soins de l'établissement (hors services de chirurgie), et avoir reçu traitement par Arixtra 2,5mg initié à l'hôpital 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 (dans les 15 jours précédents), ou

recevant Arixtra 2,5mg pour une autre indication,; ou recevant Arixtra 5mg, 7,5mg ou 10mg, ou refusant de participer ou participant à un essai thérapeutique ne pouvaient être inclus.

Les patients étaient suivis jusqu'à leur sortie de l'établissement. Il n'y avait pas de suivi après la sortie. Un questionnaire de suivi était disponible pour 650 des 674 patients analysables (96,4%)

### 3. Principaux résultats de l'étude

#### 3.1 Caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les 674 patients inclus et analysables, 54% étaient des femmes. L'âge moyen était de 71 ans (médiane = 75 ans ), 77,3% des patients avaient plus de 60 ans, 28% avaient entre 71 et 80 ans, 34,3 % avaient plus de 81 ans **et 52,5% étaient âgés d'au moins 75 ans.**

Près de 14% pesaient moins de 50 kg et plus de 82% des patients pesaient entre 50 et 100 kg. L'IMC (Indice de Masse Corporelle) moyen était de 24,7 kg/m<sup>2</sup> et près de 40,9% des patients étaient en surpoids ou obèses (IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> ) et 11,9% avaient un IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>.

La clairance de la créatinine a pu être calculée (selon la formule de Cockcroft et Gault<sup>1</sup>) pour 555 patients soit 82% de la cohorte: 98,7% des patients avaient une clairance de la créatinine >20 ml/min [ARIXTRA® 2,5mg en prévention est contre-indiqué en dessous de cette valeur], près de 71,4% avaient une clairance > 50ml/min et 27,4% des patients avaient une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/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].*

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

Seuls 3 patients avaient 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 80% des patients inclus.

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

Parmi les 674 patients inclus, la durée d'alitement prévisible à l'inclusion était en moyenne de 16 jours (+/- 19,2 jours ; médiane = 10 jours ; effectif analysé:445). 39% avaient une durée prévisible d'alitement supérieure à 14 jours, 25% 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) : 36,5% ; alitement avec possibilité de se lever pour la toilette (stade2): 46,6% ; alitement avec motilité permettant des activités normales (stade 3): 17%. 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, le nombre des plaquettes et la clairance de la créatinine.

**Il faut noter qu'ARIXTRA® était prescrit en instauration de thromboprophylaxie dans 66% des cas et en relais d'une autre thromboprophylaxie dans 33% des cas (n=225).**

Cette thromboprophylaxie antérieure était un médicament anti-thrombotique dans près de 69 % des cas (n=155) notamment une héparine (n=132), un AVK (n=11) et un antiagrégant plaquettaire (n=28).

---

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

Prescriptions concomitantes à ARIXTRA® : elles ont concerné 48,8% des patients: une prescription de bas de contention (12,6% des patients), d'une kinésithérapie (19,8%) et d'un médicament antithrombotique dans 23,2% des cas :antiagrégant plaquettaire (16%), HBPM (5,2%), AVK (3,8%).

