



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 novembre 2011

ARGANOVA 100 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 2,5 ml (CIP 416 968-7)

Boîte de 6 flacons de 2,5 ml (CIP 416 969-3)

Laboratoire LFB BIOMEDICAMENTS

Argatroban monohydrate

Code ATC : B01AE03

Médicament à prescription hospitalière

Date de l'AMM : 21 juin 2011

(AMM européenne par reconnaissance mutuelle ; pays rapporteur : Suède)

Motif de la demande : inscription Collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Argatroban monohydrate

1.2. Originalité

L'argatroban est un dérivé synthétique de la L-arginine. C'est un inhibiteur direct et réversible de la thrombine. L'argatroban exerce son effet anticoagulant indépendamment de l'antithrombine ; il n'interagit pas avec les anticorps induits par l'héparine.

1.3. Indication

« ARGANOVA est indiqué dans l'anticoagulation chez les adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II, nécessitant un traitement anti-thrombotique par voie parentérale. Le diagnostic doit être confirmé par un test d'activation plaquettaire induite par l'héparine ou un test équivalent. Cependant, cette confirmation ne doit pas retarder le début du traitement. »

1.4. Posologie

« Le traitement par ARGANOVA doit être débuté sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience des troubles de la coagulation. La dose initiale recommandée dans la TIH de type II chez des adultes sans insuffisance hépatique est de 2 microgrammes/kg/min, administrée en perfusion continue après avoir arrêté l'héparinothérapie et déterminer le temps de céphaline avec activateur (TCA) initial.

- Suivi : il se fait généralement par la surveillance du temps de céphaline avec activateur (TCA). Les tests évaluant l'effet anticoagulant (tel que le TCA) atteignent généralement l'état d'équilibre entre 1 et 3 heures suivant l'initiation du traitement par ARGANOVA. L'intervalle ciblé pour l'état d'équilibre du TCA doit être de 1,5 à 3 fois la valeur initiale, sans dépasser les 100 secondes. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose afin d'obtenir le TCA cible (voir Adaptation des doses). Le TCA devra être vérifié deux heures après le début de la perfusion afin de confirmer qu'il est dans l'intervalle thérapeutique souhaité. Ensuite, il convient de contrôler le TCA au moins une fois par jour.
- Adaptation des doses : la dose peut être ajustée selon l'évolution clinique jusqu'à atteindre l'état d'équilibre du TCA dans l'intervalle thérapeutique souhaité (1,5 à 3 fois la valeur initiale sans dépasser les 100 secondes). En cas de TCA élevé (plus de 3 fois la valeur initiale ou 100 secondes), la perfusion doit être arrêtée jusqu'à ce que le TCA soit de nouveau compris dans l'intervalle souhaité de 1,5 à 3 fois la valeur initiale (généralement dans les 2 heures suivant l'arrêt de la perfusion). La perfusion sera ensuite réinstaurée avec un débit diminué de moitié par rapport au débit initial. Le TCA devra être de nouveau vérifié au bout de 2 heures. La dose maximale recommandée est de 10 microgrammes/kg/min. La durée maximale de traitement recommandée est de 14 jours, bien qu'il existe une expérience clinique limitée pour une administration sur de plus longues périodes. »

Populations/situations particulières

- Sujets âgés : pas d'ajustement de la dose initiale standard recommandée chez l'adulte.
- Insuffisance rénale : « La dose initiale standard recommandée chez l'adulte s'applique également aux patients atteints d'une insuffisance rénale. Il existe peu de données sur l'utilisation d'ARGANOVA en hémodialyse. Sur la base des données disponibles, le traitement pourra être débuté par un bolus initial (250 microgrammes/kg) suivi d'une perfusion continue de 2 microgrammes/kg/min. La perfusion sera arrêtée 1 heure avant

la fin de la procédure. L'intervalle cible du temps de coagulation activé (ACT) est de 170 à 230 secondes (mesuré à l'aide d'un appareil de type Haemotec).

Chez les patients déjà traités par ARGANOVA, l'administration initiale en bolus n'est pas nécessaire. La clairance d'ARGANOVA par les membranes à haut flux utilisées en hémodialyse et en hémofiltration veino-veineuse continue s'est avérée être non cliniquement significative.

- Insuffisance hépatique : « Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh B), une dose initiale de 0,5 microgramme/kg/min est recommandée. Le TCA doit faire l'objet d'une surveillance étroite et la dose doit être ajustée selon l'évolution clinique. ARGANOVA est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.
- Population pédiatrique : il existe peu de données publiées disponibles. Les données disponibles sont issues d'une étude clinique prospective réalisée chez 18 enfants (des enfants âgés de 0 à 16 ans, nouveau-nés inclus). Ni la dose efficace et bien tolérée d'ARGANOVA, ni l'intervalle cible du temps de céphaline avec activateur (TCA) ou du temps de coagulation activé (ACT) n'ont été clairement établis dans cette population de patients.
- Patients atteints d'une TIH de type II après une intervention cardiaque et les patients en état critique : il existe peu de données disponibles concernant l'utilisation d'ARGANOVA chez les patients ayant une TIH de type II suite à une intervention cardiaque et chez les patients en état critique (patients en unité de soins intensifs avec défaillance (multi)viscérale). Sur la base des données disponibles, le traitement pourra être initié à un débit de 0,5 microgramme/kg/min (maximum de 10 microgrammes/kg/min) et ajusté de façon à atteindre un TCA cible de 1,5 à 3 fois la valeur de base (sans dépasser les 100 secondes).

Pour les patients en état critique / patients en unité de soins intensifs avec défaillance (multi) viscérale (évalué selon les scores SOFA, APACHE-II ou comparables), une dose d'entretien réduite est recommandée. L'état clinique du patient et en particulier les modifications aiguës de la fonction hépatique, doivent être pris en considération et le débit de perfusion doit être soigneusement ajusté afin de maintenir le TCA dans l'intervalle souhaité.

Il est recommandé d'augmenter la fréquence de surveillance afin de s'assurer que la valeur de TCA cible soit atteinte et maintenue.

- Patients atteints d'une TIH de type II bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée (PCI) : il existe peu de données disponibles concernant l'utilisation d'ARGANOVA chez des patients atteints de TIH de type II et bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée de façon concomitante. Sur la base des données disponibles, le traitement pourra être débuté par un bolus de 350 microgrammes/kg sur 3 à 5 minutes, suivi d'une perfusion de 25 microgrammes/kg/min. Le temps de coagulation activé (ACT) sera vérifié 5 à 10 minutes après la fin du bolus. La procédure peut être poursuivie si le temps de coagulation activé (ACT) est supérieur à 300 s. Si le temps de coagulation activé (ACT) est inférieur à 300 s, un bolus supplémentaire de 150 microgrammes/kg devra être administré. Le débit de perfusion pourra alors être augmenté à 30 microgrammes/kg/min et le temps de coagulation activé (ACT) sera contrôlé 5 à 10 minutes plus tard. Si le temps de coagulation activé (ACT) est supérieur à 450 s, le débit de perfusion sera diminué à 15 microgrammes/kg/min et le temps de coagulation activé (ACT) contrôlé 5 à 10 min plus tard. Une fois que le temps de coagulation activé (ACT) se situe entre 300 et 450 secondes, la perfusion sera poursuivie pendant toute la durée de la procédure. Les mesures du temps de coagulation activé (ACT) ont été enregistrées en utilisant les deux appareils suivants : Haemotec et Haemochrom. L'efficacité et la tolérance d'ARGANOVA en association avec des inhibiteurs de la GPIIb/IIIa n'ont pas été établies.

Il n'existe pas de données disponibles concernant la posologie spécifique à utiliser chez les patients insuffisants hépatiques au cours d'une PCI. Par conséquent, l'utilisation d'ARGANOVA pour le traitement de patients insuffisants hépatiques nécessitant une PCI n'est pas recommandée.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement ATC (2010)

B	Sang et organes hématopoïétiques
B01A	Antithrombotiques
B01AE	Inhibiteurs directs de la thrombine
B01AE03	Argatroban

2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autre inhibiteur direct de la thrombine :

- lépirudine¹ : REFLUDAN 50 mg, lyophilisat pour solution injectable.

Il a pour indication : « Inhibition de la coagulation chez des patients adultes atteints d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II et de maladie thromboembolique nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale. »

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

Inhibiteur du facteur IIA et XA :

- danaparoïde sodique : ORGARAN 750UI anti-Xa/0,6ml, solution injectable.

Il a pour indication notamment :

« - Traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques chez les patients atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë sans complications thromboemboliques ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement préventif antithrombotique par voie parentérale.

