

ANNEXE 1

RESUME DES RESULTATS FINAUX DES ETUDES POST-INSCRIPTION POUR ARIXTRA® 2,5mg

1. Rappel des demandes d'étude post-inscription et EPI présentées par le laboratoire par indications

- *Prévention des ETV en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur, telle que fracture de hanche, PTH ou chirurgie majeure du genou.*

Demande de la Commission de Transparence (16/06/2004) : « La commission souhaite la mise en place d'un suivi de cohorte permettant de connaître :

- Les conditions réelles d'utilisation (indication, posologie, durée du traitement par ARIXTRA 2,5mg)
- La fréquence de survenue des événements cliniques thrombo-emboliques veineux
- La tolérance en termes de saignements majeurs ».

- *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 :*

- Demande de la Commission de la Transparence (29/09/2005): « La commission 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 ».
- Demande complémentaire du CEPS (27/07/2006) : « Le CEPS demande la réalisation d'une étude sur l'évaluation du niveau de prescription de surveillance plaquettaire pour ARIXTRA 2,5 mg ».

- *Traitement de la TVS sans TVP associée.*

Demande de la Commission de la Transparence (22/06/2011) de la mise en place d'une cohorte de suivi de patients traités en France pour TVS en médecine libérale permettant de connaître :

- les caractéristiques des patients et les traitements prescrits (dont ARIXTRA),
- l'impact sur la morbi-mortalité et sur l'organisation des soins.
- Une analyse comparative selon la stratégie de traitement sera réalisée.

Cette étude est en cours de réalisation. Il s'agit d'un registre avec cohorte de patients suivis 3 mois, en médecine vasculaire, dont le protocole a été soumis en groupe ISPEP qui a considéré qu'il devrait répondre à la demande sous réserve d'intégrer ses commentaires (courrier adressé au laboratoire en avril 2012).

- *Autres Indications (dont les indications en cardiologie : Angor instable, IDM sans sus-décalage de ST et IDM avec sus-décalage de ST) : Aucune de demande d'étude.*

Suite à ces demandes, le laboratoire a mis en place trois études :

- L'étude ARCHIMED visant à décrire le profil des patients traités par ARIXTRA 2,5 mg et ses modalités d'utilisation en « thromboprophylaxie médicale » en pratique courante, chez des patients alité en médecine générale (MG) ou hospitalisés (hors service de chirurgie). Elle a été réalisée auprès de médecins généralistes (volet Ville) et auprès de pharmaciens hospitaliers (volet Hopital). Ces deux volets avaient une méthodologie différente mais les mêmes objectifs :
 - objectif principal : évaluer la durée moyenne de traitement par ARIXTRA 2,5 mg;
 - objectif secondaire : décrire la population rejointe traitée par ARIXTRA 2,5 mg, notamment selon les modalités d'utilisation du traitement.

Il faut souligner que l'analyse de la fréquence de survenue des ETV ou des saignements ne faisait pas partie des objectifs de l'étude Archimède ni de la demande de la Commission.

- L'étude ARISTOTE visant à décrire les conditions réelles d'utilisation d'ARIXTRA 2,5 mg en pratique courante après une intervention de chirurgie orthopédique et à observer la fréquence de survenue des ETEV et des saignements majeurs, au cours des 6 semaines suivant l'initiation du traitement par ARIXTRA 2,5 mg.
- L'étude ARIANE, étude observationnelle transversale, visant à décrire parallèlement la surveillance plaquettaire (critère principal) et les conditions d'utilisation en situation réelle (critère secondaire) d'ARIXTRA 2,5 mg et des HBPM (Héparines de Bas Poids Moléculaire), en thromboprophylaxie veineuse en médecine de ville.

2. Principaux résultats des EPI

- L'étude ARCHIMED Ville :

Cette étude observationnelle prospective, multicentrique, nationale a porté sur 834 patients [inclus (entre avril 2007 et février 2009 par 217 MG actifs) et analysables] alités en MG et traités par ARIXTRA 2,5mg, suivis pendant la durée du traitement.

La mise sous ARIXTRA correspond à une instauration de thromboprophylaxie dans 93% des cas (à un relais d'une autre thromboprophylaxie dans 7% des cas). Le nombre d'injections par jour n'a pas été relevé dans cette étude.

