

ANNEXE

<p>AVIS DU GROUPE INTERET DE SANTE PUBLIQUE ET ETUDES POST-INSCRIPTION SUR LES RESULTATS FINAUX (juillet 2009) DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION ARIXTRA® (Chirurgie orthopédique)</p>
--

PROCOLE : Etude ARISTOTE:

VERSION : Rapport final (juillet 2009) ; Réponse aux demandes du groupe ISPEP en date de mai 09

SPECIALITE : Arixtra® 2,5mg (rappel : injections en SC)

LABORATOIRE : GSK (et centre logistique : CEMKA-EVAL)

DATE AVIS : 22/10/2009

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

La demande d'étude émane de la Commission de Transparence : En juin 2004 (16/6/2006), dans le cadre de l'évaluation d'Arixtra® 2,5 mg dans son indication en prévention des ETV en chirurgie orthopédique majeure, la Commission de Transparence a souhaité la mise en place d'un suivi de cohorte permettant de connaître:

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

2. Résumé des études proposées en réponse à la demande d'étude

Pour répondre à la demande d'étude, le laboratoire a mené l'étude ARISTOTE. Il s'agit d'une étude de cohorte française visant à décrire l'utilisation d'ARIXTRA® 2,5 mg en pratique courante, et à observer la fréquence de survenue des Evénements Thromboemboliques Veineux (ETV) et des saignements majeurs après une intervention de chirurgie orthopédique. Les objectifs de l'étude étaient de :

- Décrire les conditions réelles d'utilisation d'Arixtra® 2,5 mg en pratique courante après une intervention de chirurgie orthopédique
- Observer la fréquence de survenue des ETV au cours des 6 semaines suivant l'initiation du traitement par Arixtra® 2,5 mg
- Observer la fréquence de survenue des saignements majeurs au cours des 6 semaines suivant l'initiation du traitement par Arixtra® 2,5 mg

L'étude ARISTOTE est une étude multicentrique prospective longitudinale réalisée à partir d'une cohorte de patients hospitalisés en chirurgie orthopédique, et dont la prise en charge nécessite l'initiation d'un traitement anticoagulant prophylactique par Arixtra® 2,5 mg. 48 centres (services de chirurgie orthopédique) devaient inclure au moins 1 patient. Au final, 608 patients ont été inclus.

L'étude a débuté le 04 janvier 2006 (1^{er} patient inclus) et s'est terminée le 25 janvier 2007 (dernier suivi reçu). Le suivi des patients était de 6 semaines (J 42).

Les patients devaient avoir plus de 18 ans, être hospitalisé en chirurgie orthopédique avec une initiation d'un traitement par ARIXTRA 2,5 mg

Sélection des centres investigateurs : Sur les 194 centres de chirurgie orthopédique contactés. 69 ont accepté de participer (35,6%) et 48 ont inclus au moins 1 patient (69,6% de ceux qui s'étaient déclarés participants). Chaque médecin devait inclure 10 patients.

Un recueil des données à l'inclusion, à la sortie du service de chirurgie et à 6 semaines (en consultation ou par téléphone).

Les critères d'évaluation sont les conditions d'utilisation (notamment la durée de traitement par ARIXTRA 2,5mg, délai de mise sous ARIXTRA 2,5mg, posologie, respect de l'indication de la mise sous ARIXTRA 2,5mg, les précaution d'emploi de ce traitement) et les fréquences des ETV (notamment symptomatiques), des décès et des saignements (notamment majeurs) Pour la présentation des résultats, les patients étaient répartis en 4 groupes selon le type de chirurgie : PTH sans FH, FH (avec ou sans PH), PTG, autre chirurgie orthopédique. En parallèle, durant la période d'inclusion, les médecins participants ont inscrit dans un registre tous les patients éligibles de l'étude afin de comparer les patients inclus et non inclus sur des critères comme le sexe, l'âge et le type d'intervention. Et, par ailleurs, un recueil de données a été effectué par la pharmacie hospitalière des centres participants afin d'identifier pour chaque commande d'Arixtra® 2,5 mg la spécificité du service demandeur et l'utilisation envisagée par le prescripteur (préventif, curatif ou autre).

3. Commentaires méthodologiques

- Lors de l'évaluation initiale, le groupe avait souhaité des clarifications. Il demandait notamment que soit mieux individualisés les principaux scénarios de prise en charge observés lors de l'étude et pour cela de présenter de façon détaillée les arrêts du traitement par Arixtra avec la répartition des effectifs selon le motif de l'arrêt, le moment (arrêt avant la sortie du service, au moment de la sortie du service, pendant la phase de suivi), le groupe de patients (FH, PTH,PTG) et le relais éventuel par un autre traitement anti-thrombotique (type, moment du relais)

Il demandait aussi de mettre en parallèle les durées de traitement (effectives) par Arixtra avec certaines de ces variables d'intérêt, notamment le relais par un autre traitement anti-thrombotique et le groupe de patients (FH, PTH, PTG)

Le groupe souhaitait une argumentation du choix de se baser sur la durée médiane du traitement par Arixtra lors de l'analyse de la conformité de la durée du traitement à l'AMM et aux recommandations. Il était aussi demandé une argumentation sur la représentativité des centres sélectionnés ainsi que des patients inclus.