- Traitement curatif des manifestations thromboemboliques chez les patients atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale. »

Ce médicament est inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % dans ces deux indications.

¹ La lépirudine est une hirudine recombinante dérivée de cellules de levure. C'est un inhibiteur direct et spécifique de la thrombine.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'argatroban a obtenu une première AMM en 1990 au Japon dans le traitement de l'occlusion artérielle chronique. Puis, à partir de 2000, l'argatroban a été commercialisé aux Etats-Unis et au Canada pour l'anticoagulation des patients atteints de thrombopénie induite par l'héparine de type II (TIH)². En Europe, il a obtenu une AMM dans la TIH en Suède en octobre 2004, puis, par procédure de reconnaissance mutuelle, successivement en Allemagne, aux Pays-Bas, en Autriche, en Italie, en Norvège, au Danemark et en Islande. Depuis 2010, cette spécialité a l'AMM en France et en Espagne.

En France, l'argatroban est disponible depuis 2009 grâce à des ATU nominatives sous le nom de marque ARGATRA et sous la responsabilité de MITSUBISHI PHARMA EUROPE. Les premières ATU datent de juillet 2008 : dans le contexte d'une rupture de stock d'ORGARAN, 35 patients ont été traités par argatroban pour une TIH sachant qu'ils ne pouvaient pas recevoir également REFLUDAN. Puis 19 patients ont bénéficié de cette procédure également en mars 2009 pour les mêmes raisons. Depuis, 15 patients ayant une TIH ont été traités par argatroban en 2010 et 7 en 2011 : il s'agissait de patients ne pouvant recevoir ni ORGARAN ni REFLUDAN.

L'évaluation de l'efficacité clinique de l'argatroban (ARGANOVA) repose sur les résultats de deux études cliniques comparatives versus un groupe contrôle historique (les études ARG-911 et 915).

3.1. Données d'efficacité

3.1.1. Etude ARG-911³

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'argatroban dans la prévention des thromboses chez des patients atteints de TIH et dans le traitement des thromboses chez des patients atteints de thrombopénie induite par l'héparine de type II compliquée d'une thrombose (TIHT).

Méthodologie :

Etude prospective, non randomisée, ouverte multicentrique avec un groupe contrôle historique (rétrospectif) de patients également atteints de TIH. L'étude a comporté un bras TIH et un bras TIHT.

Les patients du groupe contrôle présentaient une thrombopénie et répondaient aux mêmes critères d'inclusion et de non-inclusion que les patients traités. Ces patients avaient été vus dans les centres investigateurs dans les 4 ans précédant le début de l'étude. Ils ont été identifiés secondairement au moyen d'une revue des dossiers des patients. Ils ont été traités selon les standards thérapeutiques en vigueur : arrêt de l'héparine associé ou non à un traitement anticoagulant par voie orale. Un centre devait inclure au maximum 3 patients contrôles, dans l'ordre chronologique de leur identification, par patient inclus de façon prospective : 193 patients ont été éligibles pour constituer le groupe contrôle (147 dans le bras TIH et 46 dans le groupe TIHT).

Les patients ont été suivis à partir de J0, jusqu'à la fin du traitement et pendant les 30 jours suivant l'arrêt du traitement. Les sujets contrôles ont été suivis 37 jours après J0.

² Le terme de thrombopénie induite par l'héparine est retenu pour qualifier la thrombopénie de type II qu'elle survienne sous héparine non fractionnée ou HBPM. La thrombopénie de type II, potentiellement grave, est d'origine immune et en général d'apparition tardive. La thrombopénie de type I, bénigne, d'origine non immune et d'apparition précoce sans complications thrombotiques régressent malgré la poursuite du traitement par l'héparine.

³ Lewis B.E. et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001;103 (14):1838-43.

Critères d'inclusion :

- Age de 18 à 80 ans inclus ;
- Thrombopénie induite par l'héparine documentée, définie par une numération plaquettaire $<100 \times 10^9/L$ ou une réduction de 50 % de la numération plaquettaire sous héparine et sans aucune autre cause possible ;
- Antécédent de TIH documenté par la présence d'anticorps et nécessitant une anticoagulation.

Parmi les critères de non-inclusion :

- TCA > 2 fois le témoin à J0 inexpliqué ;
- Trouble de la coagulation documenté ou diathèse hémorragique non liés à la TIHT ;
- Ponction lombaire dans les 7 jours précédant l'inclusion ;
- Antécédent d'anévrisme, d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique ou d'AVC thrombotique récent (dans les 6 mois) non lié à la TIHT ;
- Temps de Quick supérieur à 16 secondes en l'absence de warfarine ;
- Episode hémorragique clinique de localisation connue (comme une hémorragie gastro-intestinale, une hématurie, un AVC hémorragique, un hématome rétropéritonéal, une rétinopathie diabétique, un épanchement péricardique hémorragique, un épanchement pleural hémorragique) ;
- Utilisation concomitante de cimétidine.

Critères d'exclusion :

- Interruption de la perfusion d'argatroban pour une durée supérieure à 24 heures consécutives ;
- Maladie intercurrente affectant l'évaluation de l'état clinique, selon l'investigateur ;
- Non-compliance.

Posologie de l'argatroban :

Après l'arrêt de l'héparine, les patients ont reçu de l'argatroban à la posologie de $2 \mu\text{g/kg/minute}$ de façon à maintenir un TCA compris entre 1,5 et 3 fois celui du témoin (sans dépasser 100 secondes). L'administration a été poursuivie jusqu'à disparition de l'indication initiale de traitement anticoagulant ou jusqu'à ce qu'une anticoagulation adaptée ait été obtenue par d'autres anticoagulants et dans les autres cas pendant 14 jours.

Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal associait la survenue, recueillie jusqu'à J37, d'au moins l'un des événements suivants : décès toute cause, amputation ou nouvelle thrombose.

La survenue du critère de jugement principal sans traitement a été estimée entre 30 à 50 % pour les patients atteints de TIH et de TIHT. Afin de montrer une différence d'efficacité de 20 % avec un risque α de 1 % et un risque β de 10 %, il a été estimé qu'il fallait 150 patients par bras de traitement et au moins 60 sujets contrôle atteints de TIH et 50 sujets contrôle atteints de TIHT.

Critères secondaires (jusqu'à J37) :

- chaque composant du critère principal pris séparément (décès toutes causes, amputations, nouvelles thromboses) ;
- la correction de la thrombopénie ;
- une anticoagulation efficace (c'est-à-dire un TCA $> 1,5$ fois la valeur de J0).

Résultats

Caractéristiques de la population évaluée : les deux groupes ont différé pour l'âge, les patients étant moins âgés dans le groupe argatroban. Dans le groupe TIH, une différence entre le groupe contrôle et le groupe traité par argatroban pour le sexe et pour le nombre de sujets ayant une recherche d'anticorps positive a été relevé (cf. tableau 1).

Après l'arrêt de l'héparine, 304 patients atteints de TIH ont reçu de l'argatroban (n = 160 dans le bras TIH et n = 144 dans le bras TIHT). Ces 304 patients ont été comparés aux 193 patients du groupe témoin historique (n = 147 dans le bras TIH et n = 46 dans le bras TIHT).

Tableau 1 - Caractéristiques démographiques et à l'inclusion

	Bras TIH		Bras TIHT	
	Argatroban n = 160	Contrôle n = 147	Argatroban n = 144	Contrôle n = 46
Age, ans (moyenne ± écart-type)	61,3 ± 13,5*	66,1 ± 12,3	61,5 ± 12,7*	65,7 ± 10,9
Sexe, nombre (%)				
Homme	68 (43)*	83 (56)	72 (50)	28 (61)
Femme	92 (57)*	64 (44)	72 (50)	18 (39)
Poids, kg (moyenne ± écart-type)	78,9 ± 18,6	80,0 ± 22,8	83,0 ± 20,5	83,8 ± 24,7
Test positif, † nombre (%)	80 (50)*	119 (81)	94 (65)	30 (65)
Numération plaquettaire, x 10 ⁹ /L				
Médiane	82	111	66	94
Intervalle interquartile	51 – 145	79 – 159	36 – 112	57 – 225
Pathologie vasculaire	160 (100)	126 (86)	142 (99)	43 (94)

* $p \leq 0.05$ vs groupe contrôle.

† Test d'agrégation plaquettaire ou test de libération de la sérotonine marquée positifs. Les résultats pour les autres patients étaient négatifs ou non déterminés.