Concernant les caractéristiques des patients :

- Sexe : 63% étaient des femmes,
- Age : 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 et 34% étaient âgés d'au moins 75 ans.
- Poids et IMC (Indice de Masse Corporelle): 4,1% pesaient moins de 50 kg et plus de 90% des patients pesaient entre 50 et 100 kg. L'IMC moyen était de 27 kg/m², près de 61% des patients étaient en surpoids ou obèses (IMC \geq 25 kg/m²) et 2,5% avaient un IMC < 18,5 kg/m².
- **Patients fragiles** : plus d'un quart des patients avaient une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min ; un tiers avait 75 ans ou plus et 4% avait un poids inférieur à 50 kg.

La durée moyenne de traitement par ARIXTRA 2,5mg était fréquemment plus longue que la durée recommandée dans le RCP (6 à 14 jours) :

- 26% des patients avaient une durée de traitement de plus de 15 jours et 13,7% une durée de traitement égale à 15 jours,
- 6% de patients avec une durée de traitement égale à 30 jours et 6% supérieure à 30 jours.

Par ailleurs, 3,3% des patients avaient une durée \leq 5 jours.

Ainsi, seuls 57% des patients suivis ont une durée de traitement comprise entre 6 et 14 jours (conforme au RCP).

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 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 un facteur de risque TE mais aucune pathologie aiguë.
- **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 52% des patients** (n= 434/834 patients) :
- Dans 15,6 % des cas l'indication ne correspondait pas au RCP (à une des 3 pathologies citées) mais à une pathologie pour laquelle la prescription d'un anti thrombotique est recommandée par les sociétés savantes [lombalgie ou lombosciatique aiguë (9%), cancer évolutif (7%)].
- Dans 21% des cas, 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, 2008, Afssaps 2009].
- Dans 3% des cas, l'indication relevait d'une autre indication de l'AMM d' ARIXTRA 2,5mg ou d'un autre dosage que le 2,5mg.
- Dans 8,2% des cas (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 a été respectée.

Principales limites méthodologiques de l'étude :

La représentativité des patients inclus est discutable puisque, dans la population incluse, la prescription d'ARIXTRA 2,5mg est notablement moins souvent hors indication RCP que dans la population du registre : 2,5% de patients sans pathologie aiguë ni facteurs de risque versus 20% dans le registre.

Lors de l'étude, 3/809 (0,03%) patients sont décédés et 26/809 (3,3%) ont arrêté prématurément le traitement. Seuls 2 des 3 décès ont été déclarés comme « arrêt de traitement » [ils étaient sans lien avec ARIXTRA]. La prescription d'ARIXTRA 2,5mg a été poursuivie pour 12,4% (n=99) des patients.

Conclusions :

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

• L'étude ARCHIMED Hôpital

Cette étude observationnelle, prospective, multicentrique, nationale a porté sur 674 patients [inclus en mars 2009 et décembre 2010 par 53 pharmaciens hospitaliers actifs, et analysables] hospitalisés dans un établissement public ou privé et traités par ARIXTRA 2,5mg qui étaient suivis jusqu'à leur sortie de l'établissement.

La mise sous ARIXTRA correspondait 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.

Caractéristiques des patients :

- Sexe : 54% étaient des femmes.
- Age : 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.
- Poids et IMC : 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/m² et près de 40,9% des patients étaient en surpoids ou obèses (IMC \geq 25 kg/m²) et 11,9% avaient un IMC < 18,5 kg/m².
- **Patients fragiles** : 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.

La durée moyenne de traitement par ARIXTRA 2,5mg était fréquemment plus longue que la durée recommandée dans le RCP (6 à 14 jours) :

- 36,8% des patients avaient une durée de traitement de plus de 15 jours (1% avaient une durée de traitement égale à 15 jours et 39,7% une durée > à 14 jours).
- 9,3% des patients avaient des durées de traitement très longues (>45 jours) .

Par ailleurs, 19,3% des patients avaient une durée \leq 5 jours.

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

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. 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.
- 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) :
- * Dans 13,8 % des cas, l'indication 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%)].
- * Dans 12,8% des cas 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, 2008, Afssaps 2009].
- * Dans 2,5% des cas, l'indication relevait d'une autre indication de l'AMM d' ARIXTRA 2,5mg ou d'un autre dosage que le 2,5mg.
- * Dans 22,1% des cas (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.

