

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS
19 JANVIER 2022

aprotinine
TRASYLOL 500 000 UIK/50 ML, solution injectable

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans 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.

Le service médical rendu est désormais faible, auparavant il était important.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à l'acide tranexamique.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La chirurgie de revascularisation coronaire reste, malgré de nombreux progrès, pourvoyeuse de saignements assez fréquents nécessitant la transfusion de produits sanguins, notamment chez les patients porteurs de facteurs de risque. 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 ce risque.

Dans son avis du 30 juin 2021, la Commission a considéré qu'EXACYL (acide tranexamique) 0,5 g/5 mL I.V., solution injectable est un traitement de 1^{ère} intention dans les situations justifiant une inhibition de la fibrinolyse en prévention des hémorragies, son utilisation doit être réservée aux chirurgies majeures considérées à haut risque hémorragique du fait de la nature de l'intervention ou du terrain du patient, telle que la chirurgie cardiaque.

Place du médicament

TRASYLOL (aprotinine) est une option thérapeutique utilisée 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 un pontage aorto-coronarien sous CEC. En dehors de cette situation, l'évaluation du risque de saignement et de ses conséquences, 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 Jéhovah notamment).

Dans ce contexte, on ne dispose pas de données comparatives robustes permettant de positionner TRASYLOL (aprotinine) par rapport à son comparateur cliniquement pertinent, EXACYL (acide tranexamique). Le choix entre ces médicaments devra se faire au regard des données d'efficacité et de tolérance, en prenant en compte notamment le fait qu'une augmentation des taux d'insuffisance rénale et de mortalité (par rapport à des témoins historiques appariés sur l'âge) avait été rapportée avec l'aprotinine au cours d'interventions sur l'aorte thoracique sous CEC avec hypothermie profonde. Des signaux de tolérance avec l'aprotinine, notamment des troubles rénaux et/ou des événements cardiovasculaires, avaient conduit à une restriction de son indication en date du 19 juin 2014 uniquement chez les patients bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien isolé (non combiné à une autre chirurgie cardiaque), à risque élevé de saignement majeur. Il est donc 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 avec des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale (comme un traitement concomitant par AINS ou aminoglycoside).

La Commission souligne que, selon les données du registre NAPaR, la majorité des patients traités par l'aprotinine en France le sont dans des indications hors AMM de TRASYLOL (aprotinine), pour lesquelles le rapport bénéfice/risque de l'aprotinine est, à ce jour, mal établi. Dans ce contexte, la Commission attire l'attention des prescripteurs sur l'importance du respect du cadre des prescriptions dans le champ de l'AMM de TRASYLOL (aprotinine).

Motif de l'examen	Réévaluation à la demande de la Commission
Indication concernée	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	FAIBLE
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données cliniques initiales 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 (aprotinine) et d'une méta-analyse qui ne permettait 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 (aprotinine), - des nouvelles données d'efficacité issues d'une étude rétrospective ayant évalué l'aprotinine versus acide tranexamique, présentant des limites méthodologiques qui ne permettent pas non plus de mettre en évidence un avantage par rapport à l'acide tranexamique, et donc de lever les incertitudes relevées lors l'évaluation précédente par la Commission, - des données descriptives de l'étude post-inscription basée sur le registre européen NAPaR des patients traités par l'aprotinine qui mettent en lumière un taux élevé de prescriptions hors AMM en France avec moins de 15 % des utilisations de TRASYLOL (aprotinine) (n=47/346 patients, 13,6%) réalisées dans le champ de l'indication AMM, ce qui ne permet pas d'apprécier l'efficacité dans l'indication de l'AMM ; - du profil de tolérance qui ne met pas en évidence de nouveau signal dans un contexte où une augmentation des taux d'insuffisance rénale et de mortalité (par rapport à des témoins historiques appariés sur l'âge) avait été rapportée avec l'aprotinine au cours d'hypothermies profondes avec arrêt circulatoire sous CEC accompagnant la chirurgie de l'aorte thoracique, <p>la Commission considère que TRASYLOL (aprotinine) 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 (aprotinine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TRASYLOL (aprotinine) est une option thérapeutique utilisée 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 un pontage aorto-coronarien sous CEC. En dehors de cette situation, l'évaluation du risque de saignement et de ses conséquences, 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 Jéhovah notamment).</p> <p>Dans ce contexte, on ne dispose pas de données comparatives robustes permettant de positionner TRASYLOL (aprotinine) par rapport à son comparateur cliniquement pertinent, EXACYL (acide tranexamique). Le choix entre ces médicaments devra se faire au regard des données d'efficacité et de tolérance, en prenant en compte notamment le fait qu'une augmentation des taux d'insuffisance rénale et de mortalité (par rapport à des témoins historiques appariés sur l'âge) avait été rapportée avec</p>

l'aprotinine au cours d'interventions sur l'aorte thoracique sous CEC avec hypothermie profonde. Des signaux de tolérance avec l'aprotinine, notamment des troubles rénaux et/ou des événements cardiovasculaires, avaient conduit à une restriction de son indication en date du 19 juin 2014 uniquement chez les patients bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien isolé (non combiné à une autre chirurgie cardiaque), à risque élevé de saignement majeur. Il est donc 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 avec des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale (comme un traitement concomitant par AINS ou aminoglycoside).

La Commission souligne que, selon les données du registre NAPaR, la majorité des patients traités par l'aprotinine en France le sont dans des indications hors AMM de TRASYLOL (aprotinine), pour lesquelles le rapport bénéfice/risque de l'aprotinine est, à ce jour, mal établi. Dans ce contexte, la Commission attire l'attention des prescripteurs sur l'importance du respect du cadre des prescriptions dans le champ de l'AMM de TRASYLOL (aprotinine).

Population cible

La population cible de TRASYLOL (aprotinine), dans le cadre de son utilisation à titre préventif chez les patients adultes à haut risque 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 au maximum à 1 237 patients.

01 CONTEXTE

Cet avis porte sur les résultats finaux de l'étude post-inscription de la spécialité TRASYLOL (aprotinine) 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 ».

Dans son avis du 25 janvier 2017, la Commission de la Transparence avait octroyé un service médical rendu important à TRASYLOL (aprotinine) dans cette indication et une ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu) par rapport à l'acide tranexamique.

Elle avait également formulé la demande de données complémentaires permettant :

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

02 INDICATIONS

« 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 (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). »

03 POSOLOGIE

« Un test approprié de recherche des anticorps IgG anti-aprotinine peut être envisagé avant l'administration d'aprotinine (voir rubrique 4.3 du RCP).

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 (voir rubrique 4.4 du RCP).

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.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de TRASYLOL chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale

L'expérience clinique disponible suggère que les patients avec une altération de la fonction rénale ne nécessitent pas d'adaptation posologique.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée relative à un ajustement posologique n'est disponible chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique.

Sujets âgés

L'expérience clinique rapportée n'a pas identifié de différences de réponse chez les patients âgés.

Mode d'administration

L'aprotinine doit être administrée en perfusion à l'aide d'une voie veineuse centrale. La même lumière ne doit pas être utilisée pour l'administration d'un autre médicament. En cas d'utilisation d'un cathéter central multi-lumières, il n'est pas nécessaire d'utiliser un cathéter distinct.

L'aprotinine doit uniquement être administrée chez des patients en position couchée et doit être administrée lentement (au maximum 5 à 10 ml/min) sous forme d'une injection intraveineuse ou d'une perfusion courte. »

04 BESOIN MEDICAL

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-coronarien¹. 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 invalidité².

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...)³. Selon la « check-list » élaborée par la HAS⁴, 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 allogénique⁵.

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.

¹ Haute Autorité de Santé. Bon usage des technologies de santé. Angioplastie coronaire : intérêt et limites des « stents actifs ». HAS. La Plaine Saint-Denis. Octobre 2009. Document actualisé en décembre 2012.

² 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.

³ Bonhomme F. Le saignement au bloc opératoire. Le Congrès Médecins. Conférence d'essentiel. Sfar. 2014.

⁴ Haute Autorité de Santé. Check-list « sécurité du patient au bloc opératoire ». Version 2016.

⁵ 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.

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 transfusions³.

En chirurgie cardiovasculaire, l'administration prophylactique d'acide tranexamique est recommandée avant la mise en place de la CEC dans le cadre d'un pontage coronarien (grade 1A)⁶.

Dans son avis du 30 juin 2021, la Commission a considéré qu'EXACYL (acide tranexamique) 0,5 g/5 mL I.V., solution injectable qui inhibe plus spécifiquement la conversion de plasminogène en plasmine est un traitement de 1^{ère} intention dans les situations justifiant une inhibition de la fibrinolyse en prévention des hémorragies. Son utilisation doit être réservée aux chirurgies majeures considérées à haut risque hémorragique du fait de la nature de l'intervention ou du terrain du patient, telle que la chirurgie cardiaque⁶.

Dans son avis du 25 janvier 2017, la Commission a considéré que TRASYLOL (aprotinine) 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 thoracique⁷. Une héparinisation appropriée doit être effectuée.

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 partiellement couvert. Il persiste néanmoins un besoin de disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans cette indication.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les CCP de TRASYLOL (aprotinine) sont les thérapeutiques utilisées en prévention 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.

Dans son avis du 30 juin 2021, la Commission a considéré qu'EXACYL (acide tranexamique) 0,5 g/5 mL I.V., solution injectable est un traitement de 1^{ère} intention dans les situations justifiant une inhibition de la fibrinolyse en prévention des hémorragies. Son utilisation doit être réservée aux chirurgies majeures considérées à haut risque hémorragique du fait de la nature de l'intervention ou du terrain du patient, telle que la chirurgie cardiaque⁶.

⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence EXACYL (acide tranexamique) 30 juin 2021.

⁷ RCP de TRASYLOL (aprotinine).

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
EXACYL 0,5 g/5 ml, Solution injectable (acide tranexamique) Sanofi-Aventis France	Non	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	30/06/2021 (extension d'indications)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique de prévention et de traitement des hémorragies dues à une fibrinolyse générale ou locale chez l'adulte et l'enfant à partir d'un an lors d'une intervention chirurgicale gynécologique, thoracique abdominale et autres interventions chirurgicales majeures telles qu'une chirurgie cardiovasculaire.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Aucun comparateur non médicamenteux n'a été identifié.

Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent de TRASYLOL (aprotinine) est le médicament cité dans le tableau.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Nouvelles données d'efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Il s'agit de l'étude multicentrique « AproTinin versus Tranexamic Acid in isolated Coronary artery bypass Surgery » (ATTACS), réalisée dans 4 centres français, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'aprotinine par rapport à l'acide tranexamique chez les patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien isolé⁸.

Cette étude rétrospective combinait les données individuelles issues de 4 études publiées et de 3 bases de données (Bordeaux, n=453, Nantes, n=210, Paris Pitié Salpêtrière, n=344). Dans chaque centre, les patients âgés de 18 ans ou plus ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien isolé avec une CEC et recevant un traitement prophylactique par aprotinine ou acide tranexamique ont été identifiés. Les données individuelles des patients ont été réparties en deux groupes : aprotinine et acide tranexamique. Les patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien sans CEC ou une procédure cardiaque additionnelle étaient exclus.

Le critère de jugement principal était la perte sanguine totale dans les 24 heures suivant l'opération.

Les critères de jugement secondaires non hiérarchisés étaient les suivants :

- transfusions de produits sanguins allogéniques (globules rouges, plasma congelé et plaquettes) au cours de la période péri-opératoire (intra opératoire et dans l'unité de soins intensifs) ;
- nouvelle intervention chirurgicale pour investiguer tout saignement récurrent ;
- traitement de l'insuffisance rénale ;
- durée d'hospitalisation en unité de soin intensifs ;
- mortalité à l'hôpital.

Sur la base de précédentes études, le volume moyen estimé de perte sanguine sur 24 heures était estimé à 550 ml (écart-type : 350 ml) chez les patients recevant de l'acide tranexamique. Cette étude émettait l'hypothèse que l'utilisation d'aprotinine diminuerait sur 24 heures d'au moins 10% la perte sanguine par rapport à l'acide tranexamique. Ainsi, la taille de l'échantillon a été estimée à 1 058 patients, assurant une puissance de l'étude de 95% concernant le critère de jugement principal, sur un mode bilatéral de 0,05. En prenant en compte un taux de patients perdus de vue de 15%, il a été estimé un total de 1 200 patients par groupe.

Résultats :

Effectifs

Un total de 2 496 patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien isolé, recevant de l'aprotinine entre novembre 2003 et mai 2008 (n=1267) ou de l'acide tranexamique entre novembre 2007 et novembre 2013 (n=1229) ont été inclus.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les groupes de traitement étaient équilibrés en termes de caractéristiques de patients à l'inclusion, excepté :

- le pourcentage de patients hypertendus plus élevé dans le groupe acide tranexamique (72,6%) par rapport au groupe aprotinine (68,0%),
- le pourcentage de patients avec un antécédent d'infarctus du myocarde plus élevé dans le groupe aprotinine (43%) par rapport au groupe acide tranexamique (34,7%),
- un taux plus élevé de patients dans le groupe acide tranexamique recevait de l'aspirine seule (50,1%) par rapport au groupe aprotinine (44,8%),

⁸ Deloge, E., et al., Aprotinin vs. tranexamic acid in isolated coronary artery bypass surgery: A multicentre observational study. Eur J Anaesthesiol, 2017. 34(5): p. 280-287.

- un taux plus élevé de patients recevait un antagoniste au récepteur de l'ADP (clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor) dans le groupe aprotinine, seul ou en association avec l'aspirine (47,0% versus 44,2%), avec une variation significative entre les centres.
- le taux de créatinine était plus élevé chez les patients du groupe aprotinine par rapport au groupe acide tranexamique (102 mmol/l versus 92 mmol/l).
- la proportion de nouvelles procédures était significativement plus élevée dans le groupe aprotinine, avec 2,9% par rapport à 0,8% dans le groupe acide tranexamique.

Critère de jugement principal

La moyenne ajustée de perte sanguine au cours des 24 heures suivants la chirurgie était de 483 ml (ET : 11) chez les patients traités par l'aprotinine versus 634 ml (ET : 11) chez les patients traités par l'acide tranexamique ($p < 0,0001$), avec une interaction significative quantitative entre les centres ($p < 0,0001$) indiquant que la différence entre les groupes de traitement variait en magnitude entre les centres (cf Tableau 1).

Tableau 1 : Résultats du critère de jugement principal

Variables	Tous les patients (n=2496)	Aprotinine (n=1267)	Acide tranexamique (n=1229)	p	Interaction
Nombre de patients	2 393	1 176	1 217		
Perte sanguine en 24 heures, ml (ET)	567 ± 377	483 (11)	634 (11)	0,000	0,000

ET : écart-type.

Critère de jugement secondaire non hiérarchisé (exploratoire)

Le résultat exploratoire sur le critère de jugement secondaire non hiérarchisé de transfusion de produit sanguin périopératoire est présenté à titre indicatif (cf Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats du critère de jugement secondaire non hiérarchisé de transfusion de produit sanguin périopératoire

Variables	Tous les patients (n=2496)	Aprotinine (n=1267)	Acide tranexamique (n=1229)
Nombre de patients	2 494	1 267	1 227
Transfusion de produit sanguin périopératoire	44,5%	43,7%	46,2%

06.2 Données de tolérance issues du RCP

Aucune modification du RCP concernant les rubriques « 4.3 Contre-indications », « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » ou « 4.8 Effets indésirables » n'a été réalisée depuis l'avis précédent.

06.3 Données relatives à l'étude post-inscription sollicitée par la CT

L'étude post-inscription sollicitée par la CT dans son avis du 25 janvier 2017 est basée sur le registre européen NAPaR des patients traités par l'aprotinine qui était requis par les autorités d'enregistrement dans le plan de gestion des risques⁹. Ce registre non interventionnel, post-autorisation, d'utilisation et de tolérance de l'aprotinine a débuté en février 2016 en Europe et a pris

⁹ Avis de la Commission du 25 janvier 2017 relatif à TRASYLOL (aprotinine) : 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).

fin le 29 juin 2020 (dernier patient inclus le 31 août 2020). Le registre a concerné 8 pays : Royaume-Uni, France, Allemagne, Belgique, Finlande, Suède, Irlande et Autriche.

6.3.1 Méthode

Objectifs principaux

1. Surveiller le mode d'utilisation de l'aprotinine et enregistrer les modalités d'utilisation :
 - Proportion de patients exposés à l'aprotinine conformément à l'indication autorisée
2. Mesurer l'incidence des événements indésirables :
 - Décès et répartition des principales causes de décès
 - Événements thromboemboliques ; incidence globale et individuelle de l'infarctus du myocarde (IM), de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et des autres événements thromboemboliques enregistrés
 - Incidence de l'insuffisance rénale définie par une élévation de la créatininémie > 0,5 mg/dL (du taux pré-opératoire au taux post-opératoire) et incidence de la dialyse rénale
 - Nombre de patients avec une réponse anaphylactique à l'aprotinine
3. Evaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques, décrites dans le PGR, et surveiller la conformité aux recommandations du RCP :
 - Proportion de patients bénéficiant d'un contrôle de l'héparinisation conformément aux recommandations du RCP
 - Proportion de patients avec une insuffisance rénale post-opératoire, définie comme une élévation de la créatininémie > 0,5 mg/dL (du taux pré-opératoire au taux post-opératoire), ou nécessitant une dialyse et ayant reçu des antibiotiques de la famille des aminoglycosides
 - Proportion de patients exposés à l'aprotinine sans dose-test (ou test des anticorps)
 - Proportion de patients ayant bénéficié de la posologie recommandée

Objectifs secondaires

1. Estimer la contribution des facteurs de risque suspectés de favoriser la survenue d'événements indésirables :
 - Proportion de patients avec des événements thrombotiques (taux individuel et global) n'ayant pas bénéficié d'un contrôle de l'héparinisation tel que recommandé dans le RCP (risques liés au contrôle de l'héparinisation)
 - Proportion de patients avec des réactions anaphylactiques et ayant été exposés à l'aprotinine (solution ou colle de fibrine contenant de l'aprotinine) au cours des 12 derniers mois
2. Évaluer les informations relatives à :
 - La proportion de femmes enceintes et de femmes allaitantes
 - La proportion de patients subissant une reprise de pontage aorto-coronarien (PAC) isolé
 - La proportion de patients avec utilisation concomitante de médicaments affectant l'hémostase (notamment un traitement antiplaquettaire) et/ou avec un traitement par un anticoagulant oral non AVK considéré comme actif lors de l'intervention chirurgicale, et les données de tolérance lors d'une utilisation de l'aprotinine chez ces patients
 - La proportion de patients âgés de plus de 75 ans et leur devenir ; la proportion de ces patients devant être réopérée en raison d'une hémorragie ; le taux de mortalité
3. Évaluer des informations optionnelles en fonction de la législation nationale des pays concernés :
 - Proportion de patients exposés à l'aprotinine dans le contexte d'une chirurgie cardiothoracique en dehors de l'indication de PAC isolé
 - Proportion de patients exposés à l'aprotinine dans la population pédiatrique
 - Proportion de patients exposés à l'aprotinine pour des indications autres que la chirurgie cardiothoracique

La durée totale prévue de l'étude était de 3 ans.