Dans le bras TIH, 31 des 160 patients (19,4 %) du groupe argatroban et 8 des 147 patients (5,4 %) du groupe contrôle avaient un antécédent de TIH prouvée (avec recherche d'anticorps positive) sans thrombopénie à l'inclusion et nécessitaient une anticoagulation : ils n'étaient donc pas à la phase aiguë d'une TIH.

La posologie moyenne de l'argatroban a été de $2,0 \pm 0,1$ µg/kg/min dans le groupe TIH et de $1,9 \pm 0,1$ µg/kg/min dans le groupe TIHT. La durée moyenne de traitement a été de $5,3 \pm 0,3$ jours dans le groupe TIH et de $5,9 \pm 0,2$ jours dans le groupe TIHT.

Parmi les 304 patients traités par argatroban :

- 252 (83 %) ont poursuivi le traitement pendant toute la période prévue ;
- 30 (10 %) ont arrêté le traitement prématurément : 6 à cause d'une intervention chirurgicale, 3 à la demande du patient, 21 pour d'autres raisons comme une augmentation du TCA, une hémoculture positive, une décision d'arrêt thérapeutique.

Les résultats d'efficacité ont été obtenus sur la population en intention de traiter. La comparaison entre le groupe traité par argatroban et le groupe contrôle historique sur le critère principal de jugement a été réalisée par l'analyse des données catégorielles et l'analyse du délai de survenue de l'événement.

Critère principal de jugement :

Dans le bras TIH, une réduction a été observée sur l'incidence du critère principal de jugement chez le groupe traité par argatroban par rapport au groupe témoin : 25,6 % des patients traités par argatroban ont développé l'un des événements du critère principal de jugement (décès, amputations, nouvelles thromboses) versus 38,8 % des patients du groupe témoin ($p = 0,014$).

Sur la base du risque relatif estimé (1,84 ; IC 95 % [1,13 – 2,99]), il existe pour le groupe témoin un risque supplémentaire de 84 % de survenue d'un décès, une amputation ou une nouvelle thrombose par rapport au groupe traité par argatroban.

Dans le bras TIHT, il n'y a pas de différence sur l'incidence du critère principal entre le groupe traité par argatroban et le groupe témoin (43,8 % versus 56,5 %, p=0,131).

L'analyse du délai de survenue d'un des trois événements du critère principal de jugement est en faveur des patients du groupe traité par argatroban dans le bras TIH (HR = 1,725, IC 95 % [1,154 - 2,579] p = 0,0067) et dans le bras TIHT (HR = 1,710, IC 95 % [1,082 - 2,702] p = 0,0181).

Critères secondaires de jugement :

Une diminution du nombre de patients ayant de nouvelles thromboses a été observé dans le groupe traité par argatroban par rapport au groupe témoin (8,1 % versus 22,4 % p < 0,001 dans le bras TIH et 19,4 % versus 34,8 % p=0,044 dans le bras TIHT). Il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes sur la survenue d'un décès et sur la survenue d'une amputation (Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats d'efficacité sur les critères de jugement, principal et secondaires

Critères	Bras TIH			Bras TIHT		
	Argatroban (n = 160)	Contrôle (n = 147)	p	Argatroban (n = 144)	Contrôle (n = 46)	p
Critère principal de jugement*	41 (25,6)	57 (38,8)	0,014	63 (43,8)	26 (56,5)	0,131
	odds ratio = 1,84 (IC95 % [1,13 – 2,99])			odds ratio = 1,67 (IC95 % [0,86 - 3,26])		
Critères, par sévérité†						
Décès toutes causes	27 (16,9)	32 (21,8)	0,311	26 (18,1)	13 (28,3)	0,146
Amputation (toutes causes)	3 (1,9)	3 (2,0)	1,000	16 (11,1)	4 (8,7)	0,787
Nouvelles thromboses	11 (6,9)	22 (15,0)	0,027	21 (14,6)	9 (19,6)	0,486
Toute nouvelle thrombose‡	13 (8,1)	33 (22,4)	< 0,001	28 (19,4)	16 (34,8)	0,044

Les valeurs sont en nombre (%).

* Décès (toutes causes) ou amputation (toutes causes), ou nouvelle thrombose durant la durée de l'étude (37 jours).

† Classement de sévérité : décès (toutes causes) > amputation (toutes causes) > nouvelle thrombose; les patients avec plusieurs événements n'étaient comptés qu'une fois.

‡ Concerne toute nouvelle thrombose sans notion de classement par sévérité. Les patients n'étaient comptés qu'une fois.

La thrombopénie a été corrigée pour 69 % à 81 % des patients traités par argatroban et pour 41 % à 50 % des sujets témoins. A J3, la thrombopénie a été corrigée pour plus de 50 % des patients traités par argatroban (Tableau 3).

Tableau 3 : Correction de la thrombopénie*

	Bras TIH		Bras TIHT	
	Argatroban	Contrôle	Argatroban	Contrôle
Pendant le traitement †	104 / 129 (81)	57 / 139 (41)	100 / 144 (69)	23 / 46 (50)
Dans les 3 jours après J0 ‡	56 / 105 (53)	...	61 / 105 (58)	...

Les valeurs correspondent au nombre de personnes ayant obtenu cette correction de thrombopénie (%).

* Cf. méthodologie pour les définitions.

† Les patients dans le bras TIH avec une TIH ancienne étaient exclus; les patients avec des données manquantes ont été considérés comme des échecs.

‡ L'analyse a été réalisée seulement dans le groupe traité par argatroban; les patients avec des données manquantes ont été exclus. IC 95 %: TIH, 44 % à 64 %; TIHT, 48 % à 68 %.

Une anticoagulation efficace par argatroban a été obtenue chez plus de 83 % des patients pendant l'étude et dans la plupart des cas dans les 4 à 5 heures suivant le début du traitement. Le TCA médian a augmenté de 29,9 secondes à J0 à 60,4 secondes (intervalle interquartile : 51,0 à 71,8) dans le bras TIH et 67,5 secondes (intervalle interquartile : 53,9 à 83,4) dans le bras TIHT, dans les 12 heures après le début de traitement par argatroban. Pendant la perfusion, le TCA est resté stable avec des valeurs médianes quotidiennes de 52,2 à 62,6 secondes dans le bras TIH et de 52,4 à 68,0 secondes dans le bras TIHT (Tableau 4).

Tableau 4 : Patients traités par de l'argatroban ayant obtenu une anticoagulation efficace (TCA atteint $\geq 1,5$ la valeur du TCA à J0)

	Bras TIH		Bras TIHT	
	Nombre	%	Nombre	%
Pendant l'étude †	133 / 160	83	135 / 144	94
Après le premier prélèvement ‡	106 / 139	76	104 / 129	81

† Les patients ayant des données manquantes sont considérés en échec thérapeutique.

‡ Pour les patients avec des données disponibles et une dose initiale de 2 μ g/kg/min. TIH, IC 95 % [68 %-83 %]; TIHT, IC 95 % [73 %-87 %]. Délai moyen (médian) pour le premier prélèvement pour ceux qui ont obtenu une anticoagulation efficace : TIH, 4,6 (2,9) heures; TIHT, 3,9 (2,9) heures.

3.1.2. Etude ARG-915⁴

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'argatroban chez des patients atteints de thrombopénie induite par l'héparine de type II compliquée ou non d'une thrombose, nécessitant une anticoagulation.

La méthodologie de cette étude est été similaire à celle de l'étude ARG-911 :

Le groupe témoin est un groupe historique de patients atteints de TIH de type II, identique à celui de l'étude ARG 911. Dans cette étude, il n'a pas été réalisé de calcul du nombre de sujets nécessaire. Les patients préalablement inclus dans l'étude ARG-911 étaient éligibles pour être inclus dans cette étude. De plus, les patients inclus dans l'étude ARG-915 pouvaient être ré-inclus dans l'étude si le traitement était de nouveau nécessaire. Ces patients sont notés comme patients « répétés ». Compte tenu de la méthodologie de l'étude, les résultats sont présentés à titre informatif.

Après l'arrêt de l'héparine, les patients atteints de TIH ont reçu de l'argatroban à une posologie de 2 μ g/kg/minute ajustée de façon à maintenir un TCA entre 1,5 et 3 fois celui du

4 Lewis B.E. et al. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Arch Intern Med 2003 ;163:1849-56.

témoin (sans dépasser 100 secondes). Une posologie initiale plus faible était autorisée en fonction de l'existence de pathologie concomitante (telle qu'une insuffisance hépatique). Les patients du groupe contrôle répondaient aux mêmes critères d'éligibilité que les patients de l'étude et ont été traités selon la pratique locale de l'hôpital, c'est-à-dire un arrêt de l'héparine associé ou non à une anticoagulation orale. Les patients ont reçu de l'argatroban jusqu'à disparition de l'indication initiale du traitement anticoagulant ou jusqu'à ce qu'une anticoagulation adaptée ait été obtenue par d'autres anticoagulants ou, dans les autres cas, le traitement par argatroban a été poursuivi pendant 14 jours. Les patients ont été suivis à partir de J0, jusqu'à la fin du traitement et pendant les 30 jours suivant l'arrêt du traitement. Les sujets contrôles ont été suivis 37 jours après J0.

