

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
25 janvier 2017***Date d'examen : 7 décembre 2016**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 11 janvier 2017
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 25 janvier 2017.****aprotinine*****TRASYLOL 500 000 UIK/50 mL, solution injectable****B/1 flacon (CIP : 34009 557 222 1 2)**

Laboratoire NORDIC PHARMA

Code ATC	B02AB01 (inhibiteur de protéinases)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission, conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« L'aprotinine est indiquée à titre préventif pour la réduction des saignements et des besoins transfusionnels chez les patients adultes à haut risque de saignement majeur bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien isolé sous circulation extracorporelle (c.-à-d. un pontage aorto-coronarien non associé à une autre intervention de chirurgie cardiovasculaire). L'aprotinine doit être utilisée exclusivement après évaluation attentive des bénéfices et des risques, et après prise en compte des autres traitements disponibles. »

SMR	Important dans l'indication « à titre préventif pour la réduction des saignements et des besoins transfusionnels chez les patients adultes bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien isolé sous circulation extracorporelle (c.-à-d. un pontage aorto-coronarien non associé à une autre intervention de chirurgie cardiovasculaire) à haut risque de saignement majeur ». Les patients à haut risque de saignement majeur sont définis dans le paragraphe stratégie thérapeutique.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données disponibles d'efficacité sur les saignements et les besoins transfusionnels et de tolérance versus acide tranexamique issus d'une étude clinique non exempte de biais, ayant inclus une population plus large que celle relevant de l'indication de TRASYLOL - de la méta analyse qui ne permet pas de mettre en évidence un avantage de l'aprotinine par rapport à l'acide tranexamique dans la population relevant de l'indication de TRASYLOL, <p>la Commission considère que TRASYLOL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'acide tranexamique en tant que traitement préventif chez les patients adultes à haut risque de saignement majeur, représentés majoritairement par les patients sous double anti agrégation plaquettaire qui ne peut être arrêtée sans risque dans les 5 jours qui précèdent le pontage aorto-coronarien isolé sous circulation extracorporelle (c.-à-d. un pontage aorto-coronarien non associé à une autre intervention de chirurgie cardiovasculaire).</p>
ISP	TRASYLOL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	TRASYLOL est un médicament de 1ère intention utilisé à titre préventif pour la réduction des saignements et des besoins transfusionnels, chez les patients adultes à haut risque de saignement majeur, correspondant majoritairement aux patients sous double anti agrégation plaquettaire qui ne peut être arrêtée sans risque dans les 5 jours qui précèdent le pontage aorto-coronarien isolé sous CEC.
Recommandations	<p>La Commission souhaite avoir connaissance des données permettant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de caractériser les patients traités par TRASYLOL en France, incluant un score de risque de saignement, - d'apprécier l'efficacité de TRASYLOL sur la base de critères cliniques pertinents, - d'apprécier la tolérance de TRASYLOL.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 14 mai 1991 ¹ AMM modifiée : 19 juin 2014. Plan de gestion des risques Obligations spécifiques du titulaire de l'AMM : <ul style="list-style-type: none">- Mise en place d'un registre ou étude post-AMM,- Distribution restreinte aux centres pratiquant des interventions cardiaques de type pontage cardiopulmonaire et s'engageant à participer au registre.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en chirurgie thoracique et cardiovasculaire.
Classification ATC	2016 B Sang et organes hématopoïétiques B02 Antihémorragiques B02A Antifibrinolytiques B02AB Inhibiteurs de protéinases B02AB01 Aprotinine

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de réévaluation du service médical rendu à la demande de la Commission pour la spécialité TRASYLOL à base d'aprotinine (polypeptide inhibiteur de certaines enzymes protéolytiques tels que la kallibréine, la trypsine, la chymotrypsine, la plasmine et certains activateurs du plasminogène) dans l'indication du pontage aorto-coronarien isolé sous CEC, avec revendication d'un SMR important.

Le 5 novembre 2007, les AMM des médicaments contenant de l'aprotinine avaient été suspendues en Allemagne par l'autorité allemande de réglementation des médicaments (BfArM) suite à la publication d'études observationnelles qui avaient mis en évidence un signal en termes de tolérance, à savoir des troubles rénaux et/ou événements cardiovasculaires ; et suite aux résultats préliminaires d'une étude canadienne comparative, randomisée en double aveugle (étude BART²) qui faisaient suspecter un surrisque de mortalité avec l'aprotinine.

A l'époque, TRASYLOL était indiqué dans les syndromes hémorragiques fibrinolytiques et dans la prévention des risques hémorragiques fibrinolytiques en chirurgie cardiaque sous CEC, lorsqu'il existe un risque hémorragique élevé (ré-intervention, patients sous antiagrégants plaquettaires). La suspension de l'AMM en Allemagne a conduit à un examen dans l'ensemble de l'Union Européenne par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments, lequel avait recommandé la suspension de l'AMM de l'aprotinine dans toute l'UE le 21 novembre 2007 (entrée en vigueur en France à compter du 1^{er} juillet 2008).

En mars 2010, à la demande de l'autorité allemande, le CHMP³ a réalisé une évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation de l'aprotinine, ainsi que ceux de l'acide tranexamique (TXA) et de l'acide aminocaproïque⁴, afin d'émettre un avis sur leur autorisation dans l'UE.

¹ L'AMM des spécialités TRASYLOL 1 000 000 UIK/100 mL (CIP 34009 559 120 1 9) et TRASYLOL 2 000 000 UIK/200 mL (CIP 34009 560 085 1 3) a été abrogée en date du 05 février 2016.

² Blood conservation using Antifibrinolytics in a Randomized Trial.

³ Au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE.

⁴ L'acide aminocaproïque n'est plus commercialisé en France depuis 1991.

En février 2012, le CHMP a conclu que les bénéfices de l'aprotinine étaient supérieurs aux risques chez les patients bénéficiant d'un pontage coronarien isolé (non combiné à une autre chirurgie cardiaque), à risque élevé de saignement majeur et qui sont pris en charge de manière appropriée (ajout d'un avertissement concernant le risque d'administrer aux patients une trop petite quantité d'héparine ou « sous héparinisation »). Le CHMP avait recommandé la levée de la suspension de l'AMM de l'aprotinine pour cette indication révisée. En juin 2012, suite à un réexamen, le CHMP a confirmé ses conclusions initiales.

Le 19 juin 2014, l'ANSM a notifié la modification de l'AMM de TRASYLOL dans une indication plus restreinte que son indication initiale, objet de la présente évaluation.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« L'aprotinine est indiquée à titre préventif pour la réduction des saignements et des besoins transfusionnels chez les patients adultes à haut risque de saignement majeur bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien isolé sous circulation extracorporelle (c.-à-d. un pontage aorto-coronarien non associé à une autre intervention de chirurgie cardiovasculaire).

L'aprotinine doit être utilisée exclusivement après évaluation attentive des bénéfices et des risques, et après prise en compte des autres traitements disponibles. »

04 POSOLOGIE

« Un test approprié de recherche des anticorps IgG anti-aprotinine peut être envisagé avant l'administration d'aprotinine.

Chez l'adulte

Afin de prévenir le risque de réaction allergique/anaphylactique, une dose test de 1 mL (10 000 UIK) doit être administrée chez tous les patients au moins 10 minutes avant le restant de la dose thérapeutique. En l'absence de toute réaction suite à l'administration de cette dose test, la dose thérapeutique pourra être administrée. Un antagoniste H1 et un antagoniste H2 peuvent être administrés 15 minutes avant la dose test d'aprotinine. Dans tous les cas, un traitement standard d'urgence des réactions anaphylactiques et allergiques doit pouvoir être immédiatement disponible.

Une dose de charge de 1-2 millions d'UIK est administrée sous forme d'une injection ou perfusion intraveineuse lente sur 20-30 minutes après l'induction de l'anesthésie et avant la sternotomie. Une dose supplémentaire de 1-2 millions d'UIK doit être ajoutée dans la solution d'amorçage de la pompe de la machine cœur-poumon. Pour éviter une incompatibilité physico-chimique entre l'aprotinine et l'héparine lors de l'ajout à la solution d'amorçage de la pompe, chacun des produits doit être ajouté successivement au cours de la recirculation de cette solution afin d'assurer une dilution adéquate avant l'incorporation de l'autre composant.

La perfusion du bolus initial est suivie de l'administration d'une perfusion continue de 250 000-500 000 UIK par heure jusqu'à la fin de l'opération.

En général, la quantité totale d'aprotinine administrée au cours d'un traitement ne doit pas dépasser 7 000 000 UIK. »

05 BESOIN MEDICAL

Les cardiomyopathies ischémiques représentent la 1^{ère} cause de mortalité dans le monde avec un peu plus de 7 millions de décès par an selon l'OMS. La chirurgie de revascularisation coronaire est recommandée par les différentes sociétés savantes pour les patients ayant des sténoses coronaires significatives tri tronculaires et diffuses (score syntax supérieur à 33). Dans les cas les plus graves, la prise en charge de la maladie coronarienne peut impliquer des techniques chirurgicales de revascularisation myocardique telle qu'une angioplastie avec ou sans pose de

stent, ou encore un pontage aorto-coronarien⁵. Devant une indication cliniquement justifiée de revascularisation myocardique, le choix de la technique entre un pontage aorto-coronarien ou une angioplastie dépend des caractéristiques cliniques et lésionnelles du patient.