Les données recueillies pour chaque patient inclus dans le registre NAPaR figurent dans le tableau 3.

Tableau 3 : Données clés recueillies pour chaque patient inclus dans le registre NAPaR

Données	Variables
Données démographiques et données du registre initial	<ul style="list-style-type: none"> Année de naissance, âge lors de la chirurgie, sexe, poids, taille, durée du pontage, date de la chirurgie, date d'admission, groupe de procédure, recours à la CEC, trouble rénal, taux de créatinine pré-opératoire, grossesse, allaitement.
Traitements antiplaquettaires et anticoagulants considérés actifs pendant la chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> Aspirine, clopidogrel, prasugrel, ticagrélor, cangrelor, dipyridamole, inhibiteurs 2b / 3a, warfarine ou phénprocoumone, héparines, inhibiteurs directs de la thrombine, inhibiteurs directs du facteur Xa et fibrinolytiques. Tout autre médicament interférant avec l'hémostase primaire ou secondaire.
Chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> Type de chirurgie en urgence : élective, d'urgence, d'urgence majeure ou de sauvetage ; Raisons principales de l'urgence, de l'urgence majeure ou du sauvetage ; Nombre de chirurgies cardiaques antérieures ; Type de procédure.
Utilisation d'aprotinine	<ul style="list-style-type: none"> Raison d'administration de l'aprotinine ; Exposition préalable à l'aprotinine ou à la fibrine ; Test des IgG à l'aprotinine et résultat si disponible ; Administration de la dose d'essai à l'aprotinine et réaction à la dose d'essai (y compris les réactions anaphylactiques) ; Dose de charge d'aprotinine, la dose d'amorçage de la pompe et la dose de perfusion continue ; Utilisation d'un autre hémostatique.
Coagulation intra-opératoire et gestion des saignements dans le bloc opératoire	<ul style="list-style-type: none"> Détails de la prévention de la coagulation, dose d'héparine, fixe ou par titrage, avant et pendant la chirurgie ; surveillance de l'anticoagulation, TCA; le kaolin ou la célite ; TCA minimum opérationnel si disponible ; Saignements peropératoires estimés, si disponible.
Transfusion (intra-opératoire et post-opératoire)	<ul style="list-style-type: none"> Volume de produits sanguins transfusés (globules rouges, plaquettes, plasma frais congelé, cryoprécipités, concentré de complexe de prothrombine, fibrinogène), le cas échéant.
Post-opératoire	<ul style="list-style-type: none"> Utilisation postopératoire d'un antibiotique de type aminoglycoside ; Ré-intervention si nécessaire avec son motif ; Survenue d'un AVC postopératoire, d'un IM postopératoire, d'un autre événement embolique ou thrombotique postopératoire et d'une nouvelle dialyse postopératoire ; Taux de créatinine plasmatique postopératoire ; temps pour récupérer la valeur de base de la fonction rénale ; la survenue d'une défaillance multi systémique ; Saignements postopératoires ; Etat du patient au moment de sa sortie de l'hôpital et s'il est décédé, principale cause de décès ; Date de sortie ; EI liés à l'aprotinine et / ou à une atteinte rénale en association avec des aminoglycosides.

EI : Evénement Indésirable ; TCA : Temps de Coagulation Activé

Taille de la population

Tous les patients exposés à l'aprotinine, dans tous les centres de chirurgie cardiaque participants dans les pays européens, devaient être inclus dans l'étude. Au niveau européen, la taille de la population avait été estimée à 12 000 patients inclus dans le registre sur 3 ans, soit 2,5% à 10% des patients avec une intervention nécessitant une circulation extra corporelle isolée dans les pays concernés, c'est-à-dire les patients à haut risque de saignement majeur. La taille de la population a été révisée dans un amendement au protocole international daté du 26 mars 2020, validé par le

PRAC le 29 juin 2020. Le nombre minimal de patients à inclure a été estimé à 5 268 pour 3 951 patients analysables (obtenus dans la base de données arrêtée au 7 janvier 2020).

Analyses statistiques

Les populations d'analyse comprenaient :

1. Tous les patients : tous les patients auxquels il a été proposé de participer au registre NAPaR (tous les patients enregistrés) ;
2. Les patients inscrits dans le registre NAPaR : tous les patients auxquels il a été proposé de participer au registre NAPaR et qui ont accepté que leurs données soient enregistrées ;
3. Les patients traités inscrits dans le registre NAPaR : tous les patients avec au moins une dose documentée d'aprotinine (qui était la population d'intérêt pour les analyses statistiques).

Les objectifs principaux étaient évalués par des statistiques descriptives standards.

Les variables continues étaient décrites sous forme de nombre de valeurs observées, de nombre d'observations manquantes, de moyenne, d'écart type (ET), de médiane, de premier et de troisième quartile (Q1, Q3), de minimum et de maximum. Les variables catégorielles étaient décrites sous forme de nombre et de pourcentage de patients. Le nombre d'observations manquantes était décrit. Le cas échéant, les intervalles de confiance bilatéraux à 95% étaient calculés à l'aide de la méthode de Wald. Les taux et les intervalles de confiance à 95% étaient calculés pour tous les événements indésirables et risques identifiés, ainsi que pour l'ensemble des critères pertinents. Les données manquantes n'étaient pas imputées et seuls les cas observés étaient analysés. Leur nombre était précisé pour chaque analyse.

Description de variables spécifiques

Le score de risque hémorragique Papworth est un score de risque de saignement compris entre 0 et 5, calculé avec les variables décrites dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Table de stratification du score du risque hémorragique Papworth

Facteur de risque	Valeur = 0	Valeur = 1
Priorité de la chirurgie	Programmée	Urgent, ou sauvetage
Type de chirurgie	Pontage aorto-coronarien ou valve	Autres types de chirurgie
Maladie de la valve aortique	Aucun	Sténose et/ou régurgitations
Indice de Masse Corporelle	≥ 25	< 25
Age	< 75	≥ 75

Si au moins l'une de ces variables n'était pas disponible, le risque hémorragique Papworth n'était pas calculé et était considéré comme manquant. La signification du score est la suivante :

- Score = 0 : patient à faible risque de saignement post-opératoire sévère ;
- Score = 1 ou 2 : patient à risque intermédiaire de saignement post-opératoire sévère ;
- Score ≥ 3 : patient à haut risque de saignement post-opératoire sévère.

Pour les procédures cardiaques autres que les pontages aorto-coronariens, le système de classification chirurgicale basé sur l'European System for Cardiac Operative Risk Evaluation EuroSCORE II¹⁰ a été retenu, avec 4 catégories selon le niveau de risques :

- pontage aorto-coronarien isolé,
- procédure simple hors pontage aorto-coronarien (remplacement de la valve aortique, remplacement de la valve mitrale) ,
- double procédure hors pontage aorto-coronarien,
- procédure triple hors pontage aorto-coronarien.

Méthodologie de l'étude NAPaR spécifique à la France

Pour répondre à la demande de la Commission de la Transparence, les objectifs suivants ont été ajoutés :

- caractériser les patients traités par TRASYLOL (aprotinine) en France, incluant un score de risque de saignement ;

¹⁰ Nashef, S.A., et al., *EuroSCORE II*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. 41(4): p. 734-44; discussion 744-5.

- apprécier l'efficacité de TRASYLOL (aprotinine) sur la base de critères cliniques pertinents ;
- apprécier la tolérance de TRASYLOL (aprotinine).

Une analyse sur les patients à haut risque de saignement a été réalisée. Les facteurs associés à cette population ont été identifiés par les experts européens du DSMC comme étant communs à ceux d'un score déjà existant : le Papworth ou BRiSc score. Ce score a la particularité d'être le seul à permettre une évaluation pré-opératoire du risque de saignement per-opératoire. Les patients à haut risque de saignement correspondent à des patients avec un score Papworth ≥ 3 .