Le critère de jugement principal était un critère composite associant le décès toutes causes, les amputations, les nouvelles thromboses.

Les critères secondaires ont été :

- chaque composant du critère principal pris séparément (décès toutes causes, amputations toutes causes, nouvelles thromboses au cours du suivi) ;
- la correction de la thrombopénie à J3 ;
- l'effet anticoagulant de l'argatroban mesuré grâce au temps de céphaline activée (TCA).

Résultats

Les groupes de patients traités et témoins étaient comparables en termes de caractéristiques démographiques et à l'inclusion dans les groupes TIH et TIHT.

Au total, 291 patients ont reçu un traitement par argatroban. Parmi eux, 27 patients ont été considérés comme des patients « répétés » (préalablement inclus dans ARG-911 ou inclus plus d'une fois dans ARG-915). Ces patients « répétés » ont été exclus de l'analyse : la population en intention de traiter et analysée est donc constituée au total de 264 patients.

La posologie moyenne d'argatroban a été :

- Dans le bras TIH : $1,8 \pm 0,1$ µg/kg/minute pendant une durée moyenne de $5,1 \pm 0,4$ jours.
- Dans le bras TIHT : $1,9 \pm 0,1$ µg/kg/minute pendant une durée moyenne de $7,2 \pm 0,6$ jours.

Parmi les 125 patients traités par argatroban dans le bras TIH :

- 99 patients (79 %) ont poursuivi le traitement pendant toute la période prévue au protocole ;
- 15 patients (12 %) ont arrêté le traitement prématurément à cause d'une chirurgie (n = 2), d'une déviation au protocole (n = 1), à la demande du patient ou de sa famille (n = 1), d'une maladie intercurrente (n = 2), ou pour d'autres raisons (n = 9).

Parmi les 139 patients traités par argatroban dans le bras TIHT :

- 109 (78 %) ont complété la période de traitement prévue au protocole ;
- 12 (9 %) ont dû arrêter la perfusion prématurément en raison d'une chirurgie dans 3 cas, d'un manque d'efficacité du médicament dans 1 cas, d'une maladie intercurrente dans 2 cas, ou pour d'autres raisons dans 6 cas.

Critère de jugement principal :

La comparaison entre le groupe traité par argatroban et le groupe contrôle sur le critère de jugement principal a été réalisée par l'analyse des données catégorielles et l'analyse du délai de survenue de l'événement.

Dans le bras TIH, une différence en faveur du traitement par argatroban a été observée sur l'incidence du critère principal de jugement entre le groupe traité par argatroban et le groupe contrôle : 26 % des patients traités par argatroban ont eu l'un des événements du critère principal de jugement versus 39 % des patients du groupe témoin ($p = 0,021$).

Dans le bras TIHT, il n'y a pas eu de différence entre les deux bras (41 % versus 57 %, $p = 0,067$).

L'analyse du délai de survenue d'un des trois événements du critère principal de jugement est en faveur des patients du groupe traité par argatroban dans le bras TIH (HR = 1,646, IC 95 % [1,067-2,539] p = 0,0217) et dans le bras TIHT (HR = 1,778, IC 95 % [1,116-2,831] p = 0,0124).

Critères de jugement secondaires :

Dans le groupe traité par argatroban, il a été rapporté une diminution du nombre de patients ayant déclaré une nouvelle thrombose par rapport au groupe témoin dans le bras TIH (4,0 % versus 15,0 %, p = 0,004) et dans le bras TIHT (4,3 % versus 19,6 %, p = 0,003). Aucune différence n'a été observée entre le groupe de patients traités par argatroban et le groupe contrôle sur le critère « décès toutes causes » et sur la survenue d'une amputation (tableau 5).

Tableau 5 : Résultats d'efficacité dans le groupe de patients traités par argatroban et le groupe contrôle pour chaque bras*

Événement	TIH seule			TIHT		
	Groupe argatroban n = 125 N (%)	Groupe contrôle n = 147 N (%)	p	Groupe argatroban n = 139 N (%)	Groupe contrôle n = 46 N (%)	p
Critère principal de jugement†	32 (25,6)	57 (38,8)	0,021	57 (41,0)	26 (56,5)	0,067
Décès toutes causes‡	21 (16,8)	32 (21,8)	0,357	35 (25,2)	13 (28,3)	0,700
Amputation toutes causes‡	6 (4,8)	3 (2,0)	0,309	16 (11,5)	4 (8,7)	0,786
Nouvelle thrombose‡	5 (4,0)	22 (15,0)	0,004	6 (4,3)	9 (19,6)	0,003

*Les données sont exprimées en nombre (pourcentage).

† Décès toutes causes ou amputation toutes causes ou nouvelle thrombose pendant les 37 jours de l'étude.

‡ Classement de sévérité : décès (toutes causes) > amputation (toutes causes) > nouvelle thrombose; les patients avec plusieurs événements n'étaient comptés qu'une fois.

L'administration d'argatroban a été associée à une remontée de la numération plaquettaire au 3^{ème} jour de traitement au-dessus du seuil de 100 x 10⁹/L (tableau 6).

Tableau 6 : Evolution de la numération plaquettaire après administration d'argatroban entre J0 et J3

	Bras TIH		Bras TIHT	
	Argatroban (n = 123)	Contrôle (n = 129)	Argatroban (n = 137)	Contrôle (n = 39)
Numération plaquettaire à J0†	99,21 ± 67,84	124,79 ± 80,72	85,02 ± 76,20	103,16 ± 81,43
Evolution de la numération plaquettaire ente J0 et J3	(n = 85) +42,32 ± 55,72	(n = 97) -32,61 ± 93,80	(n = 109) +47,83 ± 82,32	(n = 33) -13,40 ± 107,73

† unités : x10⁹/L

Une élévation du TCA a été observée après administration d'argatroban dans les bras TIH et TIHT. Les valeurs moyennes de TCA augmentaient de 38,8 secondes à H0 à 69,2 secondes à H12 dans le bras TIH et de 37,0 secondes à 69,3 secondes dans le bras TIHT. Ces valeurs sont restées stables pendant la période de suivi de 3 jours.

3.1.3 Etude ARG-915 + ARG-915X

Les inclusions ont été terminées dans l'étude ARG-915 en octobre 1997. La période d'inclusion a été prolongée (étude ARG-915X). Les données des études ARG-915 et ARG-915X ont été rassemblées et publiées⁴. Les patients ont été inclus entre le 1er novembre 1996 et le 31 août 1998 dans les centres investigateurs d'ARG-915.

Méthodologie : elle est identique à celle de l'étude ARG-915.

- Les caractéristiques des deux groupes de patients (recevant argatroban et contrôle historique) étaient comparables à l'inclusion sauf pour la numération plaquettaire, plus basse pour le groupe traité par argatroban que pour le groupe contrôle dans le bras TIH ($p < 0,001$).
- Un total de 418 patients avec une TIH (189 avec une TIH isolée et 229 avec une TIHT) ont reçu de l'argatroban. Le groupe témoin comprenait 185 sujets (139 avec une TIH isolée et 46 avec une TIHT).
- La posologie moyenne d'argatroban a été :
 - dans le bras TIH de 1,7 ($\pm 1,0$) $\mu\text{g/kg/minute}$ pendant une durée moyenne de 5,1 ($\pm 4,2$) jours ;
 - dans le bras TIHT de 1,9 ($\pm 1,1$) $\mu\text{g/kg/minute}$ pendant une durée moyenne de 7,1 ($\pm 6,5$) jours.
- Parmi les 418 patients traités par argatroban :
 - 317 patients (76 %) ont poursuivi le traitement pendant toute la période prévue au protocole ;
 - 54 patients (13 %) ont arrêté le traitement prématurément à cause d'une chirurgie ($n = 12$), d'une élévation importante du TCA ou de l'INR ($n = 10$), d'un test de recherche d'anticorps TIH négatif après initiation du traitement ($n = 9$), d'un transfert vers une autre étude évaluant l'argatroban pendant les procédures interventionnelles coronaires ($n = 8$), à la demande du patient ou de sa famille ($n = 4$), d'une maladie intercurrente ($n = 4$), ou pour d'autres raisons ($n = 7$) ;

Résultats :

Critère de jugement principal :

Dans le bras TIH, une réduction de l'incidence du critère principal de jugement a été observée chez le groupe traité par argatroban par rapport au groupe témoin (odds ratio = 0,61 ; IC 95 % [0,39-0,98] ; $p = 0,04$) : 28,0 % des patients traités par argatroban ont eu l'un des événements du critère principal de jugement (décès, amputations, nouvelles thromboses) versus 38,8 % des patients du groupe contrôle ($p = 0,04$).