Le groupe souhaitait enfin aussi disposer de la fréquence des prescriptions d'Arixtra dans ces 2 autres indications observée sur le registre des pharmacies hospitalières.

- Le laboratoire a globalement répondu aux commentaires du groupe ISPEP. Mais, le rapport de résultats comporte des données contradictoires ce qui rend l'interprétation délicate.

4. Principaux résultats de l'étude

4.1 Caractéristiques des patients à l'inclusion

608 patients inclus par 48 centres. **594 analysés.**

14 exclus de l'analyse pour différentes raisons : 10 opérés avant le 1^{er} janvier; 2 sans Arixtra ; 1 exclu par le médecin ; 1 inclus 2 fois.

Le Suivi était de 6 semaines. Le nombre de perdus de vue (PV) est acceptable: 19 cas (575 suivis complet) : 7 décès pendant l'hospitalisation, 7 PV car médecin décédé, 3 PV selon déclaration du médecin, 2 PV questionnaire de suivi non renvoyés

Il faut noter que les 19 suivis manquants (questionnaire suivi manquant) ont été analysés ++ La répartition selon le type de chirurgie des 594 patients (chirurgie orthopédique et sous Arixtra) était : **Groupe FH : 178 FH (avec ou sans PTH), Groupe PTH : 246 PTH sans FH, Groupe PTG :155 PTG, Groupe « autre type d'intervention » constitué des 15 patients :** 2 arthroèses lombo-sacrées, 1 ménisque, 1 fracture tibia, 1 fracture cheville, 1 descellement PTH, 2 rotule, 1 rupture ligament croisé genou, 1 rupture du tendon d'achille, 1 ostéosynthèse fémur, 1 douleur post prothèse, 3 Non Renseignés.

Pour plus de précisions, il faut noter la répartition des patients suivante :

- **334 PTH (56,2%)** : pour une FH : **90 cas** (soit 27% des PTH) et pour autre raison qu'une FH (absence de FH): **246cas** (41,4% ; 73% des PTH)

- **88 FH sans PTH (15%) => il y a donc 178 FH (30%)** dont seules la moitié sont traitées par PTH
- **155 PTG (26,1%)**
- **15 patients opérés « autre type d'intervention/de cause inconnue »**

Sur les 594 patients, 2/3 sont des femmes ; la part des hommes est plus élevée en cas de PTH (42%) (p :signif). L'âge moyen est de 71,5 ans +/-12,7 (médiane :73, 5 ans) ; il est plus élevé en cas de FH (79 ans +/- 11). 92% des patients vivaient à domicile. 82,3% étaient autonomes

Concernant les variables pronostiques (f de risque) des complications observées :

=> Un tiers des 594 patients ont un Indice de Masse Corporelle (IMC) sup ou=30 : Le groupe PTG comprend la plus forte proportion de patients obèses : 42,8% ont un IMC sup ou =30 (versus 7,4% pour FH et 32,3% pour PTH (signif)

=> 5% des patients ont un poids inférieure à 50kg (qui est facteur de risque de saignement): 11% pour FH, 1,6% pour PTH, 3,2% pour PTG.

=> Risque d'ETV : La présence d'au moins un antécédent cardiovasculaire, coronarien ou cérébrovasculaire, ou d'un facteur de risque cardiovasculaire (tabagisme, diabète, hypertension artérielle) est relevée dans environ 68,5% des cas ; le plus souvent une hypertension artérielle (74,7% d'entre eux).

Notamment, la moitié des 594 patients (49,8%) avait au moins un antécédent thromboembolique veineux, personnel ou familial, ou un facteur de risque thromboembolique veineux (syndrome post-thrombotique, thrombophilie génétique ou acquise, cardiopathie, cancer, syndrome myéloprolifératif, déficit moteur du Membre inférieur, traitement médicamenteux ou « autre »), le plus fréquent étant un **antécédent personnel d'ETV (plus d'un tiers d'entre eux :37,5%)** et un **ATCD de cardiopathie pour 22% d'entre eux**.

Ce taux d'antécédent/facteur de risque thromboembolique veineux était significativement moins élevé dans le groupe FH (42,1%, p<0,005 versus environ 52% pour PTH et PTG; notamment pour les d'ATCD d'ETV personnel avec seulement 18,7% en cas de FH versus 38% pour PTH et 50% pour PTG

=> Risque hémorragique :

Sur les 594 patients, environ 3,7% avaient des antécédents ou des facteurs de risque hémorragique; 1,9% pour PTG, 4,1% pour PTH, 5,1% pour FH (mais diff NS)

=> La clairance de la créatinine (pré-opératoire) était renseignée pour 90% des patients. (clairance calculée selon la formule de Cockcroft¹) : **pour 22,5% des patients elle était inférieure à 50 ml/min (et parmi ces patients, un seul avait une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min)**. Ce pourcentage (Cl <50ml/mn) est significativement plus élevé dans le groupe FH (44,4% versus 10,2% dans le groupe PTG et 13,7% dans le groupe PTH, p<0,001).