### **Pathologies aiguës et facteurs de risque :**

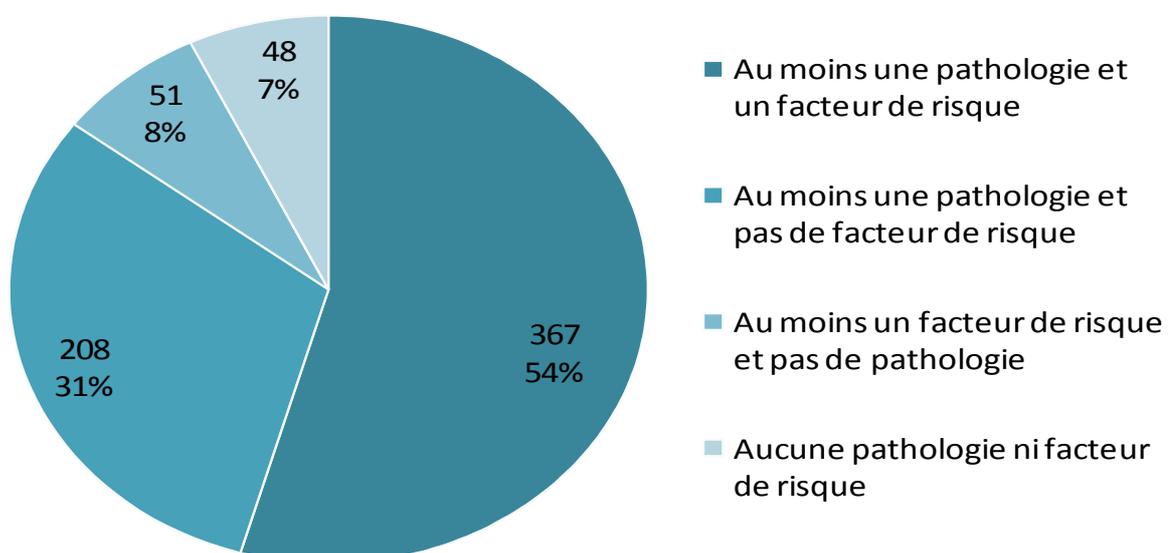
Dans le questionnaire, ces deux items étaient regroupés sous une même question. Une distinction entre pathologies aiguës et facteurs de risque a été faite a posteriori lors de l'analyse des données (critères de classement décidés et validés par le comité scientifique).

Parmi les 674 patients inclus, **367 (54%) souffraient d'au moins une pathologie aiguë à risque thromboembolique et avaient au moins un facteur de risque thromboembolique** personnel renseigné. Près d'un tiers des patients (208 patients) avaient au moins une pathologie aiguë mais pas de facteur de risque renseigné, 8% (51 patients) avaient au moins un facteur de risque mais pas de pathologie aiguë renseignée, et **7% (48 patients) n'avaient ni facteur de risque ni pathologies aiguës renseignés à l'inclusion**. Parmi ces derniers, 37,5% avaient plus de 75 ans, 52,1% avaient une mobilité de stade 2 et 85% avaient un alitement prévu d'au moins 6 jours.

Parmi les 99 patients sans pathologie aiguë [dont les 48 (48,5%) sans facteur de risque], 41,8% avaient plus de 75 ans, 53,5% une mobilité de stade 2 et 75% avaient un alitement prévu d'au moins 6 jours.

Les pathologies les plus fréquentes étaient une insuffisance respiratoire aiguë, une infection sévère, un cancer évolutif, une insuffisance cardiaque aiguë et une « autre pathologie» [respectivement 23%, 16%, 15,7%, 10,7% et 24 % des patients]. Notamment, les traumatismes avec fracture, les troubles neurologiques hors AVC, les infections sans précision de sévérité (reclassés en "pathologies autres" a posteriori) concernaient 5,6%, 4,7%, 4% des patients inclus. (voir tableau ci-dessous)

Les facteurs de risque les plus couramment observés étaient une insuffisance respiratoire chronique (17% des patients, un antécédent de cancer (15%), une insuffisance cardiaque chronique (11,4%), une obésité (10,5%), des varices (9,2%) et des antécédents d'événements thromboemboliques familiaux ou personnels pour 8% des patients.



## Pathologies et facteurs de risque thromboemboliques personnels.

	<b>Patients inclus (N=674)</b>
<b>Pathologies</b>	
Insuffisance respiratoire aiguë	158 (23,4%)
Infection sévère	111 (16,5%)
Cancer évolutif	106 (15,7%)
Insuffisance cardiaque aiguë	72 (10,7%)
Accident vasculaire cérébral récent	40 (5,9%)
Pathologie inflammatoire en poussée	28 (4,2%)
Lombalgie ou lombosciatique aiguë	28 (4,2%)
Déshydratation aiguë	21 (3,1%)
Ischémie critique aiguë du membre inférieur	12 (1,8%)
Infarctus du myocarde	9 (1,3%)
Autre pathologie :	163 (24,2%)
Traumatisme avec fracture	38 (5,6%)
Trouble neurologique hors AVC	32 (4,7%)
Infection sans précision de sévérité	27 (4,0%)
ACFA, arythmie, FA	18 (2,7%)
AVC (sans précision)	10 (1,5%)
Evénements thromboemboliques veineux	8 (1,2%)
TVP	1 (0,1%)
suspicion de TVP/TVS (dont veinite)	3 (0,4%)
Embolie pulmonaire	1 (0,1%)
Traumatisme sans fracture	7 (1,0%)
Post-chirurgie	7 (1,0%)
Traumatisme	6 (0,9%)
Ulcère de jambe	2 (0,3%)
Insuffisance hépatique décompensée	2 (0,3%)
AVC hémorragique	1 (0,1%)
Post PTG	1 (0,1%)
Inclassable	14 (2,1%)