Lors de l'étude, 47/650 (7%) des patients inclus sont décédés [sans lien avec ARIXTRA selon les investigateurs] et 64/650 (10%) ont arrêté prématurément le traitement. Seuls 7 des 47 décès ont été déclarés comme « arrêt de traitement ».

Principale limite méthodologique :

L'analyse de la représentativité des patients inclus présentée est restée insuffisante.

Conclusions :

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

- L'étude ARISTOTE

Cette étude multicentrique prospective longitudinale, a été réalisée en 2006 à partir d'une cohorte de 608 patients hospitalisés dans 48 services de chirurgie orthopédique et dont la prise en charge nécessite l'initiation d'un traitement anticoagulant prophylactique par d'ARIXTRA 2,5mg. Le suivi des patients était de 6 semaines (19 perdus de vue, soit un suivi de 96,8% des cas).

Les principaux résultats de cette étude (594 patients analysés) sont les suivants :

Les patients étaient répartis en 4 groupes selon le type de chirurgie relevé : Prothèse totale de hanche (PTH) sans Fracture de hanche (FH) [n=246 ; 41%], FH (avec ou sans PTH) [n=178 ; 30%], Prothèse totale de genou (PTG) [n=155 ; 26,1%], autre type de chirurgie orthopédique [n=15 ; 2,5%]. Il faut noter que seule la moitié des FH étaient traitées par PTH [n=90 ; soit 27% des PTH].

L'utilisation d'ARIXTRA 2,5mg a respecté les conditions d'utilisation de l'AMM en termes d'indications, de posologie et de contre-indications dans environ 90% des cas. Il faut noter que le délai recommandé de 6 heures après l'intervention avant la mise sous d'ARIXTRA 2,5mg n'a pas été respecté pour 14% des patients.

La durée de traitement préconisée par l'AMM pour d'ARIXTRA 2,5mg n'a pas toujours été respectée: en moyenne de 16,2 jours (médiane:10 j) en cas de PTH et de 14,9 jours (médiane:8 j) en cas de PTG. Ainsi, près de 33% des patients ont été traités par d'ARIXTRA 2,5mg pendant plus de 15 jours et 16,2% au delà de 35 jours. Ces fréquences élevées sont retrouvées en cas de PTH (31,6% et 16,5%) et PTG (29% et 12%). Or, le bénéfice d'une thromboprophylaxie prolongée n'a été établi qu'après fracture de hanche. Le laboratoire justifie ces pratiques sur la base des recommandations de l'ACCP et de la SFAR. La répartition des patients selon l'intervalle de durée de traitement était : 5,2%, 42,4%, 19,7%, 16,6% et 16,2% pour respectivement les d'intervalles de durées de>5j, [5-10j], [10-15j], [15-35j] et [35j ou plus]. Environ un tiers des patients recevaient préalablement un médicament anti-thrombotique (re-calcul des % sur 594 patients sous l'hypothèse d'un seul antithrombotique/patient à partir des effectifs en page 38 du rapport). Le nombre d'injections par jour relevé a été une injection par jour.

La population traitée en pratique courante présente des différences par rapport à celle des études cliniques : elle est plus à risque d'événements thromboemboliques (19% versus 3 à 5% dans les essais) et hémorragiques, compte tenu des différences observées sur l'âge, la fonction rénale, les antécédents thromboemboliques veineux et les traitements associés.

La fréquence des événements thromboemboliques et hémorragiques majeurs observés dans l'étude ARISTOTE est restée toutefois similaire à celle retrouvée dans les essais de phase III :

- Les fréquences d'ETEV (2,4%) et d'ETEV symptomatiques (1,5%) ont été globalement comparables à celles rapportées dans les essais cliniques (recouvrement des intervalles de confiance à 95%). Elles ne différaient pas statistiquement entre les groupes.
- Les fréquences des saignements majeurs, dont la définition retenue était identique à celle du programme de phase III, ont été comparables à celles des essais cliniques avec un taux de 1,9% à J10 et 2,2% sur la période totale de l'étude. Les fréquences des saignements globaux ont été de 6,7% à J10 et 7,9% sur la période totale de l'étude.
- Les fréquences des saignements, globaux et majeurs, étaient moindres dans le groupe PTG (1,3% et 0%) par rapport aux groupe PTH (9,3% et 3,3%) et FH (12,4% et 2,8%).