Traitements concomitants préopératoires :

417 patients (70,2%) avaient au moins un traitement en cours (AVK, AINS/Cox2, HBPM, antiagrégants plaquettaires/aspirine, hormonothérapie ou « autre »). Ce taux était plus élevé en cas de FH (79,2% versus 67,9% pour PTH et 65,2% pour PTG (signif). Ce traitement était principalement un antiagrégant plaquettaire (aspirine, plavix.) dans un quart des cas, un anti-inflammatoire (AINS ou Cox2):14,6% des cas, un AVK: 6,7% des cas et une HBPM: 9,9% des cas.

Les HBPM sont plus souvent prescrites en cas de FH (20% vs 3% PTG et 6% PTH) et les AINS/cox2 dans le groupe PTH (21% vs 5,7% FH et 15,8% PTH)

Enfin, l'intervention chirurgicale a duré en moyenne près de 2 heures (1,71 +/- 0,80 heures)

¹ Formule de Cockcroft : (k x poids (kg) x (140 - âge)) / créatinine (µmol/l) avec k=1,24 pour les hommes et 1,04 pour les femmes

4.2 Résultats sur les critères d'évaluation :

1- Conditions d'utilisation : Tableau RECAPITULATIF

Conformité au Résumé des Caractéristiques du Produit.

RCP	Respect du RCP dans Aristote
1 ^e injection: ≥ 6 h après l'opération	85,9% des 594 patients => 14% de non respect Délai moyen : 8,7h (NS entre groupes)
Posologie: 2,5 mg/jour= 1 inj/j	99,8% des 594 patients: <i>un cas a eu 2 inj/j</i>
Durée de traitement par Arixtra® 2,5 mg : 5 à 9 jours (5 à 33 jours pour les fractures de hanche) ou jusqu'à déambulation du patient	Médiane: 10 jours, Moyenne: 16,4j (min-max :1- 79 soit+/-13,8j) ; 83,8% avec une durée < 35* jours 33% (170/519) avec une durée >=15j +++ Ce pourcentage de durée longue est retrouvé aussi bien dans la fracture de hanche (ce qui est attendu : (38%)) qu'en cas de PTH (32%) ou PTG (28%) (ce qui n'est pas conforme au RCP) <i>Information disponible pour 519 patients et ces résultats ne tiennent pas compte des 75 patients sans date de fin de traitement ARIXTRA déclarée.</i> NS entre groupes : Médiane FH: 12 j, Moy. (min-max): 18,4 (1-79) ; Médiane PTH: 10 j, Moy. (min-max): 16,2 (1-70) ; Médiane PTG: 8 j, Moy. (min-max): 14,9 (2-58) ; Médiane « autre » 9 j, Moy. (min-max): 16,4 (1-79) ; → Hors AMM (RCP) pour PTH et PTG sur les moyennes, même en excluant les 75 cas (sur les médianes : moins net : 10jours > 9jours) et sur le % de durée >=15j. → Avec les 75 cas (durée minimum moy ou med) : Hors AMM (RCP) pour PTH et PTG sur les moy surtout : Global : Moy=19,3j et Med=11j Groupes : Moy: FH :21j, PTH :19,2j, PTG :18,1j (Med : FH: 13j, PTH :10j, PTG : 9j) La répartition en classes selon la durée n'est pas présentée, notamment le % de durée >=15j
Indication: Prévention des ETV en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur	98% (Information disponible pour 99,5% des patients)

Contre indication: clairance < 20 ml/min 99,8% ≥ 20ml/min
(Information disponible pour 90% de la cohorte)

Précautions d'emploi

Age > 75 ans

Patients d'Aristote relevant d'une précaution d'emploi

47,5%

(Information disponible pour 100% de la cohorte)

Poids < 50 kg

4,9%

(Information disponible pour 100% de la cohorte)

Clairance de la créatinine entre 20 et 50 ml/min (RCP2006: 2,5 mg utilisable; RCP2007: réduire :1,5mg)

22,5%

(Information disponible pour 90% de la cohorte)

Plaquettes < 50 000/mm³

0%

(Information disponible pour 98,8% de la cohorte)

Traitement à risque hémorragique avant l'intervention (HBPM, AVK, AINS/cox2, antiagrégants)

38,6%

(Information disponible pour 100% de la cohorte)

A noter : 62,8% de prophylaxie non médicamenteuse associée (contention classique) (67-69% pour PTH-PTG ; 50% pour FH)

**Limite en rapport avec les recommandations ACCP 2008 ⁽²⁾*

→ Initiation postopératoire d'Arixtra® 2,5 mg

- Près de 80% (79,3%) des patients avaient eu la 1^{ère} injection d'Arixtra® 2,5 mg entre 6 et 8 heures après l'intervention

- **Le délai entre la fin de l'opération chirurgicale et la 1^{ère} injection d'Arixtra® 2,5 mg n'a pas été respecté pour 14,1% des patients** (86 patients).