	<b>Patients inclus (N=674)</b>
<b>Facteurs de risque</b>	
Insuffisance respiratoire chronique	112 (16,6%)
Antécédent de cancer	100 (14,8%)
Insuffisance cardiaque chronique	77 (11,4%)
Obésité	71 (10,5%)
Varices	62 (9,2%)
Antécédents d'événements thromboemboliques	59 (8,8%)
Autre pathologie à risque thrombotique majeur	36 (5,3%)
Anomalie de coagulation	7 (1,0%)
Grossesse	5 (0,7%)
Antécédents de thrombopénie induite par héparine	2 (0,3%)
Thrombophilie	1 (0,1%)
Autres facteurs de risque :	90 (13,4%)
Facteur de risque cardiovasculaire	72 (10,7%)
Insuffisance rénale	8 (1,2%)
Alcoolisme	8 (1,2%)
Inclassable	11 (1,6%)

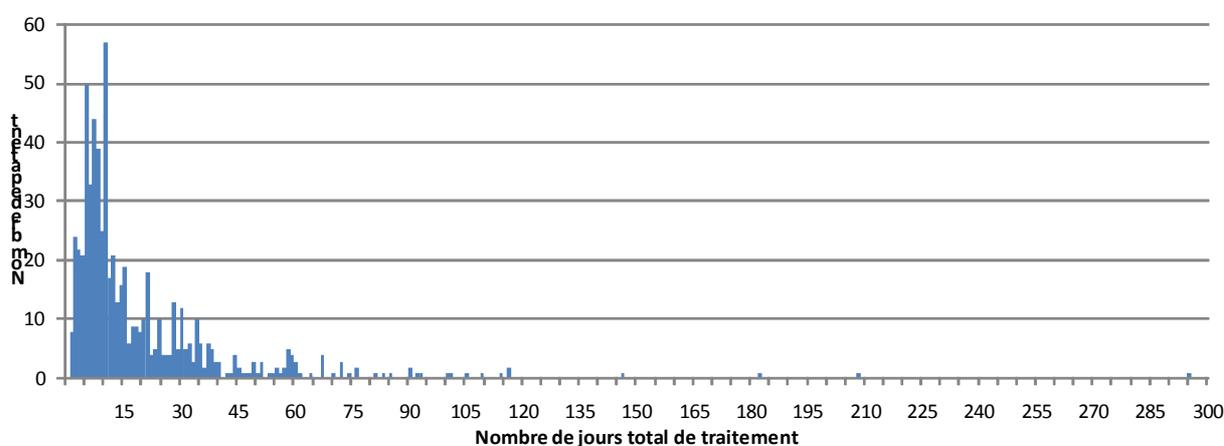
\* tabac, hypertension artérielle, diabète

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 **647 patients soit 99,5% des 650 patients suivis et 95,9% des 674 patients inclus.** (cf figure). Cette information était manquante pour 3 des 650 patients suivis.

Elle était en moyenne de **19,7 jours ( $\pm$  24,7)** et variait entre 1 et 295 jours, avec une médiane de 11 jours. La durée totale de traitement était **comprise entre 6 et 14 jours** [recommandation du RCP] **pour 41% des patients suivis (et ayant une durée totale de traitement déterminée)**. Pour près de 40% (39,7%) des patients, le traitement a duré plus de 14 jours. Pour 36,8% des patients cette durée était de plus de 15 jours (1% des patients avaient une durée de 15 jours). Il faut souligner que 9,3% des patients (n=60) avaient une durée de traitement supérieure à 45 jours. Selon l'avis d'experts, les résultats sont présentés par le laboratoire selon une durée de traitement dichotomisée en  $\leq$  15 jours et  $>$  15 jours ; Pour 63,2% des patients, le traitement a été prescrit pendant 15 jours<sup>2</sup> ou moins. Enfin, 19,8% des patients avaient une durée de traitement  $\leq$  5 jours.