La fréquence des décès (2,7%, n=16 dont un cas par hémorragie) survenus dans ARISTOTE est comparable à celle observée dans les essais cliniques. Parmi les 16 patients décédés pendant toute la durée de l'étude sur les 594 patients analysés, 15 appartenaient au groupe FH et un au groupe PTH.

En ce qui concerne la fonction rénale, 20,3% des patients (N=121) avaient une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min (dont un seul patient avec une clairance inférieure à 20 ml/min). Ce pourcentage était significativement plus élevé dans le groupe FH (44,4%) que dans les groupes PTG (10,2%) et PTH (13,7%) (p<0,001).

En cas de clairance de la créatinine < 50 ml/min (121 patients, soit 20,3% de la population de l'étude) (Tableau I) :

- la fréquence des ETEV a été légèrement moindre : 1,7% (2 événements) versus 2,2% (9 événements) ;
- celle des hémorragies a été plus élevée : 13% (16 événements) versus 6% (25 événements), de même
- que celle des saignements majeurs : 4,1% (5 événements) versus 1,5% (6 événements).
- la fréquence des décès a été plus élevée : 8,3% (10 décès) versus 1,2% (5 décès).

Enfin, on peut regretter l'absence de données sur la fréquence des ETEV et des hémorragies chez les patients traités de façon prolongée (hors AMM en cas de PTH et PTG).

Principales limites méthodologiques :

Il est à noter concernant la représentativité des 48 centres par rapport aux 194 services de chirurgie orthopédique sélectionnés une sous-représentation des régions Méditerranée, Ouest et Sud-Ouest. Le statut public-privé et la taille des centres de même que la spécialité des médecins participants et l'activité moyenne en termes d'interventions ne différaient pas. Par ailleurs, la faible fréquence des événements observés rend l'interprétation des résultats concernant la survenue des événements difficile.

Conclusion :

Ces résultats montrent globalement un respect des conditions d'utilisation de l'AMM d'ARIXTRA 2,5mg en termes d'indications (chirurgie orthopédique), de posologie et de contre-indications. En revanche, la durée moyenne de traitement préconisée par l'AMM pour ARIXTRA 2,5 mg n'est pas respectée en cas de PTH et de PTG. Par ailleurs, les résultats sur la fréquence des événements thrombo-emboliques et hémorragiques corroborent ceux retrouvés dans les essais cliniques. Cependant ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait de la faible fréquence des événements observés.

• L'étude ARIANE

Cette étude épidémiologique observationnelle transversale avait pour objectif principal d'évaluer le niveau de prescription de surveillance plaquettaire en médecine de ville. Elle a porté sur 910 patients français inclus entre février et août 2008 (837 analysables), par 470 médecins : 462 dans le groupe d'ARIXTRA 2,5mg (450 analysables) et 448 dans le groupe HBPM (367 analysables (avec stratification a priori de ces deux groupes).

Le traitement par ARIXTRA 2,5 mg correspond à une instauration de thromboprophylaxie dans 92,8% des cas tout comme la mise sous HBPM. Elle a eu lieu en relais d'une autre thromboprophylaxie dans 8,2% des cas (5,9% pour la mise sous HBPM).

En ce qui concerne la prescription de surveillance plaquettaire (critère principal), une numération plaquettaire a été prescrite chez 37,6% [33,1% - 42,1%] des patients traités par d'ARIXTRA 2,5mg (n = 168/447) et 96,1% [94,2%-98,0%] des patients traités par une HBPM (n=370 / 385).

En excluant du calcul de ce taux les prescriptions réalisées à l'instauration du traitement, ainsi que les patients pour lesquels le médecin indiquait que la numération plaquettaire était réalisée dans le cadre du suivi d'une comorbidité, le taux de surveillance plaquettaire non approprié a été de l'ordre de 15% dans le groupe d'ARIXTRA 2,5mg.

En ce qui concerne les conditions d'utilisation (critère secondaire) :

- Environ 3/4 des patients de chaque groupe ont reçu leur traitement dans une indication de l'AMM.
- La posologie préconisée par le RCP a été respectée : tous les patients ont eu une injection par jour.
- La durée moyenne de traitement des patients inclus dans le groupe d'ARIXTRA 2,5mg a été de 15 jours (et de 17 jours pour les HBPM). Environ 41% des patients ont eu une durée moyenne de traitement de plus de 14 jours (36,4% entre 15-33 j et 4,8% plus de 33 j). Ces fréquences sont respectivement de 37,8% dans le groupe d'ARIXTRA 2,5mg (34,2% entre 15-33 j et 3,6% plus de 33 j) et de 45,2% dans le groupe HBPM (39% entre 15-33 j et 6,2% plus de 33 j). Les pathologies pour lesquelles la durée moyenne de traitement était supérieure à 14 jours quelque soit le groupe de traitement sont : la « post-chirurgie » (18,9 jours pour d'ARIXTRA 2,5mg) et le cancer évolutif (21,1 jours pour d'ARIXTRA 2,5mg).
- Enfin, il est à noter que la fréquence des décès et des arrêts de traitement lors de l'étude n'ont pas été présentées.