- **Le délai moyen entre la fin de l'intervention et la 1^{ère} injection d'Arixtra était de 8,7 +/- 8,6 heures** et la *médiane de 7,5 heures*. Ce délai variait de façon non significative entre les groupes [de 7,6 heures dans le groupe PTG à 9,5 heures dans le groupe PTH et 8,9 heures dans le groupe FH (6,5 heures dans le groupe « autre»)].

- **Un seul patient (du groupe FH) a eu 2 injections par jour**, ce qui est contraire aux indications du RCP (1 injection par jour). Ce patient n'a pas eu de complication.

- *La prescription d'Arixtra® 2,5 mg a fait l'objet d'un protocole dans le service dans 68,7% des cas.* (qui pouvait comporter une HBPM).

- *Une prophylaxie non médicamenteuse (contention) était associée à Arixtra® 2,5 mg dans 62,8% des cas, et plus particulièrement dans les groupes PTH et PTG (67,1% et 69,5% respectivement versus 50% à 52%, p=0,002).*

² Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):381S-453S

→ Durée de prescription d'Arixtra® 2,5 mg

1 - Au final, aucune date de fin de traitement (même minimale) n'a pu être obtenue pour 12,6% des patients (N=75). Ces patients ont une consultation de suivi : ils sont sortis sous ARIXTRA 2,5mg mais le médecin n'a pas précisé la date de fin de traitement.

2 – Scenarios :

Scenario 1 : 249 patients sont sortis du service sous Arixtra® (41,% des 594 patients) : moins d'un tiers des 594 patients (174) qui sont sortis du service avec une prescription d'Arixtra® et les 75 patients (12,6%) dont la date de fin de traitement n'a pas pu être obtenue. Il n'y avait pas différence significative avec les autres groupes.

=> Parmi ces **249 patients [174+75]** considérés comme sortis du service sous Arixtra® : **209** (83,9%) ont arrêté le traitement pendant la phase de suivi après leur sortie sans relais (prévu par le protocole hospitalier) et 40 ont eu un relais avec une HBPM (36) ou un AVK (4).

RQ : les 75 patients ci-dessus font partie des 209 arrêts de traitement

=> Parmi les 174 patients (29,3% des 594) ayant eu une visite de suivi et ayant arrêté Arixtra® 2,5 mg après la sortie du service hospitalier, la durée moyenne de traitement par Arixtra était de **30,5 +/- 14,4 jours**. Cette durée était significativement moins longue dans le groupe « autre type d'intervention » (10 jours *versus* 29,7 à 31,9 jours, p=0,011).

Scenario 2 : 345 patients (58,1% des 594) ayant terminé leur traitement par Arixtra® 2,5 mg lors du séjour (161 avant la sortie, 184 lors de la sortie). La durée moyenne de traitement était de 9,3 +/- 5,4 jours. Concernant, l'existence d'un relais : 306 patients ont eu un relais avec un autre traitement antithrombotique (HBPM/HNF:282, AVK :24) au cours du séjour ou à la sortie du service et 39 patients ont arrêté Arixtra® sans autre relais.

3- Durée moyenne du traitement par Arixtra®

=> Pour les 519 patients ayant une date de fin de traitement (les 75 exclus), quelle que soit la période d'arrêt (hospitalisation ou suivi), **la durée moyenne de traitement de 16,4 +/- 13,8 jours**, sans différence significative entre les groupes. [FH : 18,4 j (médiane : 12j), PTH : 16,2j (médiane10j) , PTG :14,9j (médiane :8j)]

Pour les 594 patients, la durée moyenne des durées **minimale** de traitement par Arixtra® est de **19,3 jours** (minimale car estimation sur les 594 patients y compris les 75 patients sans date de fin de traitement), la durée moyenne des traitements relais de **41,5 jours** et la durée moyenne du traitement anti-thrombotique Arixtra® 2,5 mg + Relais de **43,6 jours**. Cette dernière variait de **40,3 jours dans le groupe FH à 45,7 jours dans le groupe PTH**.

Dans la majorité des cas, le traitement de relais était une HBPM : seulement 2 patients ont reçu une HNF durant toute la période de l'étude.

=> Sur les 519 patients (75 exclus) : la durée de traitement par Arixtra® 2,5 mg est inférieur à 35 jours (rappel :date de fin de traitement non renseignée pour 75 patients) : 5,2% : moins de 5 jours, 42,4% :entre 5 et 10 jours, 19,7% entre 10 et 15 jours, 16,6% entre 15 et 35 jours, 16,2% au delà de 35jours, soit **32,8% des patients avec plus de 15 jours** de traitement par ARIXTRA (Cette répartition sur les 594 patients n'est pas présentée).