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 19j pour l'ensemble des patients (cohorte et registre) versus 19,70j pour la cohorte seule

La durée de traitement était légèrement plus élevée que celle observée dans le volet Ville d'ARCHIMED (15,8j) et dans les études observationnelles ARIANE et ETAPE (15j).

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

Suite à l'hospitalisation, une prescription à visée thromboprophylactique a eu lieu pour 42,9% des patients (n=279) : un médicament antithrombotique pour 35,8% des patients (n=233), un bas de contention pour 5,8% des patients, une kinésithérapie pour 8,8% des patients. En cas de prescription d'un médicament antithrombotique (n=233), il s'agissait de la poursuite d'Arixtra (20,8%, n=131), d'un antiagrégant plaquettaire (14,6%, n=95), un AVK (3,4%, n=22), une Héparine (0,6%).

D'autre part, la prescription initiale a été interrompue prématurément pour 10% des patients (n=64). Il est à noter 7 cas de valeur manquante pour la variable « existence d'un arrêt prématuré de traitement ». Dans 20,2% des cas, la prescription d'Arixtra a été maintenue suite à l'hospitalisation, avec une durée moyenne de prescription en sortie de 17,3 jours ( $\pm$  10j). Les principaux motifs d'arrêt prématuré (n=64) étaient une amélioration de l'état et/ou l'absence d'utilité d'une prolongation du traitement (31,7%), un décès (7 cas:11,1%), un

<sup>2</sup> 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.

switch vers un autre traitement (11,1%), une «hospitalisation ou chirurgie» (4 cas: 6,3%). Il est à souligner que seuls 7 des 47 décès sont déclarés en « arrêt de traitement ».

### **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 à la corpulence du patient (sur IMC). Mais, les patients ayant un niveau de mobilité bas (stade 1) et ceux avec une clairance de la créatinine >50 ml/mn étaient sur-représentés parmi les patients dont la durée de traitement était supérieure à 15 jours ( $p=0,02$  et  $p<0,0001$ ). Plus la durée d'alitement prévisible était importante, plus la durée totale de traitement effectif était longue ( $p<0,001$ ).

Il n'est globalement pas retrouvé de différence significative entre la durée de traitement [ $> 15$  j ( $n=238$ ) ou  $\leq 15$  j ( $n=409$ )] et la présence d'au moins une pathologie aiguë ou un facteur de risque. Par contre, il faut noter quelques différences significatives pour certaines pathologies notamment un AVC récent et un cancer évolutif pour lesquelles une durée  $> 15$  j est plus fréquemment relevée.

Aucune donnée n'était disponible sur la durée de traitement selon l'existence d'un traitement antithrombotique antérieur. Par ailleurs, les facteurs déterminants d'une durée de traitement  $> 15$  jours mis en évidence en régression logistique, étaient une hospitalisation en service de long séjours, une mobilité très réduite, un cancer évolutif, un AVC récent, une absence d'insuffisance cardiaque, la clairance de la créatinine; l'âge n'étant pas un facteur indépendant.