En conclusion : cette étude confirme la moindre fréquence de la prescription d'une numération plaquettaire en cas de traitement par Arixtra [37,6% versus 96% pour la prescription d'HBPM].

3. Conclusion :

Les résultats des études post-inscription apportent des éléments de réponse aux demandes de la Commission :

Ils montrent que si la posologie préconisée et les contre-indications à l'utilisation d'ARIXTRA 2,5mg sont respectées, la fréquence du non respect de l'AMM en termes d'indications de l'AMM et de durée moyenne de traitement est non négligeable.

Par ailleurs, les résultats de l'étude ARISTOTE sur la fréquence des événements thromboemboliques et hémorragiques corroborent ceux retrouvés dans les essais cliniques.

Ces études confirment qu'une part non négligeable des patients traités par ARIXTRA 2,5mg présente des facteurs de risque (hémorragique).

Les données fournies par les différentes EPI ne permettent pas d'établir de lien entre la fréquence de ces non respects de l'AMM et la fréquence de survenue de complications (hémorragies...). Il faut noter, qu'en dehors de la demande d'étude dans l'indication chirurgie orthopédique (Aristote), ces données n'étaient pas demandées par la Commission.

Enfin, l'étude Ariane montre une moindre fréquence de la prescription d'une numération plaquettaire en cas de traitement par Arixtra [37,6% versus 96% pour la prescription d'HBPM] en ligne avec son libellé d'AMM.

4. Synthèse des résultats des EPI en termes de non respect de l'AMM

4.1 Pour l'indication « Chirurgie orthopédique », il s'agit d'un non respect de l'AMM :

- **En termes essentiellement d'allongement de la durée de traitement préconisée en cas de PTH et PTG.**

RQ : Un non respect de l'indication n'est relevé que dans 2% des cas [Aristote] et 11% des cas selon les données du registre des pharmacies hospitalières tenu sur la même période que l'étude Aristote. Le non respect du délai d'attente de 6h après l'intervention n'est relevé que dans 14% des cas [Aristote]

Environ 1/3 (38% si FH, près de 30% si PTH ou PTG) des patients a une durée moyenne de traitement \geq 15j et 16% une durée $>$ 35j.

[RCP: 5 à 9 j ou jusqu'à déambulation du patient, voire si FH:19-25j après la 1ere semaine de traitement]*

*[Rappel: SFAR et ACCP: jusqu'à 35 jours si PTH, FH, +/- PTG]

Le croisement de la durée (prolongée/courte) avec la fréquence des événements hémorragiques survenue lors du suivi de l'étude ARISTOTE n'est pas présenté.

Toutefois, 11/13 saignements majeurs sont survenus dans les 10 jours suivants l'administration. Il en est de même pour 40/47 saignements totaux. La survenue de ces événements hémorragiques ne semble donc pas être en rapport avec une durée trop longue de traitement.

En ce qui concerne les 16 décès [15 du groupe FH et 1 du groupe PTH] , 12/16 décès (2,7% des 594 patients) sont survenus plus de 10 jours après l'administration ; en moyenne, 4 semaines après

l'intervention chirurgicale et la 1^{ère} injection d'ARIXTRA 2,5 mg. [25,2 jours dans le groupe FH et 84j pour le décès dans le groupe PTH].

Pour ces 16 patients décédés la durée moyenne de traitement était de 12,67 jours [med:8,3j; min:4j-max:42j] (aucune répartition présentée). Parmi les 12 décès survenus entre J0 et J42, tous dans le groupe FH, trois sont survenus pendant le traitement par ARIXTRA®, 8 plus de 4 jours après la fin du traitement par ARIXTRA® et 1 le lendemain de l'arrêt du traitement Enfin, parmi les 16 décès, il est relevé : 3 Hémorragies majeures, 2 Hémorragies mineures et 5 « autres complications » et aucun ETV.