Une des complications majeures de la chirurgie cardiaque est un décès prématuré et une invalidité⁶.

Le risque d'hémorragies et de fibrinolyse en chirurgie, dont l'équilibre est délicat à obtenir, doit être évalué en préopératoire, en prenant en compte à la fois le risque hémorragique propre à la chirurgie et le risque lié au patient lui-même (troubles de l'hémostase, traitement antithrombotiques, etc...)⁷. Selon la « check-list » élaborée par la HAS en 2011⁸, le risque de saignement périopératoire fait partie des éléments indispensables à vérifier en salle d'opération pour toute intervention chirurgicale, avant même l'induction anesthésique.

La chirurgie cardiaque fait partie des chirurgies les plus à risque de saignement avec la chirurgie orthopédique, et les situations obstétricales. En effet, entre 40 à 90% des patients en chirurgie cardiaque reçoivent une transfusion de sang allogénique⁹.

La circulation extracorporelle (CEC) est responsable de saignements avec des altérations graves et complexes de la coagulation impliquant des mécanismes différents : dilution avec le liquide d'amorçage (ou « priming »), hyperfibrinolyse, activation et consommation des facteurs de coagulation, actions au niveau des sites d'action plaquettaire.

Les saignements au décours d'opérations chirurgicales représentent une préoccupation majeure. La réduction de ces saignements a pour objectif principal de réduire la morbi-mortalité liée à l'anémie ou au recours à des transfusions⁷.

Dans la base de données élémentaire de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire, 10 350 patients ont bénéficié d'un pontage aorto-coronarien isolé¹⁰ avec CEC en 2014¹¹.

Depuis la suspension de l'AMM en 2008 de l'aprotinine en France, seul l'acide tranexamique (EXACYL, solution injectable) qui inhibe plus spécifiquement la conversion de plasminogène en plasmine, est utilisé en chirurgie cardiovasculaire. En conséquence, le besoin en termes de prévention de la réduction des saignements et des besoins transfusionnels chez les patients adultes à haut risque de saignement majeur bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien est mal couvert.

⁵ Haute Autorité de Santé. Bon usage des technologies de santé. Angioplastie coronarienne : intérêt et limites des « stents actifs ». HAS. La Plaine Saint-Denis. Octobre 2009. Document actualisé en décembre 2012.

⁶ Brown JP, Clark AM, Dalal H, et al. Effect of patient education in the management of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Prev Cardiol 2013 ; 20:701-14.

⁷ Bonhomme F. Le saignement au bloc opératoire. Le Congrès Médecins. Conférence d'essentiel. Sfar. 2014.

⁸ Haute Autorité de Santé. Check-list « sécurité du patient au bloc opératoire ». Version 2016.

⁹ Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2013;30(6):270-382.

¹⁰ Les pontages associés à des gestes valvulaires, vasculaires, congénitaux et divers sont exclus.

¹¹ Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire. Base de données Chirurgie Thoracique Chirurgie Cardio-Vasculaire. Treizième rapport. Juin 2016.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication ¹²	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
EXACYL 0,5 g/5 ml, solution injectable (acide tranexamique) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	Accidents hémorragiques dus à un état fibrinolytique primitif généralisé. Accidents hémorragiques au cours d'un traitement à effet fibrinolytique. Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans les : - ménorragies et métrorragies par dysfonctionnement hormonal, secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus ; - hémorragies digestives ; - hématuries d'origine basse des adénomes prostatiques, des néoplasies malignes prostatiques et vésicales, des lithiases, et, plus généralement, des affections urinaires hémorragiques au décours des interventions chirurgicales prostatiques et des actes chirurgicaux intéressant le tractus urinaire ; - hémorragies opératoires otorhinolaryngologiques (adénoïdectomies et amygdalectomies).	12/06/2013 (Renouvellement de l'inscription, Réévaluation du SMR dans les accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans : ménorragies et métrorragies par dysfonctionnement hormonal, secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus)	Modéré Important dans les accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale, comme c'est le cas dans : ménorragies et métrorragies par dysfonctionnement hormonal, secondaires à des lésions traumatiques ou infectieuses ou dégénératives de l'utérus	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

¹² Suite à la saisine en 2010 ayant conduit à la réévaluation des antifibrinolytiques, l'indication d'EXACYL a été modifiée depuis le dernier avis de la Commission de la Transparence. Depuis le 05/12/2013, le libellé de l'indication est le suivant :

« Prévention et traitement des hémorragies dues à une fibrinolyse générale ou locale chez l'adulte et l'enfant à partir d'un an.

Les indications spécifiques incluent :

Hémorragies causées par une fibrinolyse générale ou locale telles que :

- Ménorragies et métrorragies,
- Hémorragies gastro-intestinales,
- Affections urinaires hémorragiques, suite à une intervention chirurgicale prostatique ou des actes chirurgicaux affectant les voies urinaires, Intervention chirurgicale oto-rhino-laryngologique (adénoïdectomie, amygdalectomie, extractions dentaires),

Intervention chirurgicale gynécologique ou affections d'origine obstétricale,

Intervention chirurgicale thoracique et abdominale et autres interventions chirurgicales majeures telles qu'une chirurgie cardiovasculaire,

Prise en charge d'hémorragies dues à l'administration d'un agent fibrinolytique. »

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Il existe un seul comparateur cliniquement pertinent, d'indication plus large : EXACYL (acide tranexamique) en solution injectable.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

07.1 Autorisation de mise sur le marché

L'indication de TRASYLOL est identique dans tous les pays européens (Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, Luxembourg, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Suède).

L'AMM est en cours de réinstauration en Grèce, Hongrie, Slovaquie.

En Suisse, la réinstauration de l'AMM a été pré-approuvée en mars 2014, mais l'approbation finale a été retardée.

Au Canada, depuis septembre 2011, TRASYLOL est indiqué à titre préventif pour réduire les pertes sanguines périopératoires et le besoin de transfusion sanguine chez les patients qui subissent un pontage aortocoronarien isolé nécessitant une circulation extracorporelle chez qui le risque de pertes sanguines est plus élevé et qui sont plus susceptibles de devoir recevoir une transfusion sanguine. Son utilisation est interdite chez les patients avec insuffisance rénale préopératoire¹³.

Au Canada et en Suisse, les conditions finales ne sont pas définies à ce jour mais il est probable qu'un registre des patients soit requis.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

TRASYLOL 500 000 K IU/50 ml [277 U.Ph.Eur], solution injectable IV, flacon 50 ml a été évalué pour la 1^{ère} fois le 03 juillet 1991 dans le cadre d'une demande d'inscription aux collectivités dans l'indication syndrome hémorragiques fibrinolytiques avec une proposition d'inscription sur la liste.

Date de l'avis (motif de la demande)	14 février 1996 (Inscription collectivité d'un complément de gamme : nouveau dosage/nouveau conditionnement ; TRASYLOL 1 000 000 UIK/100 ml [555,6 U.Ph.Eur/100ml], solution injectable IV) ¹
Indication	Syndromes hémorragiques fibrinolytiques
SMR (libellé)	Les antifibrinolytiques s'opposent à l'action de la plasmine. Les fibrinolyse pures disséminées sont exceptionnelles. TRASYLOL a démontré son efficacité dans le traitement des fibrinolyse. L'alternative thérapeutique est l'acide tranexamique (EXACYL)
ASMR (libellé)	La présentation 1 000 000 UIK/100 ml (555.6 U.Ph.Eur/100 ml) est un complément de gamme.
Études demandées	-

¹³ Dans le RCP français les contre-indications sont limitées à l'hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients et aux patients avec un test de recherche des anticorps IgG antiaprotinine positif.

Date de l'avis (motif de la demande)	19 mars 1997 (Inscription d'un complément de gamme TRASYLOL 2 000 000 UIK / 200 ml [1 111,2 U.Ph.Eur./200 ml], solution injectable) ¹
Indication	Prévention des risques hémorragiques fibrinolytiques en chirurgie cardiaque sous CEC lorsqu'il existe un risque hémorragique élevé (ré-intervention, patients sous antiagrégants plaquettaires)
SMR (libellé)	La chirurgie cardiaque avec circulation extra corporelle est une intervention lourde nécessitant le recours fréquent à des transfusions sanguines. L'efficacité et la tolérance clinique de TRASYLOL ont été démontrées en chirurgie cardiaque avec dérivation cardio-pulmonaire, au cours d'études mono et multicentriques. TRASYLOL occupe une place importante dans la stratégie de traitement des hémorragies dues aux troubles hyperfibrinolytiques de l'hémostase qui peuvent se produire au cours de la chirurgie cardiaque à cœur ouvert, pendant la CEC.
ASMR (libellé)	TRASYLOL en flacon de 200 ml est un complément de gamme justifié permettant de simplifier le geste infirmier et de réduire le risque septique. Cette nouvelle présentation s'adapte spécifiquement à la nouvelle indication de TRASYLOL.
Etudes demandées	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre du dossier de réévaluation du SMR, le laboratoire a fourni les essais cliniques d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de TRASYLOL versus placebo dans son indication actuelle. Il s'agit principalement d'études ayant permis l'octroi de l'AMM initiale de TRASYLOL (cf tableau 1).