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

- Pour 48,8% des patients ( $n= 329/674$  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 13,8% 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 (3%), cancer évolutif (11%)]

*RQ : une association «1 pathologie RCP +1 autre pathologie hors RCP» était possible; notamment parmi les 19,9% de patients qui avaient une lombalgie ou un cancer évolutif (cf tableau précédent), 13,8% avaient uniquement une pathologie hors RCP et 6,1% avaient une pathologie du RCP associée. Ces derniers faisaient donc partie des 329 patients sus-cités.*

- Pour 12,8% 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)
- Pour 2,5% 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 22% des patients ( $n=149$ ), l'indication était hors recommandations (RCP, sociétés savantes) ( $n=50$ ) ou ne correspondait à aucune pathologie ( $n=99$ )

## Classement des pathologies

<b>Pathologies dans le cadre du RCP</b>		<b>Patients (N = 329 ; 48,8%/674)</b>
Insuffisance respiratoire aiguë		158
Infection sévère		111
Insuffisance cardiaque aiguë		72
Pathologie inflammatoire en poussée		28
Infection (sans précision de sévérité)		27
<b>Pathologies recommandées par les sociétés savantes</b>		<b>Patients (N = 93 ; 13,8% /674)</b>
Cancer évolutif		77
Lombalgie ou lombosciatique aiguë		20
<b>Pathologies pour lesquelles une thromboprophylaxie par HBPM est recommandée</b>		<b>Patients (N = 86 ; 12,8% /674)</b>
Accident vasculaire cérébral récent*		36
Traumatisme avec fracture		33
AVC (sans précision)		7
Traumatisme sans fracture		5
Traumatisme		5
AVC hémorragique		1
<b>Pathologies relevant d'une AMM pour ARIXTRA® 2,5 mg mais dans une autre indication et/ou à un autre dosage</b>		<b>Patients (N = 17; 2,5% /674)</b>
Infarctus du myocarde		7
Post-chirurgie seule		5
Événements thromboemboliques veineux : suspicion TVP/TVS		3
Événements thromboemboliques veineux : TVP		1
Événements thromboemboliques veineux : embolie pulmonaire		0
<b>Pathologies ne permettant pas de classer en termes d'inclusion dans le RCP ou les recommandations***</b>		<b>Patients (N = 149 ; 22,1% /674)</b>
Trouble neurologique hors AVC		24
Déshydratation aiguë		5
ACFA, arythmie, FA		7
Ischémie critique aiguë du membre inférieur		5
Ulcère de jambe		2
Insuffisance hépatique décompensée		1
Pathologies inclassables		9
Aucune pathologie		99

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

		<b>Total (N=674)</b>
<b>Combinaison des recommandations</b>	Au moins une pathologie relevant du RCP	253 (44,0%)
	Au moins une pathologie RCP+Au moins une pathologie recommandée par les sociétés savantes	27 (4,7%)
	Au moins une pathologie RCP+Au moins une pathologie 'autre'	40 (7%)
	Au moins une pathologie RCP+Au moins une pathologie recommandée par les sociétés savantes+Au moins une pathologie 'autre'	9 (1,6%)
	Au moins une pathologie recommandée par les sociétés savantes	88 (15,3%)
	Au moins une pathologie 'autre'	153 (26,6%)
	Au moins une pathologie recommandée par les sociétés savantes+Au moins une pathologie 'autre'	5 (0,9%)
	Pas de pathologie	99 -

### 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 - 1 valeur manquante sur les 64 arrêts] et/ou via les déclarations de pharmacovigilance.

Lors de l'étude, il a été relevé :

→ 47 décès (7% des 650 patients analysés) dont aucun ne serait lié au traitement par Arixtra selon le laboratoire.

Les causes relevées des 47 décès étaient un cancer dans 40,9% des cas (n=18), une cause cardiovasculaire dans 27,3% des cas, une insuffisance respiratoire dans 11,4% des cas, une altération de l'état général dans 9,1% des cas, une infection dans 6,8% des cas, inconnue ou non renseignée pour 5 décès.

→ 22 cas déclarés en pharmacovigilance :

- 9 cas où la causalité a été évaluée: 7 cas confirmés et 2 cas écartés
- 11 cas où causalité non évaluée
- 2 cas de mésusage « sans effet indésirable » (?)