6.3.2 Résultats

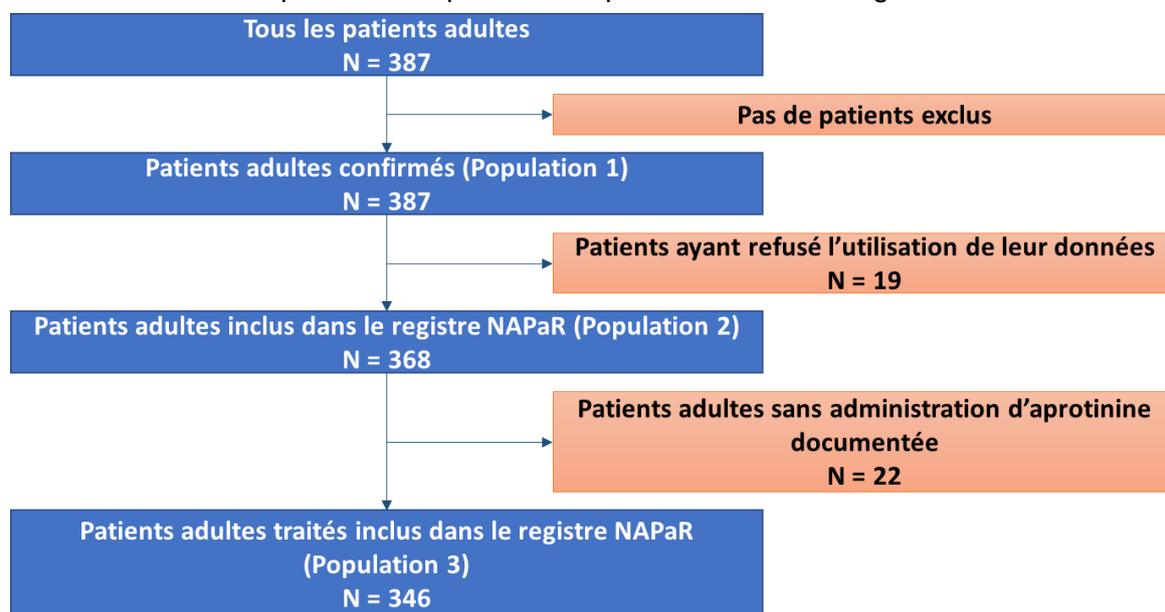
Effectifs

A la date de gel de la base de données au 7 janvier 2020, 5 045 patients (dont 788 patients âgés de moins de 15 ans¹¹) avaient été inclus en Europe, parmi lesquels 149 patients ont refusé de participer et 63 ont été exclus en raison de leur inclusion rétrospectivement dans le registre (n=6) ou d'utilisation de l'aprotinine dans des interventions non cardiaques (n=57). Au total, 3 951 patients âgés de plus de 15 ans ayant reçu de l'aprotinine étaient analysables en Europe (Royaume-Uni = 2 445, Allemagne = 542, France = 346, Belgique = 257, Suède = 222, Finlande = 130, Autriche = 9).

Entre le 12 décembre 2018 (date de la première inclusion de patient en France) et le 7 janvier 2020 (date du gel de la base de données), 387 patients traités par aprotinine en France ont été enregistrés dans le registre NAPaR (aucune inclusion rétrospective et aucun patient ayant subi une intervention chirurgicale non cardiaque), parmi lesquels :

- 19 patients ont refusé de participer ;
- 22 patients ne disposaient pas de données relatives à l'utilisation d'aprotinine.

La population d'analyse principale en France était constituée de 346 patients adultes inclus dans 14 centres en France. La disposition des patients est présentée dans la Figure 1.



Population 1 : Tous les patients théoriquement traités par aprotinine sans vérification de la quantité de données disponibles dans le registre NAPaR. Population 2 : Tous les patients théoriquement traités par aprotinine ayant donné leur accord pour être intégrés dans le registre NAPaR. Population 3 : Tous les patients avec au moins la documentation de l'administration d'une dose d'aprotinine.

Figure 1 : Disposition globale des patients dans le registre NAPaR France

Caractéristiques des patients en France

¹¹ La totalité de ces patients ont été traités au Royaume-Uni.

Les patients étaient majoritairement des hommes (75,4%) avec un âge moyen de 62,2 ans ($\pm 4,9$). Un surpoids avec un IMC ≥ 25 kg/m² a été observé chez la moitié des patients (51,0%). Une insuffisance rénale modérée ou sévère a été rapporté chez 196 patients (57,1%).

Un total de 47 patients (13,6%) a été traité par aprotinine dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien et 299 patients (86,4%) dans le cadre d'autres procédures de chirurgie cardiaque. En Europe, sur les 3 951 patients exposés à l'aprotinine, le nombre de patients traités dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien était de 1 100 patients (28%) et le nombre de patients traités dans le cadre d'autres procédures cardiaques était de 2 851 patients (72%).

Les opérations programmées concernaient 40,2% des patients (n=139/346), les opérations urgentes ont concerné 36,7% des patients (n=127/346), celles réalisées en urgence ont concerné 21,1% des patients (n=73/346).

Dans le sous-groupe des patients traités dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien, la majorité des opérations étaient programmées avec 61,7% (n=29/47) ; l'opération était une urgence ou réalisée en urgence pour 17 patients sur 47 (36,2%).

Le score EuroSCORE II moyen, utilisé pour prédire la mortalité hospitalière toutes procédures de chirurgie cardiaque, était de 10,2 (ET : 12,5) dans la population globale versus 3,2 (ET : 2,7) dans le sous-groupe des patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien.

Le score de risque hémorragique Papworth, utilisé pour définir le risque de saignement en pré-opératoire, était faible pour 5,5% des patients (n=18), moyen pour 48,5% des patients (n=158) et élevé pour 46,0% des patients (n=150).

Dans le sous-groupe des patients traité par aprotinine dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien, ce score était faible pour 13 patients (27,7%) ou moyen pour 31 patients (66,0%). Seuls 3 patients étaient à risque élevé de saignement en pré-opératoire (6,4%). Ces résultats sont présentés dans les Tableau 5 et 6.

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques chez les patients traités du registre NAPaR en France (population 3)

	Pontage aorto-coronarien N=47	Autres procédures cardiaques N=299	Toutes procédures N=346
Genre, N	47	299	346
Homme, n (%)	35 (74,47%)	226 (75,59%)	261 (75,43%)
Femme, n (%)	12 (25,53%)	73 (24,41%)	85 (24,57%)
Age, N	47	299	346
Moyenne (ET)	65,4 (12,0)	61,6 (13,9)	62,2 (13,7)
[15-75] ans, n (%)	39 (82,98%)	247 (82,61%)	286 (82,66%)
> 75 ans, n (%)	8 (17,02%)	52 (17,39%)	60 (17,34%)
IMC, N	47	298	345
Moyenne (SD)	26,8 (5,2)	25,8 (4,8)	26,0 (4,9)
IMC < 25 kg/m ² , n (%)	20 (42,55%)	149 (50,00%)	169 (48,99%)
IMC ≥ 25 kg/m ² , n (%)	27 (57,45%)	149 (50,00%)	176 (51,01%)
Circulation extra-corporelle, n	47	299	346
Oui, n (%)	46 (97,87%)	289 (96,66%)	335 (96,62%)
Trouble rénal, n	47	296	343
Normal (CrCl>85 L/min), n (%)	22 (46,81%)	116 (39,19%)	138 (40,23%)
Intermédiaire (CrCl entre 50 et 85 mL/min), n (%)	16 (34,04%)	132 (44,59%)	148 (43,15%)
Sévère (CrCl<50 mL/min), n (%)	8 (17,02%)	40 (13,51%)	48 (13,99%)
Dialyse pré-opératoire, n (%)	1 (2,13%)	8 (2,70%)	9 (2,62%)
Taux de créatinine pré-opératoire, n	47	297	344
Moyenne (ET), mg/dL	1,0 (0,8)	1,2 (0,9)	1,1 (0,9)
Score EuroSCORE II	39	276	315
Moyenne (ET)	3,2 (3,7)	11,2 (13,0)	10,2 (12,5)
Médiane [min, max]	1 (1; 15)	6 (1; 78)	5 (1; 78)
Score de risque hémorragique Papworth, n	47	279	315
Risque faible (score = 0), n (%)	13 (27,66%)	5 (1,79%)	18 (5,52%)
Risque moyen (score entre 1 et 2), n (%)	31 (65,96%)	127 (45,52%)	158 (48,47%)
Risque élevé (score ≥ 3), n (%)	3 (6,38%)	147 (52,69%)	150 (46,01%)

Tableau 6 : Types de procédures et d'opérations (population 3)

	Pontage aorto-coronarien N=47	Autres procédures cardiaques N=299	Toutes procédures N=346
Procédures, n	47	299	346
Pontage aorto-coronarien isolé, n (%)	47 (100,00%)		47 (13,58%)
Autres procédures cardiaques, n (%)		299 (100,00%)	299 (86,41%)
Type d'opération, n	47	299	346
Programmée	29 (61,70%)	110 (36,79%)	139 (40,17%)
Urgente	11 (23,40%)	116 (38,80%)	127 (36,71%)
En urgence	6 (12,77%)	67 (22,41%)	73 (21,10%)
Sauvetage	1 (2,13%)	6 (2,01%)	7 (2,02%)

CrCl: Taux de clairance de la créatinine; ET : Ecart-type ; EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; IMC : Indice de Masse Corporelle.

Conditions d'utilisation de l'aprotinine en France

Dans le sous-groupe des patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien, l'utilisation d'un seul traitement antiplaquettaire a concerné 19 patients (40,4%) et l'utilisation de ≥ 2 traitements antiplaquetitaires a concerné 25 patients (53,2%). L'aspirine, seule ou en association au clopidogrel, constituait le traitement antiplaquettaire le plus fréquemment utilisé. Ces résultats sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Condition d'utilisation de l'aprotinine chez les patients traités du registre NAPaR France (population 3)

Procédures	Pontage aorto-coronarien N=47	Autres procédures cardiaques N=299
Pontage aorto-coronarien, N	47 (100,0%)	-
Utilisation de traitement antiplaquettaire		
Aucun, n (%)	3 (6,4%)	ND.
1, n (%)	19 (40,4%)	ND.
≥ 2, n (%)	25 (53,2%)	ND.
Autres procédures	-	299 (100,0%)
Manquant		4
1 procédure, n (%)		171 (57,9%)
2 procédures, n (%)		86 (29,2%)
3 procédures, n (%)		29 (9,8%)
Inconnu		9 (3,1%)

ND : Non disponible.