Dans le bras TIHT, il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes sur l'incidence du critère principal de jugement (41,5 % vs 56,5 %, odds ratio = 0,55 ; IC 95 % [0,29-1,03] ; $p = 0,07$).

L'analyse du délai de survenue du critère principal de jugement est en faveur du traitement par argatroban dans le bras TIH (odds ratio = 0,64 ; IC 95 % [0,43-0,93] ; $p = 0,02$) et dans le bras TIHT (odds ratio = 0,56 ; IC 95 % [0,36-0,87] ; $p = 0,008$).

Critères de jugement secondaires :

Tableau 7 : Résultats d'efficacité dans le groupe de patients traités par de l'argatroban et le groupe contrôle par bras (TIH et TIHT)*

Événement	TIH seule			TIHT		
	Groupe argatroban n = 189 (%)	Groupe contrôle n = 139 (%)	p	Groupe argatroban n = 229 (%)	Groupe contrôle n = 46 (%)	p
Critère principal de jugement†	53 (28,0)	54 (38,8)	0,04	95 (41,5)	26 (56,5)	0,07
Décès toutes causes‡	36 (19,0)	29 (20,9)	0,78	53 (23,1)	13 (28,3)	0,45
Décès causé par une thrombose	1 (0,5)	6 (4,3)	0,04	6 (2,6)	7 (15,2)	0,002
Amputation toutes causes‡	8 (4,2)	4 (2,9)	0,57	34 (14,8)	5 (10,9)	0,64
Nouvelle thrombose ‡	11 (5,8)	32 (23,0)	< 0,001	30 (13,1)	16 (34,8)	< 0,001

* Les données sont exprimées en nombre (pourcentage). Le seuil de significativité est $P < 0,05$ pour le critère principal de jugement (composite) et $P < 0,01$ pour les critères secondaires (composants du critère principal de jugement et décès causé par une thrombose).

† Décès toutes causes, amputation toutes causes ou nouvelle thrombose pendant les 37 jours de l'étude.

‡ Les catégories d'événements ne sont pas mutuellement exclusives ; dans une catégorie donnée, un patient est compté seulement une fois quand plus d'un événement est survenu.

Dans le groupe traité par argatroban, il a été observé une diminution significative du nombre de patients ayant déclaré une nouvelle thrombose par rapport au groupe contrôle dans le bras TIH (5,8 % versus 23,0 %, $p < 0,001$) et dans le bras TIHT (13,1 % versus 34,8 %, $p < 0,001$). Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe de patients traités par argatroban et le groupe témoin pour les critères « décès toutes causes » et « amputations toutes causes ». Le nombre de décès dus à une thrombose a été significativement inférieur dans le groupe argatroban à celui du groupe témoin dans le bras TIH (0,5 % versus 4,3 %, $p = 0,04$) et dans le bras TIHT (2,6 % versus 15,2 %, $p = 0,002$). Le site d'amputation le plus fréquemment retrouvé dans les deux groupes a été le genou, survenant chez 28 (6,7 %) des 418 patients traités par argatroban (dont 6 sujets avec une amputation bilatérale) et 6 (3,2 %) des 185 patients témoins (dont 2 sujets avec une amputation bilatérale).

3.1.4. Synthèse des résultats d'efficacité

Tableau 8 : Synthèse des résultats d'efficacité des études cliniques ARG-911, ARG-915 et ARG-915+ARG-915X

ARG-911	Paramètre	Bras TIH			Bras TIHT		
		Argatroban (n = 160)	Contrôle (n = 147)	P	Argatroban (n = 144)	Contrôle (n = 46)	p
	Critère principal de jugement*	41 (25,6)	57 (38,8)	0,014	63 (43,8)	26 (56,5)	0,131
	Décès (toutes causes) †	27 (16,9)	32 (21,8)	0,311	26 (18,1)	13 (28,3)	0,146
	Amputation (toutes causes) †	3 (1,9)	3 (2,0)	1,000	16 (11,1)	4 (8,7)	0,787
	Nouvelles thromboses †	11 (6,9)	22 (15,0)	0,027	21 (14,6)	9 (19,6)	0,486
	Toute nouvelle thrombose ‡	13 (8,1)	33 (22,4)	< 0,001	28 (19,4)	16 (34,8)	0,044
ARG-915	Paramètre	Bras TIH			Bras TIHT		
		Argatroban (n = 125)	Contrôle (n = 147)	P	Argatroban (n = 139)	Contrôle (n = 46)	p
	Critère principal de jugement*	32 (25,6)	57 (38,8)	0,021	57 (41,0)	26 (56,5)	0,067
	Décès (toutes causes) †	21 (16,8)	32 (21,8)	0,357	35 (25,2)	13 (28,3)	0,700
	Amputation (toutes causes) †	6 (4,8)	3 (2,0)	0,309	16 (11,5)	4 (8,7)	0,786
	Nouvelles thromboses †	5 (4,0)	22 (15,0)	0,004	6 (4,3)	9 (19,6)	0,003
ARG-915+ARG-915X	Paramètre	Bras TIH			Bras TIHT		
		Argatroban (n = 189)	Contrôle (n = 139)	P	Argatroban (n = 229)	Contrôle (n = 46)	p
	Critère principal de jugement*	53 (28,0)	54 (38,8)	0,04	95 (41,5)	26 (56,5)	0,07
	Décès (toutes causes) ‡	36 (19,0)	29 (20,9)	0,78	53 (23,1)	13 (28,3)	0,45
	Amputation (toutes causes) ‡	8 (4,2)	4 (2,9)	0,57	34 (14,8)	5 (10,9)	0,64
	Nouvelle thrombose ‡	11 (5,8)	32 (23,0)	< 0,001	30 (13,1)	16 (34,8)	< 0,001
	Décès causé par une thrombose	1 (0,5)	6 (4,3)	0,04	6 (2,6)	7 (15,2)	0,002

Les valeurs sont en nombre (%).

* Décès ou amputation ou nouvelle thrombose durant la durée de l'étude (37 jours).

† Classement par ordre de sévérité : décès (toutes causes) > amputation (toutes causes) > nouvelle thrombose; les patients avec plusieurs événements n'étaient comptés qu'une fois.

‡ Concerne l'événement sans notion de classement par sévérité. Les patients étaient comptés seulement une fois.

3.2. Effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables de l'argatroban provient des études ARG-911, ARG-915 et ARG-915X (722 patients) ainsi que des données de pharmacovigilance.

3.2.1. Données de l'étude ARG 911

Vingt deux patients (7 %) sont sortis de l'étude à cause d'effets indésirables. Les effets indésirables menant à l'arrêt du traitement pour plus d'un patient ont été une coagulopathie (2 patients), une anémie (2 patients), une hémorragie gastro-intestinale (2 patients) et une hémorragie non précisée (3 patients).

L'incidence des hémorragies (majeure⁵ ou mineure) n'a pas différé entre le groupe argatroban et le groupe contrôle.

Tableau 9 : incidence des événements hémorragiques

	Bras TIH		Bras TIHT	
	Argatroban n = 160 (%)	Contrôle n = 147 (%)	Argatroban n = 144 (%)	Contrôle n = 46 (%)
Hémorragie majeure,* n (%)	5 (3,1)	12 (8,2)	15 (10,4)	1 (2,2)
	$p = 0,078$ Odds ratio = 2,76 (IC 95 % [0,95 – 8,02])		$p = 0,124$ Odds ratio = 0,19 (IC 95 % [0,02 – 1,49])	
Hémorragie mineure,* n (%)	64 (40,0)	60 (40,8)	60 (41,7)	19 (41,3)

* Les patients avec plus d'un événement n'étaient comptés qu'une fois.

Chez les patients traités par argatroban dans les bras TIH et TIHT, les événements indésirables les plus fréquents ont été la diarrhée (11 % des patients) et la douleur (9 % des patients). Les événements indésirables les plus fréquents considérés comme pouvant être reliés au produit ont été les rashes cutanés, les hémorragies sans précision et les purpuras chez les patients du bras TIH (2 % pour chaque) et les thrombophlébites chez les patients du bras TIHT (4 %).