Selon le groupe : la durée de traitement par Arixtra® de plus de 15 jours est de : **38% dans le groupe FH, 32% dans le groupe PTH, 28% dans le groupe PTG**

Durée de traitement par Arixtra®	FH	PTH	PTG	TOTAL (519)	0,008
< 5 jours	6,5% (10)	3,7% (8)	4,4% (6)	5,2% (27)	
[5-10[jours	32,0% (49)	44,0% (96)	52,6% (71)	42,4% (220)	
[10-15 jours[22,9% (35)	20,6% (45)	14,1% (19)	19,7% (102)	
[15-35 jours[17,6% (27)	15,1% (33)	17,0% (23)	16,6% (86)	
≥ 35 jours	20,9% (32)	16,5% (36)	11,9% (16)	16,2% (84)	

Elle était de plus de 35 jours est de : 20,9% dans le groupe FH, 16,5% dans le groupe PTH, 11,9% dans le groupe PTG et 0% dans le groupe « autre type d'intervention ».

→ Relais de traitements:

346 patients (58,2%) ont eu un relais par HBPM ou AVK après Arixtra.

A la fin de l'étude, 146 patients étaient encore sous traitement antithrombotique, soit 24,6% de la population totale (soit un AVK (13 patients), soit une HBPM (133 patients)).

Sur les 345 patients pour qui Arixtra® a été interrompu lors du séjour, environ 88% ont eu un relais par un autre anti-thrombotique avec une durée moyenne minimum de prescription d'une quarantaine de jours.

Sur les 174 patients (29,3%) pour qui Arixtra® 2,5 mg a été interrompu pendant la phase de suivi, 24,7% ont eu un relais par un autre anti-thrombotique a été prescrit. La durée de prescription était alors de 39,3 jours (ET=48,2).

→ **Co-prescriptions** : Peu de patients ont eu un traitement concomitant avec Arixtra : 6 (1%) ont eu une HBPM (en moy 11,8j) et 20 (3,4%) un AVK (en moy 4j) : sans variation significative selon les groupes

→ Registre des pharmaciens :

Toutes les commandes d'Arixtra® 2,5 mg relevées dans le registre des pharmaciens ont été passées entre le 1^{er} janvier 2006 et le 30 novembre 2006. 52 pharmacies hospitalières ont accepté de participer à l'étude. 38 pharmacies (73,1%) ont envoyé un registre comportant au total 906 commandes .

Arixtra® 2,5 mg a été utilisé pour les raisons suivantes :

- 87,6% (n=770) des commandes concernaient l'indication en chirurgie orthopédique.
- Les autres indications étaient notamment : la chirurgie digestive/gastrologie (indication en chirurgie abdominale certainement) dans 0,6% des cas (n=5), la cardiologie/pneumologie 1,4% (n=12), les Soins de Suite 5,8% (n=51)

Environ 13% des commandes ne concernaient pas la chirurgie orthopédique.

Si 2% semblent être dans le cadre des autres AMM d'Arixtra 2,5mg, dans les autres cas, la prescription pourrait être discutable (soins de suite, rhumatologie)

2 . DECES survenus pendant l'étude

16 patients sont décédés pendant toute la durée de l'étude soit 2,7% (IC95% : 1,6%-4,3%) des 594 patients inclus. 15 appartenaient au groupe FH, le 16^{ème} patient étant dans le groupe PTH. Douze Décès ont eu lieu entre J0 et J42. En moyenne, ils sont survenus environ 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]

Parmi les 12 décès (2,0% ; IC95% : 1,1%-3,5%), 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 (patiente décédée par hémorragie).

Les causes de ces 12 décès étaient : 1 syndrome de glissement, 1 arrêt cardio-respiratoire avec vomissements, 1 infarctus mésentérique, 1 choc hémorragique avec infarctus mésentérique, 1 rhabdomyolyse, 3 sepsis, 1 AVC ischémique, 1 œdème aigu du poumon et 2 causes cardiaques.

3. EVENEMENTS pendant toute l'étude : ETV, saignements, décès et autres complications:

Tableau résumant les évènements survenus pendant l'étude.

L'unité considérée est le patient.