Dans le sous-groupe des patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien, une majorité de patients (97,87%) avait reçu une dose initiale d'aprotinine ≤ 1 million KIU. La dose moyenne totale d'aprotinine administrée était de 3,2 millions (ET : 0,9) KIU dans la population globale et de 3,2 millions (ET : 1,3) KIU dans le sous-groupe des patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien. Pour tous les patients, sauf un, la quantité totale d'aprotinine administrée n'a pas dépassé la dose maximale recommandée selon le RCP de 7 millions de KIU.

Population de patients à haut risque de saignement selon le score de risque hémorragique Papworth en France

Sur les 326 patients pour lesquels des données étaient disponibles, le nombre de patients à risque hémorragique considérés comme étant :

- à risque faible (Papworth = 0) de saignements post-opératoires sévères était de 18 patients (5,5%) ;
- à risque intermédiaire (score Papworth = [1-2]) était de 158 patients (48,5%) ;
- à haut risque (score Papworth ≥ 3) était de 150 patients (46,01%).

Chez les patients à risque faible ou intermédiaire, la proportion de patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien était de 44/176 patients (25,0%). Chez les patients à haut risque de saignement, seuls 3 patients sur 150 patients (2,0%) ont bénéficié d'un pontage aorto-coronarien. Ces résultats sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Distribution et caractéristiques des patients selon le score de risque hémorragique Papworth chez les patients traités du registre NAPaR France (population 3)

Procédure	Score de risque faible/intermédiaire (≤ 2) N=176	Score de risque élevé (≥ 3) N=150
N	176	150
Pontage aorto-coronarien, n (%)	44 (25,00%)	3 (2,00%)
Utilisation de traitement antiplaquettaire		
Aucun, n (%)	3 (6,82%)	0 (0,00%)
1, n (%)	18 (40,91%)	1 (33,33%)
≥ 2, n (%)	23 (52,27%)	2 (66,67%)
Réalisation d'une nouvelle intervention	101 (57,39%)	69 (46,00%)

En Europe, dans le sous-groupe de patients traités dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien, la proportion de patients à faible risque était de 411/1 088 patients (37,8%) et la proportion de patients à haut risque était faible avec 23/1 088 patients (2,1%).

Caractéristiques des patients avec un score de risque hémorragique Papworth élevé

Chez les patients avec un score de risque hémorragique Papworth élevé, la proportion d'hommes était importante (77,3%), 66,0% des patients étaient âgés entre 15 et 75 ans (1/3 des patients avaient plus de 75 ans) et 29,3% des patients avaient un IMC \geq 25 kg/m². Le score EuroSCORE moyen était de 14,1.

Chez les 3 patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien avec un score de risque hémorragique élevé, le score EuroSCORE moyen était de 1,7. Ces résultats sont présentés dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Tableau 9 : Caractéristiques démographiques des patients à haut risque de saignement du registre NAPaR France (population 3)

	Pontage aorto-coronarien N=3	Autres procédures cardiaques N=147	Toutes procédures N=150
Genre, N	3	147	150
Homme, n (%)	2 (66,67%)	114 (77,55%)	116 (77,33%)
Femme, n (%)	1 (33,33%)	33 (22,45%)	34 (22,67%)
Age, N	3	147	150
Moyenne (ET)	80,0 (2,0)	64,6 (14,8)	64,9 (14,8)
[15-75] ans, n (%)	0 (0,0%)	99 (67,35%)	99 (66,00%)
> 75 ans, n (%)	3 (100,00%)	48 (32,65%)	51 (34,00%)
IMC, N	3	147	150
Moyenne (ET)	21,6 (2,1)	24,3 (4,3)	24,3 (4,2)
IMC < 25 kg/m ² , n (%)	3 (100,00%)	103 (70,07%)	106 (70,67%)
IMC \geq 25 kg/m ² , n (%)	0 (0,00%)	44 (29,93%)	44 (29,33%)
Pontage cardiopulmonaire, N	3	147	150
Oui, n (%)	3 (100,00%)	144 (97,96%)	147 (98,00%)
Trouble rénal, N	3	145	148
Normal (CrCl>85 L/min), n (%)	0 (0,00%)	39 (26,90%)	39 (26,35%)
Modéré (CrCl entre 50 et 85 mL/min), n (%)	0 (0,00%)	75 (51,72%)	75 (50,68%)
Sévère (CrCl<50 mL/min, n (%)	3 (100,00%)	25 (17,24%)	28 (18,92%)
Dialyse pré-opératoire, n (%)	0 (0,00%)	6 (4,14%)	6 (4,05%)
Taux de créatinine pré-opératoire, N	3	145	148
Moyenne (ET), mg/dL	1,3 (0,6)	1,2 (1,1)	1,2 (1,1)
EuroSCORE II	39	276	315
Moyenne (ET)	1,7 (0,2)	14,3 (14,4)	14,1 (14,4)
Médiane [min, max]	2 [2 ; 2]	9 [1 ; 78]	8 [1 ; 78]
Type d'opération, N	3	147	150
Programmée	0 (0,00%)	26 (17,69%)	26 (17,33%)
Urgente	2 (66,67%)	73 (49,66%)	75 (50,00%)
Majeure	0 (0,00%)	43 (29,25%)	43 (28,67%)
Sauvetage	1 (33,33%)	5 (3,40%)	6 (4,00%)

CrCl : Taux de clairance de la créatinine ; ET : Ecart-type, IMC : Indice de masse corporelle ; max : maximum ; min : minimum.

Utilisation de l'aprotinine et de traitements antiplaquettaires chez les patients à haut risque de saignement

Tous les patients sauf un avaient reçu une dose initiale d'aprotinine \leq 1 million KIU (n=149, 99,3%). La dose moyenne totale d'aprotinine administrée était de 3,2 millions KIU dans la population globale et la majorité des patients (92%) ont reçu une dose comprise entre 2,5 et 7,0 millions KIU. Dans le sous-groupe de patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien, la dose moyenne totale d'aprotinine administrée était de 2,7 millions KIU. Ces résultats sont présentés dans le

Tableau 10.

Tableau 10 : Utilisation de l'aprotinine et de traitements antiplaquettaires chez les patients à risque élevé de saignement du registre NAPaR France (population 3)

Aprotinine	Pontage aorto-coronarien N=3	Autres procédures cardiaques N=147	Toutes procédures N=150
Dose d'initiation d'aprotinine (million KIU)			
N	3	147	150
≤1, n (%)	3 (100,00%)	146 (99,32%)	149 (99,33%)
>1, n (%)	0 (0,00%)	1 (0,68%)	1 (0,67%)
Dose totale d'aprotinine (million KIU)			
N	3	147	150
Moyenne (ET)	2,7 (0,3)	3,2 (0,7)	3,2 (0,7)
[min ; max]	[3 ; 3]	[1 ; 6]	[1 ; 6]
Catégories de dose totale d'aprotinine (million KIU)			
<2,5, n (%)	0 (0,0%)	12 (8,16%)	12 (8,00%)
[2,5-7,0], n (%)	3 (100,0%)	135 (91,84%)	138 (92,00%)
>7, n (%)	0 (0,00%)	0 (0,0%)	0 (0,00%)
Traitement antiplaquettaire			
N	3	145	148
Manquant	0	4	4
Aucun, n (%)	0 (0,00%)	90 (62,07%)	90 (60,81%)
1, n (%)	1 (33,33%)	42 (28,97%)	43 (29,05%)
≥ 2, n (%)	2 (66,67%)	13 (8,97%)	15 (10,14%)

ET : Ecart-type.

Décès

Le décès après la sortie de l'hôpital a été identifié pour 34/333 patients (les données de décès étaient manquantes pour 13 des 346 patients) (10,2%). La principale cause de décès était un événement cardiaque (12 patients ; 37,5%).

Dans le sous-groupe de patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien, un seul décès (2,33%) après la sortie de l'hôpital a été rapporté, en raison d'un événement pulmonaire. Ces résultats sont présentés dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Taux de mortalité et principales causes de décès chez les patients traités du registre NAPaR France (population 3)

	Pontage aorto-coronarien N=47	Autres procédures cardiaques N=299	Toutes procédures N=346
Mortalité attendue (EuroSCORE II)			
N	39	276	315
Manquant	8	23	31
Moyenne (ET)	3,2 (3,7)	11,2 (13,0)	10,2 (12,5)
IC95%	[2,0 ; 4,3]	[9,7 ; 12,8]	[8,9 ; 11,6]
Mortalité rapportée après la sortie de l'hôpital			
N	43	290	333
n (%)	1 (2,33%)	33 (11,38%)	34 (10,21%)
IC95%	[0,00% ; 6,83%]	[7,72% ; 15,03%]	[6,96% ; 13,46%]
Principales causes de décès, n			
Evénement cardiaque (sauf valvulaire), n (%)	0 (0,00%)	12 (38,71%)	12 (37,50%)
Evénement neurologique, n (%)	0 (0,00%)	4 (12,90%)	4 (12,50%)
Infection, n (%)	0 (0,00%)	3 (9,68%)	3 (9,38%)

	Pontage aorto-coronarien N=47	Autres procédures cardiaques N=299	Toutes procédures N=346
Événement embolique/thrombotique (événement autre que cardiaque), n (%)	0 (0,00%)	2 (6,45%)	2 (6,25%)
Événement pulmonaire, n (%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)	1 (3,13%)
Événement rénal, n (%)	0 (0,00%)	1 (3,23%)	1 (3,13%)
Autre, n (%)	0 (0,00%)	9 (29,03%)	9 (28,13%)

ET : Ecart-type ; IC : Intervalle de confiance.

