

ANNEXE

AVIS DU GROUPE INTERET DE SANTE PUBLIQUE ET ETUDES
POST-INSCRIPTION
SUR LES RESULTATS FINAUX (avril 2009)
DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION ARIXTRA®
(Etude ARIANE-surveillance plaquettaire)

PROTCOLE : Etude ARIANE:
VERSION : Rapport final (avril 2009) ;
SPECIALITE : Arixtra® 2,5mg (rappel : injections en SC)
LABORATOIRE : GSK (et centre logistique : CERI médical)
DATE AVIS : 22/10/2009

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

Il s'agit d'une demande complémentaire du CEPS en juillet 2006 pour l'indication en thromboprophylaxie médicale, « prévention des événements thromboemboliques veineux chez le patient jugé à haut risque d'évènements thromboemboliques alité pour une affection médicale telle qu'une insuffisance cardiaque et/ou des troubles respiratoires et/ou une maladie infectieuse ou inflammatoire aigue. Il s'agit d'une étude d'évaluation du niveau de prescription de surveillance plaquettaire pour ARIXTRA® 2,5 mg. Elle visait donc avant tout à évaluer le niveau de prescription de la surveillance plaquettaire.

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 ARIANE observationnelle transversale ayant pour objectif: de décrire parallèlement les conditions d'utilisation, en situation réelle, d'Arixtra® 2,5 mg (fondaparinux sodique) et des HBPM (Héparines de Bas Poids Moléculaire), en thromboprophylaxie veineuse en médecine de ville.

Les conditions d'utilisation étaient définies par :

- Le profil des patients
- Les indications de la thromboprophylaxie veineuse
- La description des facteurs de risque
- La surveillance biologique (le critère principal d'intérêt de l'étude demeurant la surveillance plaquettaire*)

La comparaison des conditions réelles d'utilisation d'Arixtra® 2,5 mg et des HBPM est un objectif secondaire.

* Il est important de rappeler que l'objectif initial de l'étude Ariane était de répondre à la demande du CEPS à savoir l'évaluation du niveau de prescription de surveillance plaquettaire en situation réelle avec la spécialité Arixtra® 2,5 mg. Cependant, après soumission du protocole au CCTIRS, ce dernier a considéré que les médecins participants pourraient être influencés dans leur pratique quotidienne par l'énoncé de l'objectif et pour minimiser ce biais potentiel, l'objectif a été modifié afin de ne pas être en lien direct avec la surveillance plaquettaire mais avec les conditions d'utilisation d'Arixtra®2,5mg et des HBPM.

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle transversale avec une stratification a priori en deux groupes des prescriptions d'Arixtra® 2,5 mg *versus* HBPM pour une thromboprophylaxie. Elle s'est déroulée en France en médecine de ville et a porté sur 910 patients (837 analysables) inclus du 23 février au 09 août 2008, par 470 médecins: 462 dans le groupe Arixtra dont 450 analysables et 448 dans le groupe HBPM dont 387 analysables.

En parallèle a été constitué un registre de tous les patients éligibles (dans la limite de 10 patients) recevant Arixtra® 2,5 mg ou une HBPM en thromboprophylaxie afin de s'assurer de la représentativité des patients inclus (2 premiers patients éligibles par médecin) . Ce registre a recensé 2690 patients (dont 996 sous Arixtra 2,5mg et 1652 sous HBPM)

Les critères d'inclusion sont les patients âgés d'au moins 18 ans, pour lesquels un traitement en ambulatoire par Arixtra® 2,5 mg ou une HBPM était prescrit en instauration ou en relais par le médecin participant dans le cadre d'une thromboprophylaxie veineuse. Les critères de non-inclusion sont les patients recevant Arixtra® 5,7,5 ou 10 mg, ceux recevant une HBPM à doses curatives, les participants à un essai thérapeutique et les cas de refus de participation. Concernant le critère principal d'intérêt (niveau de prescription de surveillance plaquettaire) :

- Pour le groupe Arixtra : Une prescription de surveillance plaquettaire était considérée comme non appropriée si elle était réalisée dans le cadre du suivi de la thromboprophylaxie. Et appropriée si elle était réalisée dans le cadre du bilan initial ou du suivi d'une co-morbidité associée.
- Une standardisation sur le groupe d'indications de ce taux de prescription de numération plaquettaire car les 910 patients inclus n'étaient pas totalement représentatifs des patients du registre en termes d'indications.

3. Principaux résultats de l'étude

3.1 Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des 837 patients inclus et analysables sont présentées dans le tableau ci dessous. Elles ne variaient pas significativement entre les deux groupes :