Tableau 1 : Essais cliniques versus placebo

Etudes	Objectif principal	Populations étudiées
Cosgrove et al. 1992 ¹⁴	Déterminer l'effet de l'aprotinine sur la réduction des saignements, des besoins transfusionnels et des complications des saignements, dans le cadre d'une ré-opération pour un pontage aorto-coronarien sous CEC.	Ré-opération pour un pontage aorto-coronarien isolé sous CEC
Lemmer et al. 1994 ¹⁵	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par aprotinine	Pontage aorto-coronarien isolé sous CEC (1^{er} pontage ou ré-opération)
Levy et al. 1995 ¹⁶	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'aprotinine administrée selon 3 schémas thérapeutiques différents («dose élevée», «dose faible» et «administration uniquement dans la pompe»)	Ré-opération pour un pontage aorto-coronarien . Les patients nécessitant une intervention concomitante autre que coronaire étaient exclus.
Lemmer et al. 1996 ¹⁷	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'aprotinine en termes de réduction des hémorragies et des besoins transfusionnels	1^{er} pontage aorto-coronarien

¹⁴ Cosgrove DM 3rd, Heric B, Lytle BW, et al. Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization: a placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg* 1992;54: 1031-6.

¹⁵ Lemmer JH Jr, Stanford W, Bonney SL, et al. Aprotinin for coronary bypass operations: efficacy, safety, and influence on early saphenous vein graft patency. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107: 543-51.

¹⁶ Levy JH, Pifarre R, Schaff HV, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of aprotinin for reducing blood loss and the requirement for donor-blood transfusion in patients undergoing repeat coronary artery bypass grafting. *Circulation* 1995;92: 2236-44.

¹⁷ Lemmer JH Jr, Dilling EW, Morton JR, et al. Aprotinin for primary coronary artery bypass grafting: a multicenter trial of three dose regimens. *Ann Thorac Surg* 1996;62: 1659-67.

Études	Objectif principal	Populations étudiées
Alderman et al. 1998 ¹⁸	Evaluer les effets de l'aprotinine sur la perméabilité des pontages, la prévalence des IM et les pertes de sang	Patients avec pontage aorto-coronarien sous CEC et n'ayant pas recours à une procédure autre que coronaire (e.g. résection d'un anévrisme ou remplacement d'une valve).
Van der Linden et al. 2005 ¹⁹ Étude monocentrique (Suède)	Evaluer l'efficacité de l'aprotinine sur les hémorragies et besoins transfusionnels chez des patients opérés d'un pontage aorto-coronarien sous CEC à haut risque de saignement majeur car traités par clopidogrel.	Patients avec pontage aorto-coronarien sous CEC traités par clopidogrel .

CEC : circulation extracorporelle ; IM : infarctus du myocarde.

Le CHMP a procédé à une analyse groupée de 4 études cliniques contrôlées versus placebo Lemmer et al. 1994¹⁵, Lemmer et al. 1996¹⁷, Alderman¹⁸ et Levy¹⁶ dans le cadre d'un 1^{er} pontage aorto-coronarien et de 3 études cliniques contrôlées versus placebo Cosgrove¹⁴, Lemmer¹⁵ et Levy¹⁶ dans le cadre d'un pontage répété.

Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude BART, dont les résultats préliminaires ont été à l'origine de la procédure d'arbitrage et les résultats finaux ont été publiés en 2008^{20,21}.

Une étude rétrospective française a évalué l'impact du retrait de l'aprotinine sur la transfusion péri opératoire et le saignement postopératoire chez des patients devant bénéficier d'une chirurgie coronaire isolée traités ou non par une bithérapie antiplaquettaire. Ses résultats ne sont pas publiés (cf paragraphe 09.1.3).

Dans les études, 2 doses d'aprotinine correspondant au RCP sont parfois différenciées et ont été libellées de la façon suivante :

- aprotinine « dose faible », qui correspond à l'administration de 1 000 000 UIK en dose de charge, puis 1 000 000 UIK dans la solution d'amorçage de la pompe et enfin une administration continue de 250 000 UIK/h.
- aprotinine « dose élevée », qui correspond à l'administration de 2 000 000 UIK en dose de charge, puis 2 000 000 UIK dans la solution d'amorçage de la pompe et enfin une administration continue de 500 000 UIK/h.

¹⁸ Alderman EL, Levy JH, Rich JB, et al. Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;116: 716-30.

¹⁹ Van der Linden J, Lindvall G, Sartipy U. Aprotinin Decreases Postoperative Bleeding and Number of Transfusions in Patients on Clopidogrel Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. Circulation 2005;112[suppl I]:I-276-I-280.

²⁰ Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. N Engl J Med 2008 ;358: 2319-31.

²¹ Supplement to: Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. N Engl J Med 2008;358: 2319-31.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude versus acide tranexamique (BART)

	Etude BART ^{20,21}
Objectif principal de l'étude	Déterminer si un traitement par aprotinine est supérieur à un traitement par acide tranexamique (TXA) ou par acide aminocaproïque, sur la réduction des risques de saignements post-opératoires chez les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque à haut risque.
Objectifs secondaires	Déterminer si un traitement par aprotinine est supérieur aux 2 autres antifibrinolytiques sur la réduction du risque de décès et sur les complications post-opératoires fatales.
Méthode	Etude canadienne ²² , prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle
Date, durée	Les patients étaient recrutés entre août 2002 et octobre 2007.
Population étudiée	Patients âgés de plus de 18 ans bénéficiant d'une chirurgie cardiaque à haut risque sous CEC.
Principaux critères d'inclusion	Chirurgie cardiaque à haut risque sous CEC : chirurgie cardiaque répétée, remplacement valvulaire mitral isolé, pontage aorto-coronarien associé à une chirurgie de la valve, réparation ou remplacement valvulaire multiple, chirurgie de l'aorte ascendante ou de l'arc aortique. Chirurgies programmées ou non programmées.
Principaux critères de non inclusion	Chirurgie cardiaque à faible risque, telle qu'un 1 ^{er} pontage coronarien isolé, avec ou sans CEC.
Groupes de traitement	Les patients étaient randomisés dans l'un des groupes suivants : <ul style="list-style-type: none">- Aprotinine « dose élevée » : 40 000 UIK administrés pendant 10 minutes puis 1,96 millions UIK. Dose entretien 500 000 UIK/heure. Ajout de 2 millions UIK dans le circuit CEC.- Acide tranexamique : dose de test + dose de charge (30 mg/kg), puis perfusion de 16 mg/kg/h au cours de la chirurgie. 2 mg/kg dans le circuit CEC.- Acide aminocaproïque : dose de test + dose de charge (1 000 mg), puis perfusion de 2 000 mg/h au cours de la chirurgie
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none">- Hémorragie massive post-opératoire (critère composite des hémorragies du drain thoracique > 1,5 l/période de 8h ou transfusion massive [i.e. > 10 unités de culots de globules rouges au cours des 24h suivant la chirurgie])- Les critères composites incluaient également :<ul style="list-style-type: none">- Les chirurgies répétées suite à une hémorragie ou une tamponnade débutant dans les 24h suivant l'administration de protamine,- Les décès liés à une hémorragie dans les 30 jours.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none">- Décès au cours du séjour hospitalier- Décès toutes causes confondues à 30 jours- Evénement menaçant le pronostic vital du patient ou décès (i.e. décès, IM et AVC dans les 30 jours), événement indésirable grave
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Il a été estimé qu'il fallait inclure 990 patients dans chaque groupe, soit un total de 2 970 patients, afin de montrer une différence absolue de 3% (de 6% à 3%) en termes d'incidence d'hémorragies massives post-opératoires, entre les patients recevant un traitement par aprotinine et ceux recevant chacun des deux autres antifibrinolytiques, avec une puissance de 80% et un risque d'erreur α bilatéral de 5%.