3.2.2. Données provenant de l'étude ARG 915

Dans cette étude, sur un total de 694 événements indésirables déclarés chez 69 % (182/263) des patients, le lien de causalité de l'événement indésirable à l'argatroban a été considéré comme « certain » dans 2 cas (une augmentation du temps de coagulation et la douleur, tous deux dans le groupe TIHT), « probable » dans 2 cas (augmentation du temps de coagulation et une hyperbilirubinémie, tous deux dans le groupe TIHT).

Parmi les 125 patients traités par argatroban dans le bras TIH, 11 patients (9 %) sont sortis de l'étude à cause d'effets indésirables.

Parmi les 139 patients traités par argatroban dans le bras TIHT, 18 (13 %) sont sortis de l'étude à cause d'effets indésirables.

Les événements indésirables les plus fréquemment rencontrés ont été :

- dans le bras TIH : une dyspnée (9 % des patients), une tachycardie ventriculaire (7 % des patients), des nausées (6 % des patients), une fièvre (6 % des patients) et une hypotension (5 % des patients).
- dans le bras TIHT : une fièvre (9 % des patients), un arrêt cardiaque (8 % des patients), un sepsis (8 % des patients), une hypotension (8 % des patients), une diarrhée (7 % des patients).

⁵ Une hémorragie majeure était définie par toute hémorragie entraînant une diminution du taux d'hémoglobine de 2 g/dL ou plus, ou nécessitant une transfusion de 2 culots globulaires ou plus, ou par sa localisation (intracrânienne, rétropéritonéale, ou au niveau d'une prothèse articulaire). Les autres hémorragies étaient considérées comme mineures.

patients), une ischémie périphérique (6 % des patients), une pneumonie (5 % des patients), une tachycardie ventriculaire (6 % des patients), une insuffisance respiratoire (6 % des patients) et une défaillance cardiaque (5 % des patients).

L'incidence des hémorragies (majeure ou mineure) n'a pas différé entre le groupe argatroban et le groupe contrôle.

Tableau 10 : incidence des événements hémorragiques*

Événement†	TIH seule		TIHT	
	Groupe argatroban (n = 125)	Groupe contrôle (n = 147)	Groupe argatroban (n = 139)	Groupe contrôle (n = 46)
Hémorragie majeure n (%)	4 (3,2)	12 (8,2)	6 (4,3)	1 (2,2)
	p=0,119		p=0,683	
Hémorragie mineure n (%)	37 (29,6)	60 (40,8)	60 (43,5)	19 (41,3)

* Les données sont exprimées en nombre (pourcentage).

† Les patients avec plus d'un événement ont été comptés seulement une fois

Décès : soixante-deux (62) patients traités par argatroban sont décédés dont 56 patients (21 %) (21 dans le bras TIH et 35 dans le bras TIHT) pendant la durée de l'étude. Sur ces 62 décès, 13 (21 %) étaient dus à une thrombose (4 dans le bras TIH et 9 dans le bras TIHT). La relation à l'argatroban a été considérée par les investigateurs comme possible pour 2 décès. Un total de 45 patients du groupe contrôle (23 %) (32 dans le bras TIH et 13 dans le bras TIHT) sont décédés pendant la durée de l'étude.

3.2.3. Données des études ARG-915 et ARG-915X

- 47 patients (11 %) sont sortis de l'étude à cause d'effets indésirables. Les effets indésirables en cause et pour plus d'un patient ont été une hémorragie gastro-intestinale (n = 5), une défaillance multiviscérale conduisant au décès (n = 3) et la thrombopénie (n = 2).
- Hémorragie : l'incidence des hémorragies (majeure ou mineure) n'a pas différé entre le groupe argatroban et le groupe contrôle.

Tableau : incidence des événements hémorragiques*

Événement †	TIH seule			TIHT		
	Groupe argatroban n = 189 (%)	Groupe contrôle n = 139 (%)	p	Groupe argatroban n = 229 (%)	Groupe contrôle n = 46 (%)	p
Hémorragie majeure	10 (5,3)	12 (8,6)	0,27 ‡	14 (6,1)	1 (2,2)	0,48 §
Hémorragie mineure	59 (31,2)	57 (41,0)	0,08	87 (38,0)	19 (41,3)	0,74

* Les données sont exprimées en nombre (pourcentage).

† Les patients avec plus d'un événement ont été comptés seulement une fois; les patients avec une hémorragie majeure et mineure ont été comptés comme ayant une hémorragie majeure.

‡ Odds ratio, 0,59; Intervalle de confiance 95 %, 0,25 – 1,41.

§ Odds ratio, 2,93; Intervalle de confiance 95 %, 0,38 – 22,8

3.2.4. Données de pharmacovigilance

Le dernier PSUR couvre la période du 1er février 2004 au 31 janvier 2009. Pour une exposition d'environ 297 500 patients traités toutes indications confondues, 157 effets indésirables (EI) graves attendus et inattendus et 62 effets indésirables non graves inattendus (soit un total de 219) ont été rapportés. Parmi eux, 49 étaient graves et inattendus dans l'indication TIH de type II.

Tableau : nombre de patients traités dans l'indication TIH de type II entre le 1^{er} février 2004 et le 31 janvier 2009 (hors Japon)

Pays	01/02/2004 au 31/01/2005	01/02/2005 au 31/07/2005	01/08/2005 au 31/01/2006	01/02/2006 au 31/07/2006	01/08/2006 au 31/01/2007	01/02/2007 au 31/07/2007	01/08/2007 au 31/01/2008	01/02/2008 au 31/07/2008	01/08/2008 au 31/01/2009
Etats-Unis Canada	16 923	7 642	10 136	11 361	12 135	10 712	13 129	12 073	14 526
Europe	-	3	357	956	1 195	1 472	2 011	3 100	3 418
TOTAL	16 923	7 645	10 493	12 317	13 332	12 184	15 140	15 173	17 944

Les données de pharmacovigilance ont entraîné des modifications du RCP.

En juillet 2004, l'hépatite fulminante et l'ictère ont été ajoutés à la section 4.8 « effets indésirables » des caractéristiques produit CCDS (Company Core Data Sheet) sur demande du ministère de la santé japonaise (MHLW).

En juillet 2005, la rétinopathie diabétique a été ajoutée, comme état nécessitant une précaution d'emploi extrême lors de l'administration de l'argatroban, dans la section 4.4 « précautions d'emploi » du CCDS.

En juillet 2008, trois changements ont été effectués :

- Une information sur l'indication et la posologie dans la thrombopénie induite par l'héparine de type II au Japon,
- L'indication pédiatrique aux Etats-Unis,
- Des recommandations standards de suivi biologique.

3.3. Autres données

ORGARAN : En 2009, les hôpitaux français ont dû faire face à des difficultés d'approvisionnement d'ORGARAN. Il était alors recommandé « de réserver strictement la prescription d'ORGARAN aux seuls patients présentant une TIH de type II aiguë ou aux patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique satisfaisante ; limiter les quantités commandées aux besoins strictement nécessaires tels que précisés ci-dessus ; ou de recourir au REFLUDAN (lépirudine)»⁶. Pour répondre aux besoins des prescripteurs, l'AFSSAPS a autorisé la commercialisation de l'argatroban au titre de l'ATU nominative.

Le RCP indique que « d'une façon générale, le danaparoïde n'entraîne qu'une faible augmentation du risque hémorragique aux doses thérapeutiques. Le risque de réactivité croisée du danaparoïde vis-à-vis de l'anticorps héparine-dépendant existe (entre 5 % et 10 %) ; ceci s'explique par l'absence de molécule d'héparine (ou d'un de ses fragments) dans sa composition et par son faible degré de sulfatation, ainsi que par une plus faible densité de charge. Le risque de réactivité croisée in vitro entre le danaparoïde et le plasma des patients ayant présenté une thrombopénie induite par l'héparine existe (entre 5 % et 10 %). Afin de limiter ce risque, un test d'agrégation plaquettaire avec le danaparoïde devra si possible être pratiqué avant l'instauration du traitement afin de vérifier l'absence de réaction croisée in vitro. Le traitement pourra cependant être entrepris sans attendre le résultat de ce test. Mais il devra être arrêté si le test s'avère positif ; l'administration du danaparoïde se fera sous surveillance plaquettaire quotidienne ; au vu des éléments cliniques (apparition d'une nouvelle thrombose artérielle ou veineuse, ou extension d'une thrombose préexistante) et/ou biologiques (aggravation de la thrombopénie) faisant suspecter une réactivité croisée, arrêter le traitement si nécessaire ; au moindre doute, pratiquer un test de réactivité croisée in vitro. »