| Caractéristiques des patients inclus | Groupe Arixtra® 2,5 mg (n=450) | Groupe HBPM (n=387) | Population totale (n=837) | p |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|------------------------------|-------|
| Sexe - % (n) | | | | |
| Femmes | 57,6 (256) | 53,0 (205) | 55,4 (464) | 0,186 |
| Hommes | 42,4 (191) | 47,0 (182) | 44,6 (373) | |
| Âge (années) | | | | |
| Moyenne | 61,5 | 61,7 | 61,6 | 0,768 |
| Médiane | 64 | 64 | 64 | |
| Minimum – Maximum | 19 – 103 | 18 – 98 | 18 – 103 | |
| Poids (kg) | | | | |
| Moyenne | 73,7 | 73,8 | 73,7 | 0,960 |
| Médiane | 72 | 72 | 72 | |
| Minimum – Maximum | 40 – 128 | 38 – 157 | 38 – 157 | |
| IMC (kg/m²) | | | | |
| Données non renseignées | 3 | 2 | 5 | 0,833 |
| Moyenne | 26,3 | 26,2 | 26,2 | |
| Médiane | 25,6 | 25,4 | 25,5 | |
| Minimum – Maximum | 16,2 – 45,8 | 14,4 – 45,9 | 14,4 - 45,9 | |
| Clairance de la créatinine*% (n) | | | | |
| Données non renseignées | 337 | 281 | 618 | 0,505 |
| < 20 ml/min | 0,0 (0) | 0,9 (1) | 0,5 (1) | |
| [20-30] ml/min | 2,7 (3) | 2,8 (3) | 2,7 (6) | |
| [31-50] ml/min | 9,7 (11) | 14,2 (15) | 11,9 (26) | |
| [51-80] ml/min | 44,3 (50) | 48,1 (51) | 46,1 (101) | |
| ≥ 80 ml/min | 43,4 (49) | 34,0 (36) | 38,8 (85) | |
| Antécédents d'événements thromboemboliques % (n) | | | | |
| Données non renseignées | 1 | 2 | 3 | 0,780 |
| Présence d'antécédents | 16,9 (76) | 16,1 (62) | 16,6 (138) | |
| Antécédents de traitements antithrombotiques % (n) | | | | |
| Données non renseignées | 1 | 1 | 2 | 0,752 |
| Antécédents de traitements | 25,6 (115) | 26,7 (103) | 26,1 (218) | |

Les principales pathologies retrouvées sont notamment : une infection sévère (20,1 %, 168 sujets), une insuffisance cardiaque (17,1%), une lombalgie ou lombosciatique aiguë (12,5%), un cancer évolutif (10,6 %) ou un IDM (0,5%). Une catégorie « autres pathologies à risque thrombotique majeur » (27,1%, 227 patients); il s'agissait d'une thromboprophylaxie post-chirurgicale (orthopédique ou autre) dans environ la moitié des cas (110 patients). Les autres cas correspondaient à des troubles médicaux ou chirurgicaux variés. Cette répartition ne diffère pas statistiquement entre les deux groupes +++

Environ 3/4 des patients de chacun des 2 groupes ont reçu le traitement pour une indication entrant dans le cadre du RCP.

Le traitement thromboprophylactique était donné en instaurant pour 92,8 % (777) des patients et ce quel que soit le type de traitement prescrit ($p = 0,228$). Il était donné **en relais** 8,2 % (37) des patients sous Arixtra® 2,5mg et 5,9 % (23) des patients sous HBPM.

3.2 Résultats sur les principaux critères d'évaluation :

3.2.1 Critère principal d'intérêt : le niveau de surveillance plaquettaire

Une numération plaquettaire a été prescrite chez **37,6 %** [33,1 % - 42,1 %] des patients traités par Arixtra® 2,5mg ($n = 168 / 447^*$) et **96,1 %** [94,2 % - 98,0 %] des patients traités par une HBPM ($n = 370 / 385^*$). Ces fréquences étaient après standardisation (sur le groupe d'indication) respectivement de 37,7 % [33,2 % ; 42,2 %] et 96,5 % [94,6 % ; 98,3 %]

(Il s'agissait d'une NP seule ou une NFS)

D'après la méthodologie choisie, le taux de surveillance plaquettaire réalisée de façon non appropriée dans le groupe Arixtra® 2,5 mg est d'environ 15,0 %.

3.2.2 Posologie du traitement

Elle respecte le RCP : Dans le groupe Arixtra® 2,5 mg, tous les patients ont eu une injection par jour alors que dans le groupe HBPM seuls trois patients ont reçu deux injections par jour.

3.2.3 Durée de traitement

La durée moyenne de traitement des patients inclus dans le groupe Arixtra® 2,5 mg est de 15 jours. Elle était plus longue dans le groupe HBPM (17 jours, différence significative $p=0,009$). Les durées médianes de traitement étaient respectivement de 10 et 14 jours.

Environ 51 % (431) des patients avaient une durée de traitement comprise entre 7 et 14 jours : 54 % (243) des patients du groupe Arixtra® 2,5mg et 48,6 % (188) des patients du groupe HBPM ($p = 0,015$).

Environ 41% des patients avaient une durée 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 Arixtra (34,2% et 3,6%) et de 45,2% dans le groupe HBPM (39% et 6,2%).

Les pathologies pour lesquelles la durée moyenne de prescription était supérieure à 14 jours quel que soit le groupe sont : la « post-chirurgie » (18,9 jours pour Arixtra) et le cancer évolutif (21,1 jours pour Arixtra) [pour le groupe HBPM ces durées étaient : 24,9j et 16,9j]

Rq :

- les situations cliniques de « post-chirurgie » sont en chirurgie orthopédique ou de chirurgie générale sans plus de précision.
- les durées moyennes de traitement dans le registre sont assez proches

4 Conclusion : Une numération plaquettaire n'a été prescrite que chez 37,6 % sous Arixtra vs 96,1 % en cas d'HBPM. Le taux de surveillance plaquettaire réalisée de façon non appropriée dans le groupe Arixtra® 2,5 mg est d'environ 15,0 %.

Il est rappelé que pour l'analyse des conditions réelles d'utilisation d'Arixtra® 2,5 mg en thromboprophylaxie en médecine générale ambulatoire, l'étude ARCHIMED en cours de réalisation sera plus informative que l'étude ARIANE.