²² 19 centres au Canada

Analyse statistique	<p>Deux analyses intermédiaires du critère principal étaient prévues au protocole.</p> <p>Les données de tolérance des deux analyses intermédiaires étaient revues par un Comité indépendant DSMC (<i>Data and Safety Monitoring Committee</i>). Le critère principal était analysé à partir du test du Chi² afin de calculer les risques relatifs (RR) et leur intervalle de confiance à 95%. Le critère principal a également été évalué à partir d'un modèle de régression logistique en ajustant sur les facteurs de confusion (type de procédure, âge, sexe, pathologie concomitante, administration d'aspirine en préopératoire, score de l'<i>American Society of Anesthesiologists</i>). Des analyses en sous-groupes définies a priori ont également été réalisées.</p> <p>Les critères secondaires ont été évalués à partir d'un test du Chi² ou du test exact de Fisher et à partir d'un modèle de régression logistique en ajustant sur les mêmes facteurs de confusion.</p>
---------------------	--

Résultats :

Populations d'analyse

Au total, parmi les 5 401 patients évalués pour leur éligibilité, 2 468 patients ont été randomisés pour recevoir l'un des traitements suivants :

- Aprotinine (n=823)
- Acide tranexamique (n=822)
- Acide aminocaproïque (n=823).

La population ITT²³ comprenait 2 331 patients, répartis de la façon suivante :

- Aprotinine (n=781)
- Acide tranexamique (n=770)
- Acide aminocaproïque (n=780).

L'étude a été arrêtée en octobre 2007 suite à la suspicion d'un sur-risque de mortalité dans le groupe aprotinine, sur la base de résultats intermédiaires portant sur 2 163 patients.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Du fait des critères d'inclusion de l'étude, la population de patients inclus était plus large que l'indication actuelle de TRASYLOL. Ainsi, 56,1% des patients du groupe aprotinine et 55,5% des patients du groupe TXA ont bénéficié d'un pontage associé à un autre type de procédure.

²³ Les patients qui n'étaient plus éligibles en raison d'une modification, après la randomisation, de la procédure chirurgicale ou de leur condition, étaient inclus dans la population ITT.

Tableau 2 : Principales caractéristiques démographiques, cliniques et chirurgicales des patients

	Groupe Aprotinine N=781	Groupe TXA N=770
Age (années) Moyenne ± ET	67,0 ± 10,8	66,9 ± 11,4
Sexe (homme) n (%)	543 (69,5)	562 (73,0)
Présence de pathologies concomitantes, n (%)		
AVC invalidant	12 (1,5)	17 (2,2)
Antécédent de thrombo-embolie	31 (4,0)	31 (4,0)
Pathologie pulmonaire grave	57 (7,3)	40 (5,2)
Dysfonction rénale grave	41 (5,2)	58 (7,5)
Maladie hépatique grave	1 (0,1)	3 (0,4)
Diabète de type 2	185 (23,7)	180 (23,4)
Cancer	79 (10,1)	106 (13,8)
Autres	357 (45,7)	334 (43,4)
Antécédents d'IM	212 (27,1)	228 (29,6)
Score NYHA, n (%)		
III	149 (55,4)	152 (57,6)
IV	31 (11,5)	32 (12,1)
FEVG < 30% n (%)	67 (8,6)	87 (11,3)
Type de chirurgie, n/n_{évalué} (%)		
Programmée	631/781 (80,8)	618/770 (80,3)
Non programmée	150 (19,2)	152 (19,7)
Type de procédure, n(%)		
Reprise de pontage	76 (9,7)	94 (12,2)
Pontage associé à une autre procédure	438 (56,1)	427 (55,5)
Autre procédure	267 (34,2)	249 (32,3)
Durée de la chirurgie (heures) Moyenne ± ET	4,2 ± 1,6	4,2 ± 1,6
Taux d'hémoglobine préopératoire, n/n_{évalué} (%)		
< 11,0 g/dl	57/780 (7,3)	49/763 (6,4)
11,0 – 14,0 g/dl	385 (49,4)	404 (52,9)
> 14,0 g/dl	338 (43,3)	310 (40,6)
Administration d'aspirine en préopératoire, n/n_{évalué} (%)		
Aucune	397/770 (51,6)	409/763 (53,6)
≤ 325 mg/j	352/770 (45,7)	345/763 (45,2)
> 325 mg/j	20/770 (2,6)	7/763 (0,9)

AVC : accident vasculaire cérébral ; DT2 : diabète de type 2 ; IM : infarctus du myocarde ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; NYHA : New York Heart Association ; TXA : Acide tranexamique ; ET : écart-type

Résultats sur le critère de jugement principal

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les patients traités par aprotinine versus les patients traités par acide tranexamique sur le critère composite des hémorragies massives post-opératoires (RR=0,79 IC95% [0,59 ; 1,05]), ni sur le risque de décès liés à une hémorragie (RR=1,36 IC95% [0,55 ; 3,36]).

Tableau 3 : Résultats sur le critère de jugement principal

	Aprotinine N=780 n (%)	TXA N=770 n (%)	Aprotinine vs. TXA RR [IC95]	Aprotinine vs. TXA RR [IC97,5]
Toute hémorragie massive	74 (9,5)	93 (12,1)	0,79 [0,59 ; 1,05]	0,79 [0,56 ; 1,09]
Hémorragie à partir du drain thoracique	41 (5,3)	58 (7,5)	0,70 [0,47 ; 1,03]	0,70 [0,45 ; 1,09]
Transfusion massive	16 (2,1)	17 (2,2)	0,93 [0,47 ; 1,83]	0,93 [0,43 ; 2,01]
Reprise pour saignement	43 (5,5)	62 (8,1)	0,68 [0,47 ; 1,00]	0,68 [0,45 ; 1,05]
Décès liés à une hémorragie	11 (1,4)	8 (1,0)	1,36 [0,55 ; 3,36]	1,36 [0,48 ; 3,82]

Résultats des analyses en sous-groupes

Quel que soit le sous-groupe, aucune différence significative n'était observée entre les patients traités par aprotinine et ceux traités par acide tranexamique sur le critère principal composite des hémorragies massives post-opératoires.

Tableau 4 : Résultats en fonction des sous-groupes

Sous-groupe	Aprotinine vs. TXA RR [IC95]	
	Hémorragie massive	Décès à 30 jours
Tout patient confondu	0,79 [0,59 ; 1,05]	1,55 [0,99 ; 2,42]
Sexe		
Homme	0,85 [0,61 ; 1,19]	1,71 [0,95 ; 3,10]
Femme	0,63 [0,35 ; 1,12]	1,27 [0,64 ; 2,51]
Age		
< 65 ans	0,82 [0,50 ; 1,35]	3,42 [1,14 ; 10,26]
65 à < 75 ans	0,81 [0,51 ; 1,29]	1,72 [0,81 ; 3,65]
75 à < 80 ans	0,77 [0,41 ; 1,44]	1,53 [0,56 ; 4,19]
≥ 80 ans	0,56 [0,18 ; 1,77]	0,67 [0,26 ; 1,74]
Type de procédure		
Reprise de pontage	1,03 [0,33 ; 3,25]	2,51 [0,78 ; 8,01]
Pontage associé à une autre procédure	0,78 [0,53 ; 1,13]	1,55 [0,86 ; 2,81]
Autre	0,74 [0,45 ; 1,20]	1,24 [0,53 ; 2,90]
Administration d'aspirine		
Aucune	0,95 [0,61 ; 1,48]	1,72 [0,92 ; 3,22]
Toute utilisation	0,68 [0,46 ; 0,99]	1,39 [0,73 ; 2,64]
Pathologie concomitante		
Aucune	1,25 [0,74 ; 2,12]	4,40 [1,28 ; 15,15]
Toute	0,64 [0,45 ; 0,91]	1,24 [0,76 ; 2,03]
Taux d'hémoglobine à l'inclusion (g/dl)		
< 11,0	0,98 [0,38 ; 2,51]	2,15 [0,72 ; 6,42]
11,0 à 14,0	0,68 [0,46 ; 1,02]	1,10 [0,61 ; 1,97]
> 14,0	0,95 [0,59 ; 1,53]	2,76 [1,01 ; 7,50]

Résultats sur les critères de jugement secondaires

Cf chapitre tolérance 9.2.1.1

9.1.2 Etudes versus placebo

9.1.2.1 Pontage aorto-coronarien isolé sous CEC (Lemmer, 1994)¹⁵

Une étude clinique, multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle a inclus 216 patients, dont 151 patients hospitalisés dans le cadre d'un 1^{er} pontage et 65 patients dans le cadre d'une ré-opération pour pontage. Les résultats en termes de besoin transfusionnel ont montré que le traitement par aprotinine permettait de réduire de façon statistiquement significative l'exposition aux produits sanguins quel que soit le sous-groupe de patients (1^{er} pontage ou ré-opération d'un pontage). Le nombre total moyen d'exposition aux produits sanguins²⁴ par patient était de 2,2 pour les patients recevant un traitement par aprotinine versus 5,7 pour les patients recevant le placebo ($p=0,010$) (sous-groupe 1^{er} pontage) et respectivement 0,3 versus 10,7 ($p<0,001$) (sous-groupe ré-opération).