Événements thromboemboliques

Parmi les 336 patients avec des données disponibles, au moins un événement thromboembolique a été rapporté chez 30 patients (8,9%, IC95% : [5,88% ; 11,98%]) parmi lesquels :

- Un AVC chez 18 patients (5,4%), parmi lesquels 10 patients (2,98%) dans les 3 jours suivant la chirurgie ;
- Un IM chez 2 patients (0,6%), parmi lesquels 1 patient (0,3%) dans les 3 jours suivant la chirurgie ;
- Un autre événement thromboembolique chez 12 patients (3,6%) ;
- Une ré-intervention pour saignement chez 39 patients (11,6%).

Un seul événement thromboembolique a été rapporté chez 1 patient (2,1%, IC95% : [0,00% ; 6,39%]) ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien (AVC non permanent chez un patient ne recevant pas de traitement antiplaquettaire). Ces résultats sont présentés dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Événements thromboemboliques rapportés chez les patients traités du registre NAPaR France (population 3)

Événement	Délai entre la chirurgie et la survenue d'un événement*			
	0 jour	1 jour	> 1 jour	Manquant
AVC	4	5	7**	2
Infarctus du myocarde	1	1	0	0
Autre événement thromboembolique	1	2	7	2
Nouvelle dialyse	7	13	20	0
Ré-intervention pour saignement	8	13	17	1

* Les calculs sont réalisés à partir des dates enregistrées dans le registre.

** 1 patient entre 2 et 3 jours, 1 patient entre 4 et 6 jours, 5 patients > 6 jours.

AVC : Accident vasculaire cérébral.

Troubles rénaux et dialyse post-opératoire

Des troubles rénaux définis par une augmentation du taux de créatinine > 0,5 mg/dL ont été rapportés chez 81 (24,1%, IC95% : [19,53% ; 28,68%]) des 336 patients. Parmi eux, un seul patient (2,3%, IC95% : [0,00% ; 6,83%]) avait bénéficié d'un pontage aorto-coronarien et avait reçu plus de 2 traitements antiplaquettaires. Neuf patients (2,6%) étaient déjà sous dialyse parmi lesquels 1 patient traité pour un pontage aorto-coronarien et 8 pour une autre procédure. Une dialyse post-opératoire a été rapportée chez 40 patients (11,9%) traités pour une autre procédure cardiaque (à l'exclusion des patients déjà sous dialyse avant l'opération).

Réaction anaphylactique à l'aprotinine

Parmi les 346 patients exposés à l'aprotinine, une réaction anaphylactique non sévère a été rapportée chez 2 (5,8%) patients. Ces 2 patients ont reçu la dose test d'aprotinine. Aucun test d'anticorps IgG spécifiques à l'aprotinine n'avait été réalisé chez ces patients.

Événements indésirables liés à l'aprotinine

Les EI liés au traitement ont été rapportés chez 12 patients, parmi lesquels :

- Troubles rénaux : 9 patients
- Choc anaphylactique / réaction allergique (hypersensibilité, hypotension) : 2 patients ;
- Événement thromboembolique (embolie pulmonaire) : 1 patient ;

Pertes sanguines opératoires et post-opératoires

Une perte sanguine opératoire a été rapportée chez 72/335 patients (21,5%). Dans le sous-groupe des patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien, une perte sanguine opératoire a été rapportée chez 18/45 patients (40,0%), parmi lesquels, 6/18 patients ont reçu un traitement antiplaquettaire simple et 12/18 un traitement antiplaquettaire double. Le volume médian de perte sanguine opératoire était de 475 ml [0-9000] ; pour les patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien il était de 500 ml [100 ; 1441].

Une perte sanguine post-opératoire était observée pour 304/334 patients (91,0%). Dans le sous-groupe de patients traités dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien, une perte sanguine opératoire était observée pour 38/47 patients (84,4%). Le volume médian de perte sanguine post-opératoire était de 640 ml [100 ; 4145] ; pour les patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien il était de 655 ml [280 ; 1485].

Transfusion sanguine

Une transfusion sanguine a été nécessaire pour 58,8% des patients (201/342 patients) au cours ou après la chirurgie. Dans le sous-groupe de patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien, une transfusion sanguine a concerné 21,3% des patients (n=10/47), parmi lesquels, 3/10 patients ont reçu un traitement antiplaquettaire simple et 7/10 un traitement antiplaquettaire double.

Réalisation d'une nouvelle intervention

Une nouvelle intervention a été jugée nécessaire en raison de saignements pour 11,7% des patients (39/334 patients). Dans le sous-groupe de patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien, une nouvelle intervention a été réalisée chez un patient (2,2%, n=1/45). Le délai de survenue entre la chirurgie et la réalisation d'une nouvelle intervention pour saignement était de 0 jour chez 8 patients, 1 jour chez 13 patients et supérieur à 1 jour chez 17 patients (donnée manquante pour 1 patient). Ces résultats sont présentés dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Pertes sanguines opératoires et post-opératoires, transfusion sanguine et réalisation d'une nouvelle intervention chez les patients traités du registre NAPaR France (population 3)

	Pontage aorto-coronarien N=47	Autres procédures cardiaques N=299	Toutes procédures N=346
Perte sanguine opératoire			
N	45	290	335
n (%)	18 (40,00%)	54 (18,62%)	72 (21,49%)
Perte sanguine opératoire - Volume estimé (ml)			
N	17	52	69
Moyenne (ET)	628,4 (435,1)	1150,3 (1807,0)	1021,7 (1595,2)
Médiane [min ; max]	500 [100 ; 1441]	350 [0 ; 9000]	475 [0 ; 9000]
Perte sanguine post-opératoire			
N	45	289	334
n (%)	38 (84,44%)	266 (92,04%)	304 (91,02%)
Perte sanguine post-opératoire - Volume estimé (ml)			
N	38	265	303
Moyenne (ET)	696,6 (285,8)	801,6 (601,0)	788,5 (571,8)
Médiane [min ; max]	655 [280 ; 1485]	625 [100 ; 4145]	640 [100 ; 4145]
Transfusion sanguine			
N	47	295	342
n (%)	10 (21,28%)	191 (64,75%)	201 (58,77%)
Réalisation d'une nouvelle intervention pour saignement			
N	45	289	334
n (%)	1 (2,22%)	38 (13,15%)	39 (11,68%)

Résultats dans la population de patients à haut risque de saignement

Chez les 149 patients à haut risque de saignement, 18 décès après la sortie de l'hôpital ont été rapportés (12,4%). Les causes de décès étaient non spécifiées (6 ; 35,3%), ou faisaient suite à des événements cardiaques (29,4%) et neurologiques (23,5%). Aucun décès n'a été rapporté chez les patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien.

Les événements thromboemboliques ont concerné 13 patients (8,97%) à haut risque de saignement. Aucun événement thromboembolique n'a été rapporté chez les patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien.

Des troubles rénaux, définis par une augmentation du taux de créatinine > 0,5 mg/dL, ont concerné 40 patients (27,6%) parmi lesquels 3 patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien.

La nécessité de réaliser une dialyse a été rapportée chez 19 patients (12,93%), parmi lesquels 2 patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien. Ces résultats sont présentés dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Résultats de tolérance chez les patients à haut risque de saignement du registre NAPaR France (population 3)

Tolérance	Pontage aorto-coronarien N=3	Autres procédures cardiaques N=147	Toutes procédures N=150
Mortalité après la sortie de l'hôpital			
N	2	147	149
n (%)	0 (0,00%)	18 (12,59%)	18 (12,41%)
IC95%	[0,00% - 0,00%]	[7,15% ; 18,02%]	[7,05% ; 17,78%]
Principale cause de décès			
Manquant	0	1	1
Événement cardiaque (sauf valvulaire)	0 (0,00%)	5 (29,41%)	5 (29,41%)
Événement neurologique	0 (0,00%)	4 (23,53%)	4 (23,53%)
Événement thromboembolique	0 (0,00%)	1 (5,88%)	1 (5,88%)
Événement rénal	0 (0,00%)	1 (5,88%)	1 (5,88%)
Autres	0 (0,00%)	6 (35,29%)	6 (35,29%)
Au moins un événement thromboembolique			
N	2	145	147
n (%)	0 (0,00%)	13 (8,97%)	13 (8,84%)
IC95%	[0,00% - 0,00%]	[4,32% ; 13,62%]	[4,25% ; 13,43%]
Infarctus du myocarde	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
AVC		8 (5,52%)	8 (5,44%)
AVC permanent		6 (4,14%)	6 (4,08%)
Autres événements thromboemboliques		5 (3,45%)	5 (3,40%)
Trouble rénal (variation de la créatinine > 0,5mg/dL)			
N	0	5	5
n (%)	3 (25,00%)	37 (27,82%)	40 (27,59%)
IC95%	[0,50% ; 49,50%]	[20,20% ; 35,44%]	[20,31% ; 34,86%]
Nouvelle dialyse rénale			
N	11	136	147
n (%)	2 (18,18%)	17 (12,50%)	19 (12,93%)
IC95%	[0,00% ; 40,97%]	[6,94% ; 18,06%]	[7,50% ; 18,35%]

AVC : Accident vasculaire cérébral ; CrCl : Taux de clairance de la créatinine ; ET : Ecart-type, IC : Intervalle de confiance.