4.2 Pour l'indication «Sujet à haut risque d'ETV alité pour affection médicale», il s'agit d'un non respect de l'AMM:

- **En termes d'indications de l'AMM :**

- l'indication correspondait à l'indication du RCP (stricte) dans seulement la moitié des patients des 2 études Archimed (ville et hôpital) et ¾ des patients de l'étude Ariane.
- l'indication correspondait à une indication hors recommandations (RCP, sociétés savantes..) ou a aucune pathologie pour 8,2% des patients de l'étude Archimed ville et 22,1% de l'étude Archimed hôpital.
- l'indication ne correspondait pas au RCP (stricte) mais à une pathologie pour laquelle la prescription d'un antithrombotique est recommandée par les sociétés savantes [lombalgie ou lombosciatique aiguë, cancer évolutif] pour respectivement 15% et 13,8% des patients des études Archimed, ville et hôpital.

- **En termes de durée de traitement (supérieure à la durée préconisée par le RCP : 6 à 14 jours)**

- Dans l'étude Archimed ville : la durée de traitement est >15j (hors AMM) dans 1/4 des cas [et > 14j dans 39,8% des cas ; 13,7%: 15j ; 6%:>30j ; 6%:30j]
- Dans l'étude Archimed hôpital : la durée de traitement est >15j (hors AMM) dans 1/3 des cas [à noter: 1%: 15j ; 9,3%: >45j]
- Dans l'étude Ariane : la durée de traitement est >14j (hors AMM) dans 37,8% des cas

RQ : Afssaps 2009: accord professionnel pour une durée au delà de 15j

ACCP 2012: ne recommande plus ce traitement au delà de la période d'alitement ou d'hospitalisation (à la différence de 2008)

Ces études n'ayant pas de suivi, la fréquence de survenue des ETV et des événements hémorragiques n'est pas disponible et une analyse de la fréquence des événements selon la durée de traitement n'est pas possible. Ces données n'étaient pas demandées par la Commission pour cette indication.

5. Proportion de sujets à risque dans les EPI [pour lesquels des précautions d'emploi sont nécessaires mais celles-ci ne sont pas renseignées par les EPI]

Ces études confirment qu'une part non négligeable des patients traités par ARIXTRA 2,5mg présente des facteurs de risque (hémorragique) étant donné que :

- ➔ La contre-indication concernant l'insuffisance rénale sévère [cl créatinine < 20 ml/min] est respectée dans près de 99% des cas (Archimed ville et hôpital) ; presque 100% dans Aristote (un seul cas de non respect), et 100% dans Ariane.

Environ ¼ des patients avaient une clairance entre 20 et 50 ml/min dans Archimed

[hôpital 27,4% ;ville:25,3%], **1/5 dans Aristote** [surtout en cas de FH : 44%, PTG :10,2% et PTH :13,7%] et **12,4% dans Ariane**.

- ➔ La proportion de sujets âgés de ≥ 75 ans est de **plus de la moitié, 1/3 et 1/4** respectivement dans les études Archimed hôpital, Archimed ville et Ariane. Environ 59% des patients inclus dans Aristote avaient plus de 70 ans.
- ➔ 13,7% des patients de l'étude Archimed hôpital, 4% de l'étude Archimed en ville, 4,7% de l'étude Ariane et 5% de l'étude Aristote avaient un poids <50 kg. Dans Aristote, ce pourcentage était de 11% en cas de FH et moindre en cas de PTH (1,6%) et PTG (3,2%).
- ➔ Par contre seuls 3 patients avaient moins de 50 000 plaquettes dans Archimed hôpital ; 1 patient dans Archimed ville et aucun patient dans Aristote (rappel : information disponible pour respectivement 80%, 43% et 98,8% des inclus)

Tableau I : complications en fonction de la clairance de la créatinine à l'inclusion [Aristote]