9.1.2.2 Premier pontage aorto-coronarien¹⁷

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'aprotinine en termes de réduction des hémorragies

²⁴ Somme des unités de globules rouges, de plaquettes, de plasma frais congelé et de cryoprécipités transfusés à chaque patient.

et des besoins transfusionnels chez les patients bénéficiant d'un 1^{er} pontage aorto-coronarien (n=704). Comparativement aux patients recevant le placebo, le nombre moyen d'unités de culots globulaires transfusés par patient était réduit d'environ 50% chez les patients traités par aprotinine, (0,8 ± 0,1 pour aprotinine « dose élevée » [p=0,000] et 0,9 ± 0,1 pour aprotinine « dose faible » [p=0,000] versus 1,8 ± 0,2 pour placebo. La comparaison principale de l'étude est celle de l'aprotinine « dose élevée » au placebo.

L'étude Van der Linden¹⁹ d'évaluation de l'impact de l'aprotinine sur les hémorragies et les besoins transfusionnels chez les patients bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien traités par clopidogrel, n'est pas présentée car cette étude suédoise est monocentrique et de l'acide tranexamique pouvait être administré dans les 2 groupes.

9.1.2.3 Ré-opération pour un pontage aorto-coronarien

Une étude clinique (Cosgrove, 1992)¹⁴ prospective, randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, avait pour objectif de déterminer l'effet de l'aprotinine sur la réduction des saignements, des besoins transfusionnels et des complications des saignements, dans le cadre d'une ré-opération pour un pontage aorto-coronarien sous CEC. L'étude a inclus 169 patients. Les résultats ont mis en évidence une réduction statistiquement significative des besoins transfusionnels chez les patients recevant de l'aprotinine versus placebo. La proportion de patients transfusés était moins importante dans les groupes recevant l'aprotinine (« dose élevée » : 45,6% ; « dose faible » : 51,8%), comparativement au groupe placebo (78,6%) (p=0,001).

Une étude clinique (Levy, 1996)¹⁶ prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle avait pour objectifs d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'aprotinine administrée selon trois schémas thérapeutiques « dose élevée », « dose faible » et « administration uniquement dans la pompe » chez les patients adultes bénéficiant d'une ré-opération pour pontage (pontages aorto-coronariens répétés). Un total de 287 patients bénéficiant d'une ré-opération pour un pontage aorto-coronarien a été randomisé. La proportion de patients nécessitant une transfusion de culots globulaires jusqu'à 12 jours après l'opération était réduite de façon statistiquement significative comparativement au placebo et ce, quel que soit le groupe de patients recevant un traitement par aprotinine (« dose élevée » : n=33, 54%, p=0,007 et « dose faible » : n=27,46%, p=0,001 versus placebo : n=49, 75%).

9.1.2.4 Résultats de l'analyse groupée réalisée lors de l'évaluation par le CHMP

✓ Résultats dans le cadre d'un premier pontage aorto-coronarien

Une analyse groupée de 4 études cliniques contrôlées versus placebo, Lemmer et al. 1994¹⁵, Lemmer et al. 1996¹⁷, Alderman¹⁸ et Levy¹⁶ a mis en évidence une différence statistiquement significative entre les patients traités par aprotinine « dose élevée » et ceux recevant le placebo sur l'ensemble des critères, à l'exception du critère de la proportion de patients nécessitant une nouvelle opération suite à des saignements diffus.

Tableau 5 : Résultats de l'analyse groupée : 1^{er} pontage

Variables évaluées	Placebo (N=624)	Aprotinine « dose élevée » (N= 641)
% de patients nécessitant une transfusion de culot(s) globulaire(s)	53,5%	36,8%*
% de patients nécessitant une transfusion ≥ 5 culots globulaires	10,1%	2,8%*
% de patient nécessitant une transfusion de plaquettes	17,6%	4,1%*
Nombre moyen ± ET de culots globulaires transfusés	1,7 ± 2,4	0,9 ± 1,4*
Volume moyen ± ET de culots globulaires transfusés	584 ± 840	295 ± 503*
Nombre moyen ± ET d'unités de plaquettes transfusées	1,3 ± 3,7	0,3 ± 1,5*
Nombre moyen ± ET d'unités de cryoprécipités transfusées	0,5 ± 2,2	0,0 ± 0,0*
Nombre moyen ± ET d'unités de plasma frais congelé transfusées	0,6 ± 1,7	0,2 ± 0,9*

Variables évaluées	Placebo (N=624)	Aprotinine « dose élevée » (N= 641)
Débit moyen ± ET du drainage thoracique (ml/h)	87 ± 67	39 ± 32*
Volume total moyen ± ET de liquide de drainage thoracique (ml) [#]	1,232 ± 711	705 ± 493*
% de patients nécessitant une nouvelle opération suite à des saignements diffus	1,4%	0% [#]

* Différence statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,05$) ; [#] Exclu les patients ayant besoin d'une nouvelle opération.

- ✓ Résultats dans le cadre d'une ré-opération pour un pontage aorto-coronarien (pontages répétés)

Une analyse groupée de 3 études cliniques contrôlées versus placebo Cosgrove¹⁴, Lemmer¹⁵ et Levy¹⁶ a mis en évidence une différence statistiquement significative sur l'ensemble des critères à l'exception du critère de la proportion de patients nécessitant une nouvelle opération suite à des saignements diffus.

Tableau 6 : Résultats de l'analyse groupée : ré-opération pour un pontage aorto-coronarien - pontages répétés

Variables évaluées	Placebo (N=156)	Aprotinine « dose élevée » (N= 143)
% de patients nécessitant une transfusion de culot(s) globulaire(s)	76,3%	46,9%*
% de patients nécessitant une transfusion de ≥ 5 culots globulaires	27,6%	8,4%*
% de patient nécessitant une transfusion de plaquettes	44,9%	8,4%*
Nombre moyen ± ET de culots globulaires transfusés	3,7 ± 4,4	1,6 ± 2,9*
Volume moyen ± ET de culots globulaires transfusés	1,132 ± 1443	515 ± 999*
Nombre moyen ± ET d'unités de plaquettes transfusées	5,0 ± 10,0	0,9 ± 4,3*
Nombre moyen ± ET d'unités de cryoprécipités transfusées	0,9 ± 3,5	0,1 ± 0,8*
Nombre moyen ± ET d'unités de plasma frais congelé transfusées	1,3 ± 2,5	0,2 ± 0,9*
Débit moyen ± ET du drainage thoracique (ml/h)	89 ± 77	40 ± 36*
Volume total moyen ± ET de liquide de drainage thoracique (ml) [#]	1,659 ± 1226	960 ± 849*
% de patients nécessitant une nouvelle opération suite à des saignements diffus	1,9%	0%

*Différence statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0,05$)

[#] Exclus les patients ayant besoin d'une nouvelle intervention chirurgicale

9.1.3 Etude rétrospective sur base de données

Une étude a évalué l'impact du retrait de l'aprotinine sur la transfusion périopératoire et le saignement postopératoire chez des patients devant bénéficier d'une chirurgie coronaire isolée traités ou non par une bithérapie antiplaquettaire. Il s'agit d'une étude historique, rétrospective, française, multicentrique, de type avant/après incluant l'hôpital Haut-Lévêque (Bordeaux), l'hôpital Pitié-Salpêtrière, l'hôpital Bichat-Claude Bernard (Paris), Laennec (Nantes). Une base de données

est utilisée pour identifier des patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien isolé sous un traitement prophylactique d'aprotinine (2004-2007) ou d'acide tranexamique (2008-2011). Certaines de ces bases de données ont déjà été publiées sous forme d'articles originaux^{25,26,27}. Il était prévu d'inclure 2453 patients consécutifs (1224 ayant reçu de l'aprotinine et 1229 de l'acide tranexamique). Le calcul d'effectif a été réalisé en prenant l'hypothèse d'un taux de transfusion de 50% (taux basé les données de transfusion en chirurgie cardiaque récemment publiées²⁸), dans le groupe témoin (acide tranexamique), et d'une réduction de 7,5% du nombre patients transfusé dans le groupe aprotinine (42,5%), avec un risque alpha de 5%, un risque bêta de 90%, soit un nombre de patients par groupe de 927. Considérant possible une perte de données, 20% de patients supplémentaire par groupe, étaient nécessaires, soit un total d'au moins 1112 patients par groupe. Le critère de jugement principal était la perte sanguine totale dans les 24 heures suivant l'intervention. Les critères secondaires incluaient la transfusion périopératoire durant le séjour au bloc opératoire et la réanimation, le saignement postopératoire et l'incidence des reprises hémostatiques chirurgicales. Les résultats ne sont, à ce jour, pas publiés.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

9.2.1.1 Etude versus acide tranexamique (BART)

Le taux de décès toutes causes à 30 jours était de 6,0% dans le groupe aprotinine versus 3,9% dans le groupe TXA (risque relatif de 1,55 IC95% [0,98 -2,36]. Un total de 25 (3,2%) décès d'origine cardiaque ont été constatés dans le groupe aprotinine versus 10 (1,3%) dans le groupe acide tranexamique (RR 2,47 IC95% [1,19-5,10]).