Sur les 149 patients avec des données disponibles, une perte sanguine opératoire a concerné 27 patients (18,1%). Dans le sous-groupe de patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien, une perte sanguine opératoire a concerné 2 patients sur les 3 patients à haut risque de saignement. Le volume médian de perte sanguine était de 398 ml et chez les patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien de 175 ml.

Une transfusion sanguine a été nécessaire pour 109/150 patients (72,7%) et aucune n'a concerné les patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien.

Une nouvelle intervention jugée nécessaire en raison des saignements a concerné 15,1% des patients (n = 22/146) et aucune n'a concerné les patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien.

Ces résultats sont présentés dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Résultats d'efficacité chez les patients à haut risque de saignement du registre NAPaR France (population 3)

Efficacité	Pontage aorto-coronarien N=3	Autres procédures cardiaques N=147	Toutes procédures N=150
Perte sanguine opératoire			
N	3	146	149
n (%)	2 (66,67%)	25 (17,12%)	27 (18,12%)
Perte sanguine opératoire - Volume estimé (ml)			
N	2	24	26
Moyenne (ET)	175 (106,1)	1295 (1997,5)	1209,5 (1940,1)
Médiane [min ; max]	175 [100 ; 250]	598 [100 ; 9000]	398 [100 ; 9000]
Transfusion sanguine			
N	3	147	150
n (%)	0 (0,00%)	109 (74,15%)	109 (72,67%)
Réalisation d'une nouvelle intervention à cause de saignements			
N	2	144	146
n (%)	0 (0,00%)	22 (15,28%)	22 (15,07%)

ET : Ecart-type ; max : maximum ; min : minimum.

06.4 Résumé & discussion

Dans son avis de réévaluation du service médical rendu en date du 25 janvier 2017, la Commission de la Transparence avait formulé la demande de données complémentaires sur TRASYLOL (aprotinine) permettant :

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

Pour répondre à la demande de la Commission, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude post-inscription basée sur le registre européen NAPaR des patients traités par l'aprotinine, étude non interventionnelle, post-autorisation, d'utilisation et de tolérance de l'aprotinine.

Résultats de l'étude post-inscription

A la date de gel de la base de données au 7 janvier 2020, 5 045 patients avaient été inclus en Europe, dont 3 951 patients ayant reçu de l'aprotinine étaient analysables. Entre le 12 décembre 2018 (date de la 1^{ère} inclusion de patients en France) et le 7 janvier 2020, 387 patients traités par aprotinine en France ont été inclus dans le registre, parmi lesquels 19 patients ont refusé de participer et 22 patients ne disposaient pas de données relatives à l'utilisation d'aprotinine. Les résultats portent sur un total de 346 patients traités par aprotinine en France. Selon le laboratoire, en France, 10 à 15% des patients traités par TRASYLOL (aprotinine) pourraient ne pas avoir été inclus dans le registre.

Au total, 47 patients (13,6%) ont été traités par TRASYLOL (aprotinine) dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien et 299 patients (86,4%) dans le cadre d'autres procédures de chirurgie cardiaque.

Il est à noter que l'indication AMM de TRASYLOL (aprotinine) est limitée depuis 2014 aux patients adultes à haut risque de saignement majeur bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien isolé sous

circulation extracorporelle¹². Une majorité des patients a donc reçu de l'aprotinine hors indication AMM de TRASYLOL (aprotinine) en France. En Europe, sur l'ensemble des 3 951 patients exposés à l'aprotinine, le taux de patients traités dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien était de 28% (soit 1 100 patients) et le taux de patients traités dans le cadre d'autres procédures cardiaques était de 72% (soit 2 851 patients).

Le sous-groupe de patients traités par aprotinine en France dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien (n=47/346 patients) avait les caractéristiques suivantes :

- la majorité des opérations étaient programmées avec 61,7% (n=29) ; l'opération était une urgence ou réalisée en urgence pour 17 patients (36,2%).
- le score EuroSCORE II moyen, utilisé pour prédire la mortalité hospitalière toutes procédures de chirurgie cardiaque, était de 3,2 (ET : 2,7) versus 10,2 (ET : 12,5) dans la population globale.
- le score de risque hémorragique Papworth, utilisé pour définir le risque de saignement en pré-opératoire était faible pour 13 patients (27,7%) ou moyen pour 31 patients (66,0%). Seuls 3 patients (6,4%) étaient à risque élevé de saignement en pré-opératoire. Il est à noter que l'indication AMM de TRASYLOL (aprotinine) ne concerne que les patients à haut risque de saignement majeur.
- une transfusion sanguine a concerné 21,3% des patients (n=10/47) de ce sous-groupe.
- un patient (2,2%, n=1/45) de ce sous-groupe a nécessité une nouvelle intervention.
- il a été relevé une augmentation du taux de créatinine > 0,5 mg/dL chez un seul patient (2,3%, n=1/47) de ce sous-groupe. Ce patient avait reçu plus de 2 traitements antiplaquettaires.
- un seul événement thromboembolique a été rapporté chez 1 patient (2,1%, n=1/47) de ce sous-groupe (AVC non permanent chez un patient non traité par médicament antiplaquettaire).
- un seul décès (2,33%, n=1/47) après la sortie de l'hôpital a été identifié, en raison d'un événement pulmonaire.

Les résultats dans le sous-groupe de patients traités par TRASYLOL (aprotinine) dans des indications hors AMM (n=299/346) ont mis en évidence les résultats suivants :

- 171/299 patients (57,9%) ont été traités par aprotinine dans le cadre d'une procédure simple autre qu'un pontage aorto-coronarien (remplacement de la valve aortique, remplacement de la valve mitrale) ;
- 86/299 patients (29,2%) ont été traités par aprotinine dans le cadre d'une procédure double autre qu'un pontage aorto-coronarien ;
- 29/299 patients (9,8%) ont été traités par aprotinine dans le cadre d'une procédure triple autre qu'un pontage aorto-coronarien.

Les interventions programmées ont concerné 40,2% des patients (n=139/299), les interventions urgentes ont concerné 36,7% des patients (n=127/299), celles réalisées en urgence ont concerné 21,1% des patients (n=73/299).

Une majorité des patients (52,7%, n=147/279) était à risque élevé de saignement en pré-opératoire selon le score de risque hémorragique Papworth. Ce score était faible pour 5/279 patients (1,8%) et moyen pour 127/279 patients (45,5%).

Sur le plan de la tolérance, des troubles rénaux définis par une augmentation du taux de créatinine > 0,5 mg/dL ont été rapportés chez 24,1%. IC95% : [19,53% ; 28,68%]) des patients traités par aprotinine n=81/336.

Parmi les 336 patients avec des données disponibles, au moins un événement thromboembolique a été rapporté chez 30 patients (8,9%, IC95% : [5,88% ; 11,98%]).

Parmi les 346 patients exposés à l'aprotinine en France, une réaction anaphylactique non sévère a été rapportée chez 2 (5,8%) patients. Ces 2 patients avaient reçu la dose test d'aprotinine. Aucun test d'anticorps IgG spécifiques à l'aprotinine n'avait été réalisé chez ces patients.

¹² Initialement TRASYLOL (aprotinine) 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).

Les EI liés au traitement ont été rapportés chez 12/346 patients, parmi lesquels des troubles rénaux (9 patients), un choc anaphylactique / réaction allergique (hypersensibilité, hypotension) (2 patients), un événement thromboembolique (embolie pulmonaire) (1 patient).

Une perte sanguine opératoire a été rapportée chez 72 des 95 patients (240 patients/335 (72%) sans données disponibles) pour lesquels des données étaient disponibles (21,5%). Dans le sous-groupe des patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien, une perte sanguine opératoire a été rapportée chez 18/47 patients (40,0%), parmi lesquels, 6/18 patients ont reçu un traitement antiplaquettaire simple et 12/18 un traitement antiplaquettaire double.

Nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance

Le laboratoire a également fourni une étude⁸ rétrospective, multicentrique « AproTiniv versus Tranexamic Acid in isolated Coronary artery bypass Surgery » (ATTACS) dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'aprotinine par rapport à l'acide tranexamique chez les patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien isolé. Cette étude combinait les données individuelles issues de 4 études publiées et de 3 bases de données. Un total de 2 496 patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien isolé, recevant de l'aprotinine entre novembre 2003 et mai 2008 (n=1267) ou de l'acide tranexamique entre novembre 2007 et novembre 2013 (n=1229) ont été inclus.

La moyenne ajustée de perte sanguine au cours des 24 heures suivants la chirurgie était de 483 ml (ET : 11) chez les patients traités par l'aprotinine versus 634 ml (ET : 11) chez les patients traités par l'acide tranexamique ($p < 0,0001$), avec une interaction significative quantitative entre les centres ($p < 0,0001$) indiquant que la différence entre les groupes de traitement variait en magnitude entre les centres (critère de jugement principal).

Discussion

Les nouvelles données d'efficacité issues d'une étude rétrospective aprotinine versus acide tranexamique, présentent des limites méthodologiques qui ne permettent pas de mettre en évidence un avantage par rapport à l'acide tranexamique, et donc de lever les incertitudes relevées lors de l'évaluation précédente par la Commission en date du 25 janvier 2017. En effet, le caractère rétrospectif de l'étude, la combinaison des données individuelles issues de 4 études publiées et de 3 bases de données limitent l'interprétation des résultats de cette étude.