*Il faut signaler toutefois que selon le listing fourni en annexe, il existe aussi 4 cas d'hémorragie parmi les 13 cas où la causalité n'a pas été évaluée (11 cas non évalués et les 2 cas écartés)*

Ces 22 cas déclarés sont :

- 9 événements hémorragiques dont 5 liés à Arixtra et 3 échecs à Arixtra avec un ETV associé
- 14 arrêts de traitement dont 2 cas avec une causalité certaine et 5 cas de causalité douteuse.
- 2 décès non lié à Arixtra [un problème cardiaque, un décès 18 jours après l'arrêt d'Arixtra (remplacement par un AVK et HNF pour une carcinose)]

### 3.7 Représentativité

#### Représentativité des pharmaciens actifs (n=53):

La comparaison des pharmaciens actifs aux 107 pharmaciens inclus et aux 510 pharmaciens sollicités ne montrait pas de différence statistiquement significative.

#### Représentativité des 674 patients inclus et analysables

Les 674 patients inclus dans ARCHIMED étaient hospitalisés en service des soins aigus dans: 60,2% des cas (n=485) et en service de longue durée dans 39,8% des cas [soins de suite et réadaptation (SSR): 28,9% ; gériatrie : 8,8%].

L'analyse de la représentativité des 674 patients analysés par rapport aux 245 patients du registre non inclus qui présentée est très succincte : les différences en termes d'âge, sexe, pathologie, facteurs de risque ne sont pas présentées. Les 674 patients seraient sur-représentés dans les services de médecine interne et les SSR/Centres de convalescence et sous-représentés dans les services de pneumologie et les autres services.

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

La comparaison du profil des 674 patients inclus à celui des 834 patients inclus dans le volet Ville de l'étude Archimed est présentée ci-dessous :

	Ville N=834	Hôpital N=674
Genre	63% femmes	54% femmes
Moyenne Age (médiane)	64 ans (67 ans)	71 ans (75 ans)
≥ 75 ans	34%	53%
IMC moyen	27	25
IMC >25	61%	41%
Clairance >20ml/min	99%	99%
Alitement (stade 1 et 2)	85%	83%

	Ville N=834	Hôpital N=674
<b>Pathologies aiguës les plus fréquentes</b>	Traumatismes sans fracture (27,1%) Infection sévère (24,8%) Insuffisance cardiaque aiguë (24,5%) Lombalgie ou lombosciatique aiguë (16,3%)	Insuffisance respiratoire aiguë (23,4%) Infection sévère (16,5%) Cancer évolutif (15,7%) Insuffisance cardiaque aiguë (11%)
<b>Facteurs de risque les plus fréquents</b>	Varices (49,6%) Obésité (37,1%) Antécédents d'événements thromboemboliques (24,6%)	Insuffisance respiratoire chronique (16,6%) Antécédent de cancer (14,8%) Insuffisance cardiaque chronique (11,4%)

Les caractéristiques des patients du volet hôpital sont assez proches de celles des patients hospitalisés retrouvées dans les essais cliniques (notamment étude Medenox)

*Pour 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)*

La comparaison entre les études observationnelles, ArchiMed (ville et hôpital), Ariane et Etape montre que :

- Les pathologies les plus fréquemment rapportées 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 risque.
- Une durée moyenne de traitement assez longue était retrouvée sur les 5 études Archimed Hôpital, Archimed Ville, Ariane Arixtra, Ariane Hbpm et Etape : [respectivement 19,7j, 15,8j, 15j, 17,2j, non précisée] avec des médianes de l'ordre de 10 jours.
- Une faible proportion de patients n'avaient ni pathologie ni facteur de risque justifiant une thromboprophylaxie [3% dans Archimed ville, 7% dans Archimed hôpital et 1,3% dans Ariane groupe ARIXTRA]
- La contre-indication concernant l'insuffisance rénale sévère (« insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 20 ml/min ») était respectée dans près de 99% des cas dans l'étude ArchiMed ville et hôpital, 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 hôpital et ville que dans l'étude ARIANE, avec respectivement 27,4%, 25,3% et 12,4% des patients.