Résultats sur les critères de jugement secondaires

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre le groupe aprotinine et le groupe acide tranexamique en termes d'AVC, d'IM, de TVP ou d'EP, d'insuffisance respiratoire, de choc cardiogénique et d'insuffisance rénale.

Tableau 7 : Résultats sur les principaux critères secondaires

	Groupe Aprotinine	Groupe TXA	Aprotinine vs. TXA RR [IC95]	p
AVC n _{évalué} n (%)	759 22 (2,9)	753 28 (3,7)	0,78 [0,45 ; 1,35]	NS
Infarctus du myocarde n _{évalué} n (%)	717 33 (4,6)	727 28 (3,9)	1,19 [0,73 ; 1,95]	NS
Thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire n _{évalué} n (%)	712 9 (1,3)	718 8 (1,1)	1,00 [0,99 ; 1,01]	NS

²⁵ Ouattara A, Bouzguenda H, Le Manach Y, et al. Impact of aspirin with or without clopidogrel on postoperative bleeding and blood transfusion in coronary surgical patients treated prophylactically with a low-dose of aprotinin. Eur Heart J 2007; 28:1025-32.

²⁶ Ouattara A, Benhaoua H, Le Manach Y, et al. Perioperative statin therapy is associated with a significant and dose-dependent reduction of adverse cardiovascular outcomes after coronary artery bypass graft surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2009; 23:633-8.

²⁷ Berroeta C, Benbara A, Provenchère S, et al. A comparison of bilateral with single internal mammary artery grafts on postoperative mediastinal drainage and transfusion requirement. Anesth Analg 2006; 103:1380-5.

²⁸ Murphy GJ, Pike K., Rogers C.A. et al. Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery. N Engl J Med 2015; 372: 997-1008.

	Groupe Aprotinine	Groupe TXA	Aprotinine vs. TXA RR [IC95]	p
Insuffisance respiratoire n _{évalué} n (%)	771 96 (12,5)	769 100 (13,0)	0,96 [0,74 ; 1,24]	ND
Choc cardiogénique n _{évalué} n (%)	772 112 (14,5)	769 112 (14,6)	1,00 [0,78 ; 1,27]	ND
Insuffisance rénale (critère composite) Condition pré-existante n _{évalué} n (%)	770 129 (16,8)	766 137 (17,9)	0,94 [0,75 ; 1,17]	NS
Nouvelle condition n _{évalué} n (%)	770 102 (13,2)	766 97 (12,7)	1,05 [0,81 ; 1,36]	ND

AVC : accident vasculaire cérébral ; IM : Infarctus du myocarde ; TVP : thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; TXA : Acide tranexamique, ND : non disponible.

Conclusions du CHMP et du groupe scientifique consultatif sur l'étude BART²⁹

Plusieurs faiblesses méthodologiques de l'étude BART ont été soulevées par le CHMP notamment :

- Les analyses intermédiaires non prévues au protocole,
- L'exclusion non justifiée après la randomisation de 137 patients pour l'analyse des critères d'évaluation,
- Les caractéristiques des patients non homogènes entre les différents groupes à l'inclusion, malgré la randomisation,
- Le manque de données importantes sur le suivi de l'anticoagulation,
- Les changements dans la définition de certains critères composant le critère principal.

Une analyse en sous-groupe a montré que dans certains centres avec un taux de mortalité plus élevé pour l'aprotinine comparé à l'acide tranexamique, les patients sous aprotinine avaient reçu une héparinisation plus faible ou une quantité excessive de protamine.

Au vu de ces éléments, le groupe scientifique consultatif a estimé que le signal relatif à l'augmentation du risque de mortalité dans le groupe aprotinine ne pouvait être pris en compte. Cette mention figure dans le RCP de TRASYLOL au paragraphe 4.4. Toutefois que les investigateurs de l'étude BART ont répondu par la négative aux remarques/biais identifiés par les autorités de santé canadienne et européenne dans un article publié en 2014³⁰. Ils concluaient sur le fait qu'une étude confirmatoire serait nécessaire afin de lever les doutes sur les résultats de l'étude BART.

9.2.1.2 Etudes cliniques contrôlées versus placebo^{14,15,16,17,31}

Dans les études cliniques contrôlées versus placebo, randomisés, en double aveugle, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les patients traités par aprotinine et ceux traités par placebo sur les événements suivants : décès, IM, réaction allergique et choc anaphylactique, insuffisance rénale et événement thrombotique, dans le contexte d'un pontage aorto-coronarien isolé sous CEC (1^{er} pontage ou ré-opération pour pontage).

²⁹ EMA. Antifibrinolytics containing aprotinin, aminocaproic acid and tranexamic acid. Assessment report. EMA/590581/2013. 18 September 2013.

³⁰ Hébert PC, Fergusson DA, Hutton B, et al.; BART Investigators. Regulatory decisions pertaining to aprotinin may be putting patients at risk. CMAJ 2014;186(18):1379-86.

³¹ Alderman EL, Levy JH, Rich JB, et al. Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial. J Thorac Cardiovasc Surg 1998 ;116:716-30.

9.2.1.3 Méta-analyses d'essais cliniques randomisés

Une méta-analyse Cochrane a été réalisée en 2007³² et mise à jour en 2011³³. L'objectif était d'évaluer l'efficacité des 3 antifibrinolytiques en termes de réduction des transfusions de sang allogénique, et l'impact de ces traitements sur la mortalité, les ré-opérations et les complications (thromboses, IR), chez les adultes toutes chirurgies confondues. Les critères principaux étaient la proportion de patients avec une transfusion de sang allogénique, sang autologue ou des deux, les unités de sang allogénique et autologue transfusées, les pertes sanguines péri-opératoires (en 2007 seulement). Au total, 252 essais cliniques répondaient aux critères d'inclusion : aprotinine versus placebo (131), acide tranexamique versus placebo (60), acide aminocaproïque versus placebo (12) et comparaison de deux traitements actifs (49).

La chirurgie pratiquée était du type : cardiaque (n=173 études), orthopédique (n=53), hépatique (n=14), vasculaire (n=5), thoracique (n=4), gynécologique ou neurochirurgie ou orthognatique (n=1).

Tableau 8 : Principaux résultats en termes de tolérance aprotinine versus contrôle

Critères vs. contrôle	Toute chirurgie confondue		Chirurgie cardiaque	
	Nb études (nb patients)	RR [IC ₉₅]	Nb études (nb patients)	RR [IC ₉₅]
Ré-opération en raison d'un saignement	61 (6 117)	0,46 [0,34 ; 0,62]	NR	0,46 [0,34 ; 0,63]
<i>Résultats 2007</i>	51 (5 384)	0,48 [0,35 ; 0,68]	NR	0,49 [0,34 ; 0,70]
Mortalité	63 (8 876)	0,81 [0,63 ; 1,06]	NR	0,84 [0,64 ; 1,10]
<i>Résultats 2007</i>	52 (7 721)	0,90 [0,67 ; 1,20]	NR	0,95 [0,70 ; 1,28]
IM	49 (7137)	0,87 [0,69 ; 1,11]	NR	0,90 [0,71 ; 1,14]
<i>Résultats 2007</i>	40 (6 107)	0,92 [0,72 ; 1,18]	NR	0,95 [0,74 ; 1,22]
AVC	23 (3 122)	0,82 [0,44 ; 1,52]	NR	0,81 [0,40 ; 1,67]
<i>Résultats 2007</i>	15 (1 594)	0,76 [0,35 ; 1,64]	NR	0,76 [0,30 ; 1,93]
TVP	16 (1 456)	0,78 [0,47 ; 1,29]	3 (NR)	1,29 [0,36 ; 4,58]
<i>Résultats 2007</i>	15 (1 104)	0,79 [0,46 ; 1,34]	2 (NR)	2,52 [0,41 ; 15,45]
IR	27 (5 185)	1,10 [0,79 ; 1,54]	NR	1,07 [0,76 ; 1,51]
<i>Résultats 2007</i>	21 (4 412)	1,16 [0,79 ; 1,70]	NR	1,12 [0,74 ; 1,67]
EP	4 (585)	1,49 [0,42 ; 5,29]	NR	NR
<i>Résultats 2007</i>	NR	NR	NR	NR

IM : Infarctus du myocarde ; AVC : Accident vasculaire cérébral ; TVP : Thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; IR : Insuffisance rénale.

En comparaison à l'acide tranexamique, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de risque de décès, d'infarctus du myocarde, d'AVC et d'insuffisance rénale. Le risque de ré-opération en raison d'un saignement était réduit de façon statistiquement significative chez les patients traités par aprotinine, comparativement à ceux traités par l'acide tranexamique.

³² Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2007 Oct 17;(4):CD001886.

³³ Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2011 Mar 16;(3):CD001886.