Complications Période totale : moyenne : 50,8 jours	Clairance >50 ml/min (N=413)	Clairance ≤50 ml/min (N=121)	Clairance non déterminée (N=60)
ETV % de patients sous Arixtra®	9 (2,2%) 4/9 (44,4%)	2 (1,7%) 1/2 (50,0%)	3 (5,0%) 0
ETV symptomatique	6 (1,5%)	1 (0,8%)	2 (3,3%)
Saignements majeurs ou mineurs % de patients sous Arixtra®*	25 (6,1%) 22/25 (88,0%)	16 (13,2%) 11/16 (68,8%)	6 (10,0%) 6/6 (100%)
Saignements majeurs % de patients sous Arixtra®*	6 (1,5%) 4/6 (80,0%)	5 (4,1%) 2/5 (40,0%)	2 (3,3%) 2/2 (100%)
Saignements mineurs % de patients sous Arixtra®*	20 (4,8%) 18/20 (90,0%)	11 (9,1%) 9/11 (81,8%)	5 (8,3%) 4/5 (80,0%)
Décès	5 (1,2%)	10 (8,3%)	1 (1,7%)
Autres complications	22 (5,3%)	17 (14,1%)	3 (5,0%)

* Données pour le 1^{er} saignement

Tableau II : Récapitulatif des durées de traitement longues selon les études

	Durée longue			Durée très longue	Disponibilité de l'information
	>14 jours	>15 jours	15 jours		
Archimed ville RCP : 6 à 14 j				≥30 jours	95,6% des inclus 98,5% des suivis
	39,8%	26%	13,7%	12%	
Archimed hôpital RCP : 6 à 14 j				>45 jours	95,9% des inclus 99,5% des suivis
	39,7%	36,8%	1%	9,3%	
Ariane RCP : 6 à 14 j				>35 jours	100% des analysés 97,4% des inclus
	37,8%			3,8%	
Aristote [chir ortho] RCP : . 5 à 9j ou déambulation pt . 5 -33 j si FH				>35 jours	85% des inclus 87,4% des suivis Rq : sans les 75 pts sous Arixtra® en sortie mais date fin de ttt inconnue
		33% PTH : 31,6% PTG : 29% FH seule : 38%		16%	

Tableau III : récapitulatif du respect/non respect de l'indication de l'AMM

		Archimed Ville	Archimed Hôpital	Ariane		Aristote
Indication correspondant à l'indication RCP ¹ (stricte)		52%	48,8%	75% sans précision		Indication correspondant au RCP [Chirurgie orthopédique Mb Inf] 98%
Indication ne correspondant pas à l'indication RCP	Pathologie pour laquelle 1 antithrombotique est recommandé par les sociétés savantes [Lombalgie/lombosciatique aigue, cancer évolutif]	15,6% Lombalgie/lombosciatique aigue : 9% Cancer évolutif :7%	13,8% Lombalgie/lombosciatique aigue : 3% Cancer évolutif : 11%			Indication ne correspondant pas au RCP [Chirurgie orthopédique Mb Inf] 2% [RQ : 11% Registre des pharmacies hospitalières]
	Pathologie pour laquelle une HBPM est recommandée [traumatisme ou AVC récent]	21%	12,8%			
	Pathologie relevant d'une AMM d'arxtra mais autre indication ou autre dosage que le 2,5mg	3%	2,5%			
	Pathologie hors recommandations (RCP, sociétés savantes) ou Aucune pathologie	8,2% (n=68) Hors recos : n=15 Aucune Patho : n=53	22,1% (n=149) Hors recos: n=50 Aucune patho: n=99			
Disponibilité de l'information % des inclus		100%	100%			99 ;5%

¹ Indication du RCP :

- Pour prévention ETV pour affection médicale : affection médicale telle que **une insuffisance cardiaque aiguë, une infection sévère (ou de degré de sévérité non précisé), une insuffisance respiratoire aiguë, une pathologie inflammatoire en poussée** [association possible avec une pathologie hors RCP]

Tableau IV : Récapitulatif de la fréquence des patients à risque selon les études PI

Facteurs de risque		Archimed Ville	Archimed Hopital	Ariane	Aristote
Age ≥ 75 ans		34%	52,5%	26,2%	59% (> 70 ans)
	Disponibilité de la donnée (% des inclus)	100%	99,7%	100%	100%
Poids < 50kg		4%	13,7%	4,7%	5% -11% si FH -1,6% si PTH - 3,2% si PTG
	Disponibilité de la donnée (% des inclus)	100%	93,3%	100%	100%
Insuffisance rénale avec Cl . créatinine entre 20 et 50 ml/min		25,3%	27,4%	12,4%	22,5% - 44% si FH - 13,7% si PTH - 10,2% si PTG
	Disponibilité de la donnée (% des inclus)	59,2%	82,3%	25% seulement	90%