REFLUDAN : le RCP fait état de deux essais cliniques prospectifs ayant inclus 198 patients ayant une TIH de type II traités par lépirudine. Dans l'indication TIH de type II avec maladie thromboembolique (125 patients), la mortalité totale pendant la durée de l'étude a été approximativement de 9 % alors que des amputations et de nouvelles complications

6 AFSSAPS. Ruptures de stock et arrêts de commercialisation des médicaments ORGARAN 750 U anti Xa / 0,6 ml, solution injectable en ampoule (danaparoïde sodique) - Rupture de stock (30/03/2009) - [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Ruptures-de-stock-et-arrets-de-commercialisation-des-medicaments/ORGARAN-750-U-anti-Xa-0-6-ml-solution-injectable-en-ampoule-danaparoide-sodique-Rupture-de-stock/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Ruptures-de-stock-et-arrets-de-commercialisation-des-medicaments/ORGARAN-750-U-anti-Xa-0-6-ml-solution-injectable-en-ampoule-danaparoide-sodique-Rupture-de-stock/(language)/fre-FR)

thromboemboliques ont été notées respectivement dans 6 et 10 % des cas. Une lettre aux prescripteurs récentes⁷ indique que « REFLUDAN peut-être à l'origine de réactions allergiques à type d'anaphylaxie ou de choc et que des réactions anaphylactiques d'évolution fatale ont été rapportées au cours d'une réexposition à REFLUDAN. Avant toute réintroduction, une autre alternative thérapeutique devra être envisagée et discutée ».

3.4. Conclusion

Résultats d'efficacité

L'évaluation de l'argatroban (ARGANOVA) repose sur deux études non comparatives ce qui est peu recevable notamment du fait de l'évolution des pratiques.

Dans une étude (ARG-911), l'argatroban a été administré chez 304 patients ayant un antécédent de TIH, une TIH isolée ou compliquée d'une thrombose (TIHT). Ces patients ont été comparés à ceux d'un groupe historique de 193 patients atteints de TIH de type II, traités selon les standards thérapeutiques en vigueur (arrêt de l'héparine associé ou non à un traitement anticoagulant par voie orale). Par rapport à groupe témoin, l'argatroban a réduit significativement le nombre de patients ayant eu un des événements du critère principal de jugement (décès, amputation, nouvelle thrombose) dans les 37 jours après traitement uniquement chez les patients ayant une TIH sans thrombose : 5,6 % versus 38,8 % ($p = 0,014$). Sur la base du risque relatif estimé (1,84 (IC95 % [1,13 – 2,99])), il existe pour le groupe témoin un risque supplémentaire de 84 % de voir survenir un décès, une amputation ou une nouvelle thrombose par rapport au groupe traité par argatroban uniquement pour les patients ayant une TIH sans thrombose. L'argatroban a réduit significativement le délai de survenue d'un des trois événements du critère principal de jugement dans les groupes TIH ($p = 0,0067$, HR = 1,725, IC 95 % [1,154-2,579] et TIHT ($p = 0,0181$, HR = 1,710, IC 95 % [1,082-2,702]). Sur la base des risques relatifs estimés dans les bras TIH et TIHT, il existe, pour le groupe témoin, un risque supplémentaire de l'ordre de 70 % par rapport au groupe traité par argatroban de survenue du critère principal de jugement et selon l'analyse des critères secondaires, c'est la réduction du nombre de nouvelles thromboses qui diffère entre les deux groupes. La thrombopénie a été corrigée au cours du traitement pour 69 % à 81 % des patients traités par argatroban et pour 41 % à 50 % des sujets témoins. A J3, la thrombopénie était corrigée pour plus de 50 % des patients traités par argatroban. L'anticoagulation a été efficace pendant l'étude chez plus de 83 % des patients traités par argatroban et dans la plupart des cas dans les 4 à 5 heures suivant le début du traitement.

Dans l'autre étude en plus des critiques méthodologiques de la première, il n'y pas eu de calcul du nombre de sujets nécessaires (ARG 915). Ses résultats corroborent les résultats précédents.

Il n'existe pas d'étude ayant comparé l'efficacité de l'argatroban à celles du danaparoiide (ORGARAN) ou de la lépirudine (REFLUDAN), deux médicaments indiqués dans cette situation clinique.

7 AFSSAPS. Communiqués/Points Presse. Refludan et réactions anaphylactiques d'évolution fatale [réf. du 18 janvier 2011]. [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiquees-Points-presse/Refludan-R-et-reactions-anaphylactiques-d-evolution-fatale/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiquees-Points-presse/Refludan-R-et-reactions-anaphylactiques-d-evolution-fatale/(language)/fre-FR).

Effets indésirables

L'argatroban est commercialisé au Japon depuis 1990, aux États-Unis et au Canada depuis 2000, en Suède et en Allemagne depuis 2004-2005. Les données de tolérance issues des études ARG-911 et ARG-915+ARG-915X regroupent un total de 722 patients ayant reçu de l'argatroban ; les données de pharmacovigilance sont tirées du PSUR couvrant la période du 1^{er} février 2004 au 31 janvier 2009 avec une estimation de l'exposition toutes indications confondues de l'ordre de 297 500 patients. On dispose donc de recul clinique avec ce médicament.

Les données tirées des deux études ARG-911 et ARG-915 n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre le groupe argatroban et le groupe témoin historique en termes de fréquence des hémorragies majeures ou mineures. Pour limiter le risque hémorragique, le RCP précise que la dose d'argatroban doit être ajustée afin d'obtenir un TCA cible de 1,5 à 3 fois la valeur initiale, sans dépasser les 100 secondes.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été dans l'étude ARG-911 une diarrhée (11 % des patients) dans le bras TIH et une douleur (9 % des patients) dans le bras TIHT et dans l'étude ARG-915, une dyspnée (9 % des patients) dans le bras TIH et une fièvre (9 % des patients) dans le bras TIHT. Le RCP indique que l'anémie, une thrombose veineuse profonde, des nausées et un purpura sont des effets indésirables fréquents considérés comme possiblement liés à l'argatroban dans les études cliniques.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une pathologie rare et grave menaçant le pronostic vital du patient à court terme. Elle apparaît le plus souvent chez des patients fragiles, en réanimation et âgés donc ayant potentiellement une fonction rénale altérée. La TIH expose les patients au risque de survenue d'une hémorragie (rare) et de thromboses artérielles et/ou veineuses (fréquents). Dans le contexte particulier de la réanimation ou de la période postopératoire, la coexistence d'autres pathologies (sepsis, hémorragies, transfusions massives, CIVD) peut aboutir à une thrombopénie plus profonde. La thrombopénie peut être aggravée par une coagulopathie de consommation (CIVD) et compliquée d'une gangrène veineuse des membres (rare). Les thromboses veineuses profondes peuvent concerner 50% des patients avec une TIH, une embolie pulmonaire survenant dans 10 à 25% des cas. Des complications neurologiques (par ordre de fréquence décroissante : AVC ischémiques, thromboses veineuses cérébrales, états confusionnels ou amnésies transitoires) et plus rarement dermatologiques (des nécroses cutanées aux points d'injection de l'héparine peuvent être inaugurales, précédant la thrombopénie) sont également possibles.

La TIH nécessite une substitution rapide et efficace de l'héparine par un autre anticoagulant. Le rapport efficacité/effets indésirables de l'argatroban est considéré comme important.

Chez les patients ayant une TIH, ARGANOVA (argatroban) entre dans le cadre d'un traitement préventif chez les patients sans complications thromboemboliques et dans le cadre d'un traitement curatif chez les patients ayant des complications thromboemboliques. Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

Intérêt de santé publique

La thrombopénie induite par l'héparine de type II est une affection grave, susceptible d'engager le pronostic vital en absence de traitement, mais qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté.

La réduction de la fréquence des événements iatrogènes médicamenteux évitables en ambulatoire et à l'hôpital constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 26, 27, 28 de Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique).

Compte tenu des limites des études présentées (ancienneté, groupe contrôle historique, absence de comparaison versus traitement actif de référence déjà existant), il est difficile de présumer d'un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité (prévention et traitement des complications thromboemboliques) de ARGANOVA par rapport aux alternatives existantes.

La spécialité ARGANOVA ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En termes d'organisation des soins, la mise à disposition d'ARGANOVA est intéressante pour pallier les éventuelles tensions d'approvisionnement des autres spécialités indiquées dans la TIH.

Au total, compte tenu des traitements existants, il n'est pas attendu d'intérêt en santé publique pour la spécialité ARGANOVA.