Tableau 9 : Principaux résultats en termes de tolérance aprotinine versus acide tranexamique

Critères vs. acide tranexamique	Toute chirurgie confondue			Chirurgie cardiaque	
	Nb études (nb patients)	RR [IC ₉₅]	Représentation de l'étude BART dans le résultat (en poids)	Nb études (nb patients)	RR [IC ₉₅]
Ré-opération en raison d'un saignement <i>Résultats 2007</i>	17 (4 010) 13 (2 005)	0,69 [0,51 ; 0,93] 0,87 [0,50 ; 1,54]	61,4% NA	NR NR	NR NR
Mortalité <i>Résultats 2007</i>	17 (4 130) 14 (2 167)	1,35 [0,94 ; 1,93] 0,94 [0,49 ; 1,81]	65,5% NA	NR NR	NR NR
IM <i>Résultats 2007</i>	13 (3 574) 11 (1 935)	1,00 [0,71 ; 1,42] 0,82 [0,50 ; 1,35]	49,6% NA	NR NR	NR NR
AVC <i>Résultats 2007</i>	6 (2 030) 4 (323)	0,88 [0,52 ; 1,47] 2,97 [0,48 ; 18,50]	88,5% NA	NR NR	NR NR
IR <i>Résultats 2007</i>	6 (2 238) 3 (287)	1,02 [0,79 ; 1,31] 0,46 [0,11 ; 2,01]	94,5% NA	NR NR	NR NR

IM : Infarctus du myocarde ; AVC : Accident vasculaire cérébral ; TVP : Thrombose veineuse profonde ; EP : embolie pulmonaire ; IR : Insuffisance rénale ; NA : Non applicable ; NR : non renseigné.

9.2.1.4 Etudes observationnelles

Une association entre l'administration d'aprotinine et une augmentation de la mortalité a été rapportée dans certaines études observationnelles non randomisées (notamment, Mangano et al. 2007³⁴, Schneeweiss et al. 2008 et Shaw et al. 2008³⁵), tandis que d'autres études non randomisées n'ont pas rapporté une telle association (notamment Karkouti et al. 2006³⁶, Mangano et al. 2006³⁷, Coleman et al. 2007³⁸, Pagano et al. 2008³⁹, Ngaage et al. 2008⁴⁰, Karkouti et al. 2010⁴¹).

Le RCP de TRASYLOL indique que « dans ces études, l'aprotinine a généralement été administrée à des patients ayant davantage de facteurs de risque d'augmentation de la mortalité avant l'intervention chirurgicale que les patients des autres groupes de traitement. La plupart des études n'ont pas pris correctement en compte ces différences de facteurs de risque à l'inclusion et l'influence de ces facteurs de risque sur les résultats n'est pas connue.

L'interprétation de ces études observationnelles est donc limitée et une association entre l'administration d'aprotinine et l'augmentation de la mortalité ne peut être ni établie ni réfutée.

L'aprotinine ne doit donc être administrée que dans l'indication autorisée du pontage aorto-coronarien isolé, après avoir évalué attentivement les bénéfices et risques éventuels. »

³⁴ Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, et al. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. JAMA 2007;297(5):471-9.

³⁵ Shaw AD, Stafford-Smith M, White WD, et al. The effect of aprotinin on outcome after coronary-artery bypass grafting. N Engl J Med 2008;358(8):784-93.

³⁶ Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. Transfusion 2006;46(3):327-38.

³⁷ Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. N Engl J Med 2006;354(4):353-65.

³⁸ Coleman CI, Rigali VT, Hammond J, et al. Evaluating the safety implications of aprotinin use: the Retrospective Evaluation of Aprotinin in Cardio Thoracic Surgery (REACTS). J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133(6):1547-52.

³⁹ Pagano D, Howell NJ, Freemantle N, et al. Bleeding in cardiac surgery: the use of aprotinin does not affect survival. J Thorac Cardiovasc Surg 2008;135(3):495-502.

⁴⁰ Ngaage DL, Cale AR, Cowen ME, et al. Aprotinin in primary cardiac surgery: operative outcome of propensity score-matched study. Ann Thorac Surg 2008;86(4):1195-202.

⁴¹ Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. The risk-benefit profile of aprotinin versus tranexamic acid in cardiac surgery. Anesth Analg 2010;110(1):21-9.

9.2.1.5 Aprotinine et anaphylaxie : analyse de plus de 12 403 expositions à l'aprotinine⁴²

En 2007, une base de données a recensé les réactions anaphylactiques sous aprotinine sur plus de 12 403 opérations cardiaques, dont 801 ré-expositions.

Onze réactions allergiques ont été enregistrées sur 11 602 patients après une première exposition soit 0,09% [IC (0,05-0,16%)] dont aucune n'a été sévère. Douze réactions ont été enregistrées sur 801 ré-expositions soit 1,5% [IC 0,86-2,6%] dont 5 réactions sévères. Le risque après ré-exposition apparaît le plus souvent entre le 4^{ème} et le 30^{ème} jour et décroît considérablement après 6 mois.

9.2.2 Données issues des PSUR

La première AMM de TRASYLOL a été octroyée en Allemagne en 1959. L'AMM de TRASYLOL a été suspendue dans le monde entier à partir du 05/11/2007. La levée de la suspension de l'AMM a été réalisée le 19/09/2011 au Canada, et par décision de la Commission européenne du 18 septembre 2013 en Europe. A ce jour, 19 PSUR (Periodic Safety Update Report) / PBRER (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report) ont été réalisés. Le dernier PSUR/PBRER qui couvre la période du 1er juillet 2013 au 30 juin 2014 ne met pas en évidence de nouveau signal.

9.2.3 Données issues du RCP

« La sécurité de l'aprotinine a été évaluée dans plus de 45 études de phase II et de phase III portant sur plus de 3 800 patients exposés à l'aprotinine. Au total, environ 11 % des patients traités par l'aprotinine ont présenté des effets indésirables. L'effet indésirable le plus grave a été l'infarctus du myocarde. Les effets indésirables doivent être interprétés en tenant compte du contexte chirurgical. »

9.2.4 Plan de gestion des risques

Risques de tolérance importants identifiés	Anaphylaxie Impact d'une précédente exposition à la fibrine ou à l'aprotinine Insuffisance rénale Evénements thrombotiques et emboliques Surveillance de l'anticoagulation
Risques de tolérance potentiellement important	-
Interactions importantes identifiées	Aminosides et dysfonction rénale
Interactions importantes identifiées avec d'autres produits	Test pour le temps de coagulation activé relié au risque de thrombose et d'événement embolique
Informations manquantes concernant la tolérance	Utilisation hors AMM Femme enceinte ou allaitant Tolérance chez les patients de plus de 75 ans Utilisation chez l'enfant Utilisation concomitante avec des médicaments qui améliorent l'hémostase et les nouveaux anticoagulants oraux

⁴² Dietrich W, Ebell A, Busley R et al. Aprotinin and Anaphylaxis: Analysis of 12,403 Exposures to Aprotinin in Cardiac Surgery. Ann Thorac Surg 2007; 84: 1144-50.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Un registre doit être mis en place pour consigner les informations d'utilisation pour les patients exposés à l'aprotinine dans les centres de chirurgie cardiaque. Les informations renseignées dans le registre incluront notamment : le type de procédure chirurgicale, les indications, et les caractéristiques des patients (facteurs de risque, conditions d'utilisation, respect des conditions d'administration précisées dans le RCP). Le registre devra également permettre de collecter ces informations sur l'éventuelle utilisation en dehors de l'AMM. Les mises à jour du registre seront communiquées aux autorités nationales compétentes avec les rapports périodiques de sécurité (PSUR).

09.4 Résumé & discussion

Les données d'efficacité disponibles quant à l'utilisation de l'aprotinine dans sa nouvelle indication en prévention dans l'indication du pontage aorto-coronarien isolé sous CEC sont les résultats issus:

- de l'étude BART versus acide tranexamique à l'origine de la procédure d'arbitrage^{20,21},
- d'études versus placebo, qui avaient été versées au dossier initial de demande d'AMM de TRASYLOL,
- des analyses groupées, à l'initiative du CHMP, de 4 études versus placebo^{15, 17, 18, 16} dans le cadre d'un 1^{er} pontage et de 3 études versus placebo Cosgrove¹⁴, Lemmer¹⁵ et Levy¹⁶ dans le cadre d'un pontage répété.

En 2007, l'étude canadienne BART qui comparait l'aprotinine aux analogues de la lysine (acide tranexamique notamment), a été arrêtée en raison d'une suspicion de sur-risque de mortalité dans le groupe aprotinine par rapport à l'acide tranexamique. Cette étude a inclus des patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque à haut risque sous CEC, ne correspondant pas tous à l'indication actuelle de TRASYLOL car 56,1% des patients du groupe aprotinine et 55,5% des patients du groupe TXA ont bénéficié d'un pontage associé à un autre type de procédure. De plus, les patients inclus étaient, au plus, à risque intermédiaire. Les résultats sur le critère composite principal des hémorragies massives post-opératoires ne montraient pas de différence statistiquement significative entre le groupe aprotinine comparativement au groupe acide tranexamique (RR=0,79 IC95% [0,59 ; 1,05]). Aucune différence significative n'était observée en termes de risque de décès lié à une hémorragie (RR=1,36 IC95% [0,55 ; 3,36]) (un des composants du critère composite).