Complications	Période J0-J10 (N=594)	Période totale moyenne: 50,8 jours (1-313) (N=594)
ETV	9 (1,5%)	14 (2,4%) (1,3-3,9)
ETV symptomatiques	4 (0,7%)	9 (1,5%)
asymptomatiques		5 (0,8%)
Saignements majeurs ou mineurs	40* (6,7%)	47* (7,9%)
Saignements majeurs	11 (1,9%)	13 (2,2%)
Saignements mineurs (cliniquement significatifs ou non)	30 (5,1%)	36 (6,1%)
Décès	4 (0,7%)	16 (2,7%)
Autres complications	18 (3,0%)	42 (7,1%)

**Le nombre de patients ayant eu un saignement majeur ou mineur n'est pas égal à la somme des patients ayant eu un saignement majeur et des patients ayant eu un saignement mineur car certains patients ont eu les 2 types de saignement*

Tableau résumant les évènements selon le groupe (période totale)

Complications	Groupe FH (N=178)	Groupe PTH (N=246)	Groupe PTG (N=155)	Groupe Autre (N=15)	Population totale (N=594)
ETV	4 (2,2%)	6 (2,4%)	4 (2,6%)	0	14 (2,4%)
ETV symptomatiques	2 (1,1%)	5 (2,0%)	2 (1,3%)	0	9 (1,5%)
Saignements majeurs ou mineurs	22* (12,4%)	23* (9,3%)	2* (1,3%)	0	47* (7,9%) (5,97-10,4)
Saignements majeurs	5 (2,8%)	8 (3,3%)	0	0	13 (2,2%)
Saignements mineurs (cliniquement significatifs ou non)	17 (9,6%)	17 (6,9%)	2 (1,3%)	0	36 (6,1%)
Décès	15 (8,4%)	1 (0,4%)	0	0	16 (2,7%)
Autres complications	21 (11,8%)	14 (5,7%)	5 (3,2%)	2 (13,3%)	42 (7,1%)

**Le nombre de patients ayant eu un saignement majeur ou mineur n'est pas égal à la somme des patients ayant eu un saignement majeur et des patients ayant eu un saignement mineur car certains patients ont eu les 2 types de saignement*

3. 1. Evénements thromboemboliques veineux (ETV)

Pendant toute la durée de l'étude, 2,4% des 594 patients inclus ont eu un ETV, soit 14 patients ont eu 14 ETV [dont 9 symptomatiques (soit 1,5% des 594 patients) et 5 asymptomatiques]. Il s'agissait de 3 cas d'embolie pulmonaire non fatale et de 11 cas de thrombose veineuse profonde distale. Il n'y avait pas de différence entre les groupes même si les ETV symptomatiques étaient un plus fréquente en cas de PTH (2% vs 1,5% au total). Les ETV sont survenus environ 14 jours après l'intervention et la 1ere injection d'Arixtra. Ce délai était nettement plus court en cas de PTG (4j vs 14j et 22 j pour PTH et FH) mais cette différence est non significative; 9 ETV sont survenus entre J0 et J10 (dont 4 symptomatiques : une TVP distale dans tous les cas).

=> Facteurs de risques d'ETV : Aucune différence significative pour l'âge, le poids, l'IMC, les antécédents d'ETV, la clairance de la créatinine, le lever du patient et la reprise de la marche n'était observée entre les patients ayant eu un ETV et les patients n'en n'ayant pas eu.

RQ : Le RR n'a pas pu être calculé pour la clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min et pour l'hormonothérapie car aucun patient avec ETV n'était dans ces cas.

=> Les fréquences d'ETV sont globalement comparables à celles rapportées dans les essais cliniques (recouvrement des intervalles de confiance à 95%).

3.2 Saignements majeurs et mineurs

Sur la période totale de l'étude, 47 patients ont eu 54 saignements (un patient du groupe FH et 6 patients du groupe PTH ont eu deux saignements), soit 7,9% de la population totale (IC95% : 5,9%-10,4%) . Aucun saignement n'est survenu dans le groupe « autre type d'intervention ». Le groupe PTG avait significativement moins de saignements (1,3% *versus* 9,3 à 12,4%, $p=0,001$). En moyenne, les saignements survenaient environ 7 jours après l'intervention chirurgicale et la première injection d'Arixtra® . Aucune différence significative n'était observée selon le groupe pour cette variable.

40 patients (6,7% ; IC95% : 4,9%-9,1%) ont eu un saignement entre J0 et J10, dont 22 dans le groupe PTH. En moyenne 3,4 jours après l'intervention chirurgicale et la 1^{ère} injection d'Arixtra® sans différence significative entre les groupes.

=> Ces fréquences de saignements (majeurs ou non) sont globalement comparables à celles rapportées dans les essais cliniques (recouvrement des intervalles de confiance).

=> Les facteurs de risque de saignement retrouvés dans l'étude Aristote sont conformes à ceux déjà identifiés dans le RCP, en particulier le poids < 50 kg, l'âge > 75 ans et la clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min (que ce soit : inf à 50 ml/min ou entre 20 et 30 ml/min ou entre 30 et 50 ml/min), ainsi qu'un IMC inférieur à 30 kg/m², présence d'au moins 2 facteurs pronostiques et prise de traitement à risque hémorragique avant l'intervention .