Il existe des alternatives médicamenteuses : danaparoiide (ORGARAN) et lépirudine (REFLUDAN).

En conclusion, le service médical rendu par ARGANOVA (argatroban) est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

ARGANOVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) dans la prise en charge des patients adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II et nécessitant un traitement anti-thrombotique par voie parentérale.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

La thrombopénie induite par l'héparine (thrombopénie de type II, TIH) est un syndrome clinico-biologique qui résulte de l'interaction d'anticorps avec le facteur 4 plaquettaire (F4P) libéré par les plaquettes en présence d'héparine. Cette interaction entraîne une activation plaquettaire intense ainsi qu'une activation de la coagulation qui peut aboutir à la survenue de thromboses artérielles et veineuses. La TIH est d'apparition tardive (typiquement 5 à 8 jours, mais ce délai peut être plus court chez un patient exposé à l'héparine antérieurement), et fait suite à l'administration d'héparine non fractionnée (HNF) ou plus rarement d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM). La TIH est un événement rare. Chez les patients traités par HNF, la fréquence de la TIH varie de 1 % en milieu médical à 3 % en milieu chirurgical (jusqu'à 5 % en chirurgie cardiaque et orthopédique). Chez les patients traités par HBPM, la survenue de la TIH est possible, mais plus rare, et inférieure à 1 %.

Selon le rapport 2005 de la HAS⁸, une suspicion de TIH doit être évoquée devant la survenue des événements suivants :

- numération plaquettaire < 100 G/L (en l'absence de numération antérieure), et/ou une chute relative des plaquettes sur deux numérations successives (de 30 % à 50 % selon les recommandations) sous traitement par héparine ;
- thromboses veineuses ou artérielles sous traitement par héparine ;
- résistance à l'héparinothérapie avec extension du processus thrombotique initial ;
- même si le patient n'est plus sous héparine, devant la survenue d'une thrombose ou d'une thrombocytopénie.

L'utilisation des héparines uniquement dans les indications validées, une durée d'utilisation des héparines la plus courte possible avec relais précoce par AVK et l'utilisation préférentielle des HBPM dans les indications démontrées permettent de réduire le risque de survenue d'une TI (prévention primaire). L'établissement d'un certificat médical attestant le diagnostic de TIH est nécessaire (prévention secondaire).

La décision d'arrêter l'héparine et de la remplacer par un autre antithrombotique d'action immédiate est prise dès la suspicion de TIH et avant la confirmation biologique⁹. En France, deux médicaments ont l'AMM : danaparoïde (ORGARAN) et lépirudine (REFLUDAN). On ne dispose pas d'étude clinique les ayant comparé entre eux ni en termes d'efficacité clinique, ni en termes de tolérance.

8 Haute Autorité de Santé. Recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une thrombopénie induite par l'héparine. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_thrombopenie_par_heparine.pdf

9 Thrombopénie induite par l'héparine. Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), Groupe d'étude hémostasie et Thrombose de la Société française d'hématologie (GEHT), Société française de cardiologie (SFC), Société de réanimation de langue française (SRLF). Conférence d'experts, 2002. <http://www.sfar.org/article/295/thrombopénie-induite-par-l-heparine-de-2002>

Selon les recommandations issues d'une conférence d'experts soutenue par plusieurs sociétés savantes (cf. réf. 8 ; ces recommandations de 2002 sont en cours d'actualisation) :

- Les HBPM sont contre-indiquées et la transfusion de plaquettes n'est pas recommandée car elle peut favoriser la survenue de thromboses ou le processus de consommation.
- Les anticoagulants oraux de type antivitamine K ne doivent jamais être utilisés seuls à la phase aiguë. Ils sont réintroduits au plus tôt, lorsque la réascension plaquettaire est confirmée.
- La demi-vie d'élimination de l'activité anti-Xa¹⁰ du danaparoïde est d'environ 25 heures (celle de l'activité anti-IIa est d'environ 7 heures). Il existe un risque de réactivité croisée entre le danaparoïde et le plasma des patients ayant présenté une thrombopénie induite par l'héparine existe (entre 5 % et 10 %). mais avec une faible fréquence de conséquences cliniques. Il peut être administré par voie sous-cutané (2 ou 3 injections par jour) ou intraveineuse continue. Il est principalement éliminé par le rein. La réduction des posologies en cas d'insuffisance rénale doit être guidée par la mesure de l'activité anti-Xa.
- Avec la lépirudine, l'adaptation posologique est essentielle car il existe une grande variabilité intra et interindividuelle de l'action anticoagulante. Elle est aussi nécessaire en cas d'insuffisance rénale. La lépirudine ne s'administre que par voie intraveineuse. Compte tenu de l'importance et des difficultés de la surveillance biologique de malades traités par la lépirudine, il est recommandé de transférer les patients dans les centres spécialisés ayant l'expérience de ce traitement. Le risque majeur est l'hémorragie. Il dépend de la posologie utilisée et du contexte clinique : il est majoré lors d'insuffisance rénale, de traitement thrombolytique associé, de chirurgie ou de cathétérismes récents.
- Il n'existe aucun antagoniste pharmacologique pour ces deux médicaments. Le risque majeur avec la lépirudine est l'hémorragie tout particulièrement en cas d'insuffisance rénale, de traitement thrombolytique associé, de chirurgie ou de cathétérisme récents.
- L'interruption cave peut être proposée en cas d'embolie pulmonaire. La thromboembolctomie chirurgicale est pratiquée exceptionnellement en cas d'ischémie menaçant le pronostic fonctionnel du ou des membre(s) et/ou le pronostic vital.

Place de l'argatroban (ARGANOVA) dans la prise en charge des TIH

L'argatroban représente une alternative au danaparoïde et à la lépirudine. Son métabolisme hépatique est intéressant en cas d'insuffisance rénale. Sa demi-vie d'élimination, courte, est intéressante en cas d'hémorragie et dans un contexte chirurgical.

Selon les recommandations de 2008 de l'American College of Chest Physicians¹¹, chez les patients ayant une TIH, « fortement suspectée ou confirmée, compliquée ou non par une thrombose », les trois anticoagulants ayant une AMM en France peuvent être prescrits : danaparoïde (grade 1B), la lépirudine (grade IC) et l'argatroban (grade IC). En cas d'insuffisance rénale, l'argatroban est plus sûr que la lépirudine. Le danaparoïde peut être utilisée moyennant une réduction modérée de sa posologie et un accroissement de la surveillance de la coagulation. En cas d'insuffisance hépatique, la demi-vie plasmatique de l'argatroban est allongée. Le danaparoïde et la lépirudine doivent cependant aussi être utilisées à doses réduites et avec une surveillance renforcée. Chez les patients ayant une thrombopénie jugée à faible risque de HIT et pour lesquels l'indication de traitement anticoagulant n'est pas clairement définie, le danaparoïde à faible dose semble être le mieux toléré.

10 L'effet antithrombotique du danaparoïde semble essentiellement lié à son activité anti-Xa associée à une faible activité anti-IIa.

11 Warkentin TE., Greinacher A., Koster A. et al. Treatment and Prevention of heparin-Induced Thrombocytopenia : American college of Chest Physicians Evidence-Based clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008 ;133 :340S-380S.

4.4 Population cible

ARGANOVA est indiqué dans l'anticoagulation chez les adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II, nécessitant un traitement anti-thrombotique par voie parentérale. La population cible est constituée de tous les cas de suspicion de TIH.

En France, toute suspicion de TIH doit être déclarée au centre régional de pharmacovigilance. D'après les données de l'Afssaps, 233 cas de thrombopénie ont été déclarés en 2004, dont 179 (76,8 %) ont fait l'objet d'une recherche d'anticorps potentiellement responsables d'une TIH (12 données manquantes). Ces données sont assujetties aux biais de notification, seuls les cas de thrombopénies graves avec suspicion de TIH ayant été déclarés. L'importance de la sous-notification ne peut pas être chiffrée. Le chiffre de 179 est donc une sous-estimation de la population cible.¹² Selon l'estimation faite par le laboratoire à partir des données de vente d'ORGARAN et de REFLUDAN en France, la population cible serait comprise entre 9 000 et 13 500 patients par an. La commercialisation de nouveaux anticoagulants oraux, tels que PRADAXA et XARELTO, tend à diminuer l'utilisation des héparines dans certaines indications et donc le risque de survenue d'une TIH.

4.5. Conclusion

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

¹² Haute Autorité de Santé. Biologie des anomalies de l'hémostase. Actualisation du sous-chapitre 5-02 « Hémostase et coagulation » de la nomenclature des actes de biologie médicale. Cadrage. Service Évaluation des actes professionnels, novembre 2010.