La comparaison entre les deux volets de l'étude Archimed du profil des patients sans pathologie aigue est présentée ci-dessous :

	<b>ArchiMed Ville (N=834)</b>	<b>ArchiMed Hôpital (N=674)</b>
<b>Patients sans pathologie ni facteur de risque</b>	N =21 24% plus de 75 ans 19% mobilité de stade 1 57,9 % alitement prévu de plus de 14 jours 100% alitement prévu d'au moins 6 jours	N =48 37,5% plus de 75 ans 35,4% mobilité de stade 1 45,2 % alitement prévu de plus de 14 jours 85,8% alitement prévu d'au moins 6 jours
<b>Patients sans pathologie</b>	N = 53 60% au moins un facteur de risque thromboembolique 19% plus de 75 ans 75,5 % mobilité de stade 1 ou 2 96% alitement prévu d'au moins 6 jours	N = 99 51,5% au moins un facteur de risque thromboembolique 41,8% plus de 75 ans 83,8 % mobilité de stade 1 ou 2 75,8% alitement prévu d'au moins 6 jours

### 3. 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 apportent des éléments de réponses à la demande de la Commission :

La durée moyenne de traitement par Arixtra 2,5mg était fréquemment plus longue que la durée recommandée dans le RCP (6 à 14 jours) étant donné que 36,8% des patients avaient une durée de traitement de plus de 15 jours (1% avaient une durée de traitement égale à 15 jours). Par ailleurs, des durées de traitement très longues (>45 jours) ont été relevées pour 10% des patients.

Ainsi, seuls 41% des patients suivis ont une durée de traitement comprise entre 6 et 14 jours.

La mise sous ARIXTRA correspond à une instauration de thromboprophylaxie dans 66% des cas (en relais d'une autre thromboprophylaxie dans 33% des cas)

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

Suite à l'hospitalisation, une prescription à visée thromboprophylactique a eu lieu pour 42,9% des patients (n=279) : un médicament antithrombotique pour 35,8% des patients (n=233), un bas de contention pour 5,8% des patients, une kinésithérapie pour 8,8% des patients. En cas de prescription d'un médicament antithrombotique (n=233), il s'agissait de la poursuite d'Arixtra (20,8%, n=131), d'un antiagrégant plaquettaire (14,6%, n=95), un AVK (3,4%, n=22), une héparine (0,6%).

La prescription initiale a été interrompue prématurément pour 10% des patients (n=64). Il est à noter 7 cas de valeur manquante pour la variable « existence d'un arrêt prématuré de traitement ». Dans 20,8% des cas, la prescription d'Arixtra a été maintenue suite à l'hospitalisation, avec une durée moyenne de prescription en sortie de 17,3 jours (+/-10j).

Les principaux motifs d'arrêt prématuré (n=64) étaient une amélioration de l'état et/ou l'absence d'utilité d'une prolongation du traitement (31,7%), un décès (7 cas:11,1%), un switch vers un autre traitement (11,1%), une «hospitalisation ou chirurgie» (4 cas: 6,3%).

Lors de l'étude, 7% des patients sont décédés (47/650) sans lien avec la prescription d'Arixtra. Seuls 7 des 47 décès ont été déclarés comme « arrêt de traitement ».

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

- Seuls 54% des patients des 834 patients avaient au moins une pathologie aiguë et un facteur de risque. Il est à noter que **15% des patients n'avaient pas de pathologie** aiguë à l'inclusion : 7% (48 pts) n'avaient ni FR ni pathologie et 8% (51 pts) avaient au moins un facteur de risque TE mais aucune pathologie aiguë.

- Par ailleurs, **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 48,8 % des patients** (n= 329/674 patients) .

En revanche dans 13,8 % 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 (3%), cancer évolutif (11%)].

De même, pour 12,8% 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) [ACCP 2004 et 2008 ; AFSSAPS 2009].

Et pour 2,5% 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 22,1% des patients (n=149), l'indication était en dehors de toutes recommandations (RCP, sociétés savantes) (n=50) ou ne correspondait à aucune pathologie (n=99).

La contre-indication concernant l'insuffisance rénale sévère a été respectée. Il faut souligner le nombre non négligeable de patients fragiles (plus à risque de complications et d'ETV) : 27,4% des patients avaient une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min ; plus de la moitié avait 75 ans ou plus et 13,7% avaient un poids inférieur à 50 kg).

Parmi les limites méthodologiques de l'étude qui ont été discutées, il est souligné que l'analyse de la représentativité des patients inclus présentée (comparaison versus le registre) est restée insuffisante.

**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.