Concernant uniquement les saignements majeurs : 2,2% des 594 patients inclus (IC :1,2%-3,7%) ont eu un saignement majeur pendant la durée totale de l'étude soit : 13 patients qui ont eu 13 saignements majeurs (1 ayant conduit au décès, 3 survenus au niveau d'un organe vital et 9 ayant un indice de saignement ≥ 2). Onze sont survenus entre J0 et J10 (1,9%).

A noter: Si les patients ayant présenté un saignement avec indice de saignement ≥ 2 sont exclus, ce taux est de 0,3% à J10 et de 0,7% à J42.

Ces 13 patients étaient pour 8 d'entre eux dans le groupe PTH (3,3%) et 5 dans le groupe FH (2,8%). Aucun saignement majeur n'est survenu dans les groupes PTG et « autre type d'intervention ». En moyenne, les saignements survenaient 6 jours après l'intervention chirurgicale et la première injection d'Arixtra® 2,5 mg. Selon le groupe :8j pour FH et 4,5j pour PTH (différence NS); Ces Saignements ont conduit à l'arrêt du traitement dans 2 cas

=> Comparaison de ces 13 patients aux 581 autres patients sans saignement majeur a été réalisée: Ils étaient significativement plus âgés que les autres patients (78,6 ans *versus* 71,3 ans, $p=0,041$), avaient plus fréquemment un poids inférieur à 50 kg (23,1% (n=3) *versus* 4,5% (n=26), $p=0,022$) ou une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (18,2% (n=2) *versus* 2,7% (n=14)) ou comprise entre 30 et 50 ml/min (27,3% (n=3) *versus* 19,5% (n=102)). Plus de 60% de ces patients avaient au moins 2 facteurs de risque *versus* 35% parmi les autres patients L'analyse des RR montre que le risque d'avoir un saignement majeur serait environ **3 fois plus élevé** pour les patients de plus de 75 ans, **9,2 fois plus élevé** pour une clairance de la créatinine comprise entre 20 et 30 ml/min et **2,9 fois plus élevé** pour la présence d'au moins 2 facteurs de risque.

En revanche, aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne le délai entre l'intervention chirurgicale et la première injection d'Arixtra® 2,5 mg ainsi que pour la prise concomitante de traitements à risque hémorragique
On rappellera que les effectifs des saignements majeurs étaient faibles (13 patients), ce qui limite l'interprétation de ces résultats.

=> RQ : aucune mise en parallèle de la survenue de ces complications avec un éventuel mésusage autre n'est présentée. (voir aussi paragraphe 3.3 ci-dessous)

=> Ces fréquences de saignements majeurs sont globalement comparables à celles rapportées dans les essais cliniques (recouvrement des intervalles de confiance à 95%).

3. 3 Récapitulatif des complications en fonction de la clairance de la créatinine à l'inclusion (sur la période totale)

La clairance à l'inclusion a été déterminée pour 534 patients soit 90% de la population incluse. La fréquence des ETV est légèrement moindre en cas de clairance ≤ 50 ml/min : 1,7% vs 2,2%,. La fréquence des hémorragies est plus élevée en cas de clairance ≤ 50 ml/min : 13% vs 6% de même que celle des saignements majeurs : 4,1% vs 1,5%. La fréquence des décès est plus élevée en cas de Clairance ≤ 50 ml/min : 8,3% vs 1,2%

Tableau des Complications en fonction de la clairance de la créatinine à l'inclusion (période totale : moyenne: 50,8 jours (1-313))

Complications	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 symptomatiques	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

Discussion

→ Représentativité des centres inclus :

Il est rappelé que la sélection des 194 services de chirurgie orthopédique a été réalisée à partir de la liste exhaustive des établissements publics ou privés dotés d'une offre de soins en chirurgie orthopédique et acheteurs d'Arixtra® 2,5 mg en France métropolitaine (fichier de ventes d'Arixtra® à fin 2005).

Seuls 69 ont accepté de participer (35,6%) et 48 ont inclus au moins 1 patient (69,6% de ceux qui s'étaient déclarés participants)

La répartition géographique des 48 centres ayant inclus était significativement différente de celle des 146 centres n'ayant pas inclus ($p=0,003$). Les régions Méditerranée, Ouest et Sud-Ouest sont sous-représentées..

Le statut public-privé et la taille des centres ne différait pas ; de même que la spécialité des médecins participants et l'activité moyenne en termes d'interventions. L'analyse des bases PMSI publiques et privées de 2007 a été effectuée en complément montrent de petites différences mais les effectifs sont très importants.

→ Représentativité des patients : seuls 15 patients n'ont pas été inclus sur les 501 patients éligibles.