En termes de décès toute cause confondue à 30 jours (critère secondaire), la différence entre les 2 groupes de patients n'était pas statistiquement significative : groupe aprotinine (6,0%), comparativement aux patients traités par TXA (3,9%) soit un risque relatif de 1,55 IC95% [0,98 - 2,36]. Un total de 25 (3,2%) décès d'origine cardiaque ont été constatés dans le groupe aprotinine versus 10 (1,3%) dans le groupe acide tranexamique (RR 2,47 IC95% [1,19-5,10]).

La méthodologie de l'étude BART a fait l'objet de critiques par le CHMP et le RCP de TRASYLOL précise qu' « en raison de plusieurs insuffisances méthodologiques, aucune conclusion robuste concernant l'augmentation des risques cardiovasculaires ou de surmortalité ne peut être tirée des résultats de l'essai BART ».

Les études cliniques contrôlées versus placebo ont mis en évidence une réduction statistiquement significative des besoins transfusionnels chez les patients recevant de l'aprotinine versus placebo quel que soit le groupe de patients (1^{er} pontage ou ré-opération d'un pontage). L'analyse groupée des données des études versus placebo a mis en évidence une réduction des besoins transfusionnels chez les patients traités par aprotinine comparativement au placebo, avec une proportion de patients nécessitant une transfusion de culots globulaires de 36,8% versus 53,5% (1^{er} pontage) et de 46,9% versus 76,3% (pontages répétés), respectivement pour les patients du groupe aprotinine « dose élevé » et pour ceux du groupe placebo.

Dans la mesure où les techniques chirurgicales et les caractéristiques des patients ont régulièrement évolué, et en raison de la disponibilité d'un comparateur cliniquement pertinent

(acide tranexamique), les résultats des études versus placebo ne sont pas interprétables et sont donc d'un intérêt très limité.

Une méta-analyse Cochrane n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de risque de décès, d'infarctus du myocarde, d'AVC et d'insuffisance rénale entre aprotinine et acide tranexamique au décours de différents types de chirurgies. Le risque de réopération en raison d'un saignement était réduit de façon statistiquement significative chez les patients traités par aprotinine, comparativement à ceux recevant l'acide tranexamique. Toutefois, la population des études était plus large que celle relevant de l'indication de TRASYLOL, le risque chirurgical était fréquemment intermédiaire, la durée de la CEC n'était pas prise en compte.

Les données disponibles ne fournissent pas d'informations sur l'impact éventuel de TRASYLOL sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins.

L'ancienneté des études et l'inclusion de population plus larges que celles relevant de l'indication désormais limitée de TRASYLOL ne permet pas d'assurer la transposabilité des résultats observés. Par conséquent, TRASYLOL apporte une réponse partielle au besoin médical mal couvert.

09.5 Programme d'études

Il n'y a pas d'étude clinique en cours ou prévue.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La chirurgie de revascularisation coronaire reste, malgré de nombreux progrès, pourvoyeuse de saignements assez fréquents et de transfusion de produits sanguins. Les perturbations hémostatiques induites par la CEC (dysfonction plaquettaire, déficit des facteurs de la coagulation, inflammation, augmentation de la fibrinolyse) sont majeures et favorisent spontanément un saignement péri opératoire. L'allongement du temps de CEC accroît considérablement ce risque.

TRASYLOL est un médicament de 1^{ère} intention utilisé à titre préventif pour la réduction des saignements et des besoins transfusionnels, chez les patients adultes à haut risque de saignement majeur, correspondant majoritairement aux patients sous double anti agrégation plaquettaire qui ne peut être arrêtée sans risque dans les 5 jours qui précèdent le pontage aorto-coronarien isolé sous CEC. En dehors de cette situation, l'évaluation du risque de saignement dépend de différentes variables à prendre en compte telles que par exemple les anomalies de la coagulation acquises ou congénitales, la thrombopénie, la dysfonction plaquettaire, le refus de transfusion (témoin de Jehovah notamment).

Il est recommandé d'évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque avant d'administrer l'aprotinine à des patients ayant une altération préexistante de la fonction rénale ou à des patients présentant des facteurs de risque (comme un traitement concomitant par les aminoglycosides). Une augmentation des taux d'insuffisance rénale et de mortalité par rapport à des témoins historiques appariés pour l'âge a été rapportée chez les patients traités par l'aprotinine au cours d'hypothermies profondes avec arrêt circulatoire sous CEC accompagnant les opérations de l'aorte thoracique⁴³. Une héparinisation appropriée doit être effectuée.

⁴³ RCP de TRASYLOL

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► Les pontages aorto-coronariens isolés sous circulation extracorporelle sont souvent à l'origine de saignements importants et impliquent un recours fréquent à des transfusions sanguines qui sont, encore aujourd'hui, associées à des risques pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient.

► TRASYLOL entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

► Il existe une seule alternative thérapeutique médicamenteuse.

► TRASYLOL est un médicament de 1^{ère} intention utilisé à titre préventif chez les patients adultes bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien isolé sous CEC à haut risque de saignement majeur (cf paragraphe 010 Place dans la stratégie thérapeutique).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie au cours de laquelle TRASYLOL peut être utilisé,
 - sa faible prévalence,
 - du besoin médical mal couvert,
 - la démonstration d'efficacité et de tolérance de l'aprotinine versus acide tranexamique, non exempte de biais,
 - l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins,
- TRASYLOL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TRASYLOL est important dans l'indication de l'AMM « à titre préventif pour la réduction des saignements et des besoins transfusionnels chez les patients adultes bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien isolé sous circulation extracorporelle (c.-à-d. un pontage aorto-coronarien non associé à une autre intervention de chirurgie cardiovasculaire) à haut risque de saignement majeur». Les patients à haut risque de saignement majeur sont définis dans le paragraphe stratégie thérapeutique.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « à titre préventif pour la réduction des saignements et des besoins transfusionnels chez les patients adultes bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien isolé sous circulation extracorporelle (c.-à-d. un pontage aorto-coronarien non associé à une autre intervention de chirurgie cardiovasculaire) à haut risque de saignement majeur » et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données disponibles d'efficacité sur les saignements et les besoins transfusionnels et de tolérance versus acide tranexamique issus d'une étude clinique non exempte de biais, ayant inclus une population plus large que celle relevant de l'indication de TRASYLOL
- de la méta analyse qui ne permet pas de mettre en évidence un avantage de l'aprotinine par rapport à l'acide tranexamique dans la population relevant de l'indication de TRASYLOL,

la Commission considère que TRASYLOL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'acide tranexamique en tant que traitement préventif chez les patients adultes à haut risque de saignement majeur, représentés majoritairement par les patients sous double anti agrégation plaquettaire qui ne peut être arrêtée sans risque dans les 5 jours qui précèdent le pontage aorto-coronarien isolé sous circulation extracorporelle (c.-à-d. un pontage aorto-coronarien non associé à une autre intervention de chirurgie cardiovasculaire).

011.3 Population cible

La base de données élémentaire de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire recense 10 350 patients⁴⁴ revascularisés avec une CEC pour l'année 2014¹¹. Parmi ces patients, 619 patients (6%) étaient à risque élevé de mortalité en fonction de la classe EuroSCORE 2 (EuroSCORE >5). Deux études évaluant le risque transfusionnel d'une double anti agrégation plaquettaire préopératoire font état d'un taux de 7% de patients qui bénéficient d'une revascularisation coronaire chirurgicale sous bithérapie anti-agrégante prise dans un délai inférieur à 5 jours^{45,46}.

Estimation

Par conséquent, la population cible de TRASYLOL, dans le cadre de son utilisation à titre préventif chez les patients adultes à hauts risques de saignement majeur, c'est-à-dire majoritairement les patients sous double anti agrégation plaquettaire qui ne peut être arrêtée sans risque dans les 5 jours qui précèdent le pontage aorto-coronarien isolé sous CEC peut être estimée à environ 725 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes de données

La Commission souhaite avoir connaissance des données permettant :

- de caractériser les patients traités par TRASYLOL en France, incluant un score de risque de saignement,
- d'apprécier l'efficacité de TRASYLOL sur la base de critères cliniques pertinents,
- d'apprécier la tolérance de TRASYLOL.

⁴⁴ 61 centres ont participé à la base de données de chirurgie cardiaque Epicard.

⁴⁵ Miceli A, Duggan SM, Aresu G, et al. Combined clopidogrel and aspirin treatment up to surgery increases the risk of postoperative myocardial infarction, blood loss and reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Eur J Cardiothorac Surg 2013;43(4):722-8.

⁴⁶ Kremke M, Tang M, Bak M, et al. Antiplatelet therapy at the time of coronary artery bypass grafting: a multicentre cohort study. Eur J Cardiothorac Surg 2013;44(2):e133-40.