→ Les principaux résultats, sur les critères d'évaluation sont les suivants :

- L'utilisation d'Arixtra® 2,5 mg respecte le RCP de l'AMM en termes d'indications, de posologie et de contre-indications dans plus de 90% des cas. Notamment, seuls 2% des patients (12 patients) pour lesquels le type d'intervention « autre » a été renseigné et seuls 0,2% des patients ayant une insuffisance rénale sévère à l'initiation du traitement, sont traités hors AMM. Toutefois, il faut noter que d'après le registre des pharmacies, environ 13% des commandes ne concernaient pas la chirurgie orthopédique. Si 2% semblent entrer dans le cadre des autres indications AMM d'Arixtra 2,5mg, dans les autres cas, la prescription pourrait être discutable (soins de suite, rhumatologie, liste p 9)
Pour environ 14% des patients, le délai de 6 heures après l'intervention avant la mise sous Arixtra 2,5mg. n'a pas été respecté.

- Par contre, le RCP n'est pas respecté en termes de durée moyenne de traitement par Arixtra® 2,5 mg en cas de PTH et PTG. La durée moyenne est globalement de **16,4 jours** (voire 19,3 jours sur l'ensemble des 594 patients), sans différence significative entre les groupes. En cas de PTH et PTG elle est respectivement de 16,2j (médiane 10j) et 14,9j (médiane :9j) alors qu'elle est de 18,4j (médiane : 12j) en cas de FH.

Près de 33% des patients ont été traités par Arixtra® 2,5 mg pendant plus de 15 jours et 16,2% au delà de 35 jours. Ces fréquences élevées sont aussi retrouvées en cas de PTH (31,6% et 16,5%) et PTG (29% et 12%) ; ce qui correspond à un non respect du RCP.

Remarque : le laboratoire argumente les résultats sur la durée de traitement par Arixtra 2,5mg en insistant sur le respect de la durée de traitement préconisée par l'ACCP (inférieure à 35 jours) et par la SFAR..

- Il est noté que la durée moyenne des traitements relais est d'une quarantaine de jours

- Comme attendu, la population traitée en pratique courante présente des différences par rapport à celle des études cliniques. En particulier, 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 décès (2,7% dont un cas par hémorragie) survenus dans Aristote est comparable à celle observée dans les essais cliniques.

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

- Les fréquences d'ETV (2,4%) et d'ETV symptomatiques (1,5%), sans différence significative entre les groupes même si les ETV symptomatiques semblent plus fréquentes dans le groupe PTH (2%), sont globalement comparables à celles rapportées dans les essais cliniques (recouvrement des intervalles de confiance),
- Les fréquences des saignements majeurs, dont la définition retenue était identique à celle du programme de phase III, sont comparables à celles des essais cliniques avec un taux de 1,9% à J10 et 2,2% sur la période totale de l'étude. Si les patients ayant présenté un saignement avec indice de saignement ≥ 2 sont exclus alors ces fréquences sont de 0,3% à J10 et de 0,7% sur la période totale.
Les fréquences saignements globaux sont de 6,7% à J10 et 7,9% sur la période totale de l'étude (soit, pour les saignements mineurs 5,1% et 6,1%)
Les fréquences saignements, globaux et majeurs sont moindres dans le groupe PTG (1,3% et 0%) par rapport aux groupes PTH (9,3% et 3,3%) et FH (12,4% et 2,8%)

- L'analyse des variables pronostiques des complications observées montrent que :

. Aucune variable explicative des ETV n'a pu être identifiée, probablement en raison du faible nombre de cas observés (14 patients)

. Les facteurs de risque de saignement retrouvés dans l'étude Aristote sont conformes à ceux déjà identifiés dans le RCP, en particulier le poids < 50 kg, l'âge > 75 ans et la clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min (que ce soit : inf à 50 ml/min ou entre 20 et 30 ml/min ou entre 30 et 50 ml/min), ainsi que un IMC inférieur à 30 kg/m², présence d'au moins deux facteurs pronostiques et prise de traitements à risque hémorragique avant l'intervention .

. Par ailleurs, la clairance de la créatinine (pré-opératoire) étant renseignée pour 90% des patients, il convient de souligner que 22,5% des patients avaient une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min (un seul patient avait une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min). Ce pourcentage (Cl < 50 ml/min) est significativement plus élevé dans le groupe FH (44,4% versus 10,2% dans le groupe PTG et 13,7% dans le groupe PTH, p < 0,001).

La fréquence des ETV est légèrement moindre en cas de clairance ≤ 50 ml/min : 1,7% vs 2,2%,. La fréquence des hémorragies est plus élevée en cas de clairance ≤ 50 ml/min : 13% vs 6% de même que celle des saignements majeurs : 4,1% vs 1,5%. La fréquence des décès est plus élevée en cas de clairance ≤ 50 ml/min : 8,3% vs 1,2%. *(résultats à interpréter avec prudence car les événements sont assez rares)*

- Enfin, il aurait été souhaitable, bien que cela ne constituait pas un objectif spécifique pré-défini, de disposer 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).

→ En conclusion :

Les résultats montrent globalement un respect des conditions d'utilisation de l'AMM d'Arixtra 2,5mg en termes d'indications, 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 thromboemboliques et hémorragiques corroborent ceux retrouvés dans les essais cliniques.