L'étude post-inscription répond à la demande de la Commission de décrire les caractéristiques des patients et les modalités de traitement par TRASYLOL (aprotinine) en France, et a fourni des données d'efficacité et de tolérance. Toutefois, les résultats de cette étude soulèvent les points suivants :

- Les résultats mettent en lumière un taux élevé de prescriptions hors AMM en France avec moins de 15 % des utilisations de TRASYLOL (aprotinine) (n=47/346 patients, 13,6%) réalisées dans le champ de l'indication AMM selon les données du registre NAPaR, à savoir les patients 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). Parmi ces patients, seuls 3 patients étaient identifiés comme étant à risque élevé de saignement en pré-opératoire (6,4%) selon le score Papworth. Or l'indication AMM de TRASYLOL (aprotinine) concerne uniquement les patients à haut risque de saignement majeur. Il est à noter que l'indication AMM de TRASYLOL (aprotinine) a été restreinte en 2014 aux patients adultes à haut risque de saignement majeur bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien isolé sous circulation extracorporelle. Initialement TRASYLOL (aprotinine) 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).
- Selon les données du registre NAPaR, la majorité des patients traités par l'aprotinine en France sont traités dans des indications hors AMM de TRASYLOL (aprotinine), dans lesquelles le rapport bénéfice/risques de l'aprotinine est, à ce jour, mal établi.
- En Europe, sur l'ensemble des 3 951 patients exposés à l'aprotinine, le taux de patients traités dans le cadre d'un pontage aorto-coronarien était de 28% (soit 1 100 patients) et le taux de patients traités dans le cadre d'autres procédures cardiaques était de 72% (soit 2 851 patients).

- Les indications hors AMM dans lesquelles TRASYLOL (aprotinine) a été utilisé en France selon les données de l'étude post-inscription concernaient des indications de chirurgie cardiaque à risque élevé de saignement, à savoir une procédure simple autre qu'un pontage aorto-coronarien (remplacement de la valve aortique, remplacement de la valve mitrale), une procédure double autre qu'un pontage aorto-coronarien, une procédure triple autre qu'un pontage aorto-coronarien. Or, le RCP de TRASYLOL (aprotinine) précise que l'aprotinine ne doit pas être utilisée lorsque l'intervention de pontage aorto-coronarien (PAC) est associée à une autre intervention de chirurgie cardiovasculaire car le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de l'aprotinine dans le cadre des autres interventions cardiovasculaires n'a pas été établi.
- L'étude post-inscription ne fournit pas d'information quant au monitoring de l'anticoagulation au cours et au décours de la CEC (Temps de coagulation activé (ACT), posologie fixe d'héparine ou titration de l'héparine).
- Le nombre de patients traités dans le cadre de l'AMM inclus dans le registre, soit 47 patients apparaît faible au regard de la population cible estimée à environ 725 patients dans l'avis de la Commission du 25 janvier 2017, population réévaluée à 1 237 patients dans le présent avis. Il existe toutefois un comparateur cliniquement pertinent, à savoir l'acide tranexamique (EXACYL).
- Sur le plan de la tolérance, les résultats de l'étude ne mettent pas en évidence de signal particulier.

La Commission souligne que ces nouvelles données ne permettent pas de positionner TRASYLOL (aprotinine) par rapport à EXACYL (acide tranexamique). Par ailleurs, l'augmentation des taux d'insuffisance rénale et de mortalité (par rapport à des témoins historiques appariés sur l'âge) rapportée au cours d'hypothermies profondes avec arrêt circulatoire sous CEC accompagnant les opérations de l'aorte thoracique, est un élément à prendre en compte avec l'aprotinine. Ces signaux de tolérance avec l'aprotinine avaient conduit à une restriction de son indication en date du 19 juin 2014 uniquement chez les patients bénéficiant d'un pontage coronarien isolé (non combiné à une autre chirurgie cardiaque), à risque élevé de saignement majeur.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de TRASYLOL (aprotinine) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.

L'impact sur l'organisation des soins de TRASYLOL (aprotinine) dans l'indication de son AMM n'est pas quantifiable, faute d'analyse robuste fournie. De plus, un impact potentiellement négatif de TRASYLOL (aprotinine) sur l'organisation des soins n'est pas exclu au regard du taux très élevé de prescriptions hors AMM rapportées dans le registre européen NAPaR dans la mesure où le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de l'aprotinine dans le cadre des autres interventions cardiovasculaires n'a pas été établi.

En conclusion, TRASYLOL (aprotinine) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

07 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.

Dans son avis du 30 juin 2021, la Commission a considéré qu'EXACYL (acide tranexamique) 0,5 g/5 mL I.V., solution injectable est un traitement de 1^{ère} intention dans les situations justifiant une inhibition de la fibrinolyse en prévention des hémorragies, son utilisation doit être réservée aux chirurgies majeures considérées à haut risque hémorragique du fait de la nature de l'intervention ou du terrain du patient, telle que la chirurgie cardiaque **Erreur ! Signet non défini.**

Place de TRASYLOL (aprotinine) dans la stratégie thérapeutique

TRASYLOL (aprotinine) est une option thérapeutique utilisée 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 un pontage aorto-coronarien sous CEC. En dehors de cette situation, l'évaluation du risque de saignement et de ses conséquences, 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 Jéhovah notamment).

Dans ce contexte, on ne dispose pas de données comparatives robustes permettant de positionner TRASYLOL (aprotinine) par rapport à son comparateur cliniquement pertinent, EXACYL (acide tranexamique). Le choix entre ces médicaments devra se faire au regard des données d'efficacité et de tolérance, en prenant en compte notamment le fait qu'une augmentation des taux d'insuffisance rénale et de mortalité (par rapport à des témoins historiques appariés sur l'âge) avait été rapportée avec l'aprotinine au cours d'interventions sur l'aorte thoracique sous CEC avec hypothermie profonde. Des signaux de tolérance avec l'aprotinine, notamment des troubles rénaux et/ou des événements cardiovasculaires, avaient conduit à une restriction de son indication en date du 19 juin 2014 uniquement chez les patients bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien isolé (non combiné à une autre chirurgie cardiaque), à risque élevé de saignement majeur. Il est donc 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 avec des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale (comme un traitement concomitant par AINS ou aminoglycoside).

La Commission souligne que, selon les données du registre NAPaR, la majorité des patients traités par l'aprotinine en France le sont dans des indications hors AMM de TRASYLOL (aprotinine), pour lesquelles le rapport bénéfice/risque de l'aprotinine est, à ce jour, mal établi. Dans ce contexte, la Commission attire l'attention des prescripteurs sur l'importance du respect du cadre des prescriptions dans le champ de l'AMM de TRASYLOL (aprotinine).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 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.

► La spécialité TRASYLOL (aprotinine) est un médicament à visée préventive.

► Compte tenu :

- des résultats issus d'une étude rétrospective dont les limites méthodologiques ne permettent pas de mettre en évidence un avantage clinique par rapport à l'acide tranexamique ;
- des données descriptives de l'étude post-inscription basée sur le registre européen NAPaR des patients traités par l'aprotinine qui mettent en lumière un taux élevé de prescriptions hors AMM en

France avec moins de 15 % des utilisations de TRASYLOL (aprotinine) (n=47/346 patients, 13,6%) réalisées dans le champ de l'indication AMM, à savoir les patients 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), et ne permettent donc pas d'apprécier l'efficacité de TRASYLOL (aprotinine) dans l'indication de l'AMM ;

- des données de tolérance ne mettant pas en évidence de nouveau signal, dans un contexte où une augmentation des taux d'insuffisance rénale et de mortalité (par rapport à des témoins historiques appariés sur l'âge) avait été rapportée avec l'aprotinine au cours d'hypothermies profondes avec arrêt circulatoire sous CEC accompagnant les opérations de l'aorte thoracique ; le rapport efficacité/effets indésirables de TRASYLOL (aprotinine) est mal établi dans l'indication de son AMM.

► Il existe une seule alternative thérapeutique médicamenteuse, l'acide tranexamique.

► TRASYLOL (aprotinine) est une option thérapeutique utilisée 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 un pontage aorto-coronarien sous CEC. On ne dispose pas de données comparatives robustes permettant de positionner TRASYLOL (aprotinine) par rapport à son comparateur cliniquement pertinent, EXACYL (acide tranexamique).

Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie au cours de laquelle TRASYLOL (aprotinine) peut être utilisé,
- sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié avec :
 - Compte tenu des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles, à savoir les résultats d'une étude rétrospective versus acide tranexamique et les résultats d'une étude post-inscription descriptive, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de TRASYLOL (aprotinine) sur la morbi-mortalité.
 - On ne dispose pas de données de qualité de vie avec TRASYLOL (aprotinine).
- L'impact sur l'organisation des soins de TRASYLOL (aprotinine) n'est pas démontré, faute de données robustes dans l'indication de son AMM. De plus, un impact potentiellement négatif sur l'organisation des soins peut être attendu au regard du taux très élevé de prescriptions hors AMM rapportées dans le registre européen NAPaR.

TRASYLOL (aprotinine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par TRASYLOL (aprotinine) est faible 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 ».

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 et aux posologies de l'AMM.

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données cliniques initiales 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

(aprotinine) et d'une méta-analyse qui ne permettait 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 (aprotinine),

- des nouvelles données d'efficacité issues d'une étude rétrospective ayant évalué l'aprotinine versus acide tranexamique, présentant des limites méthodologiques qui ne permettent pas non plus de mettre en évidence un avantage par rapport à l'acide tranexamique, et donc de lever les incertitudes relevées lors l'évaluation précédente par la Commission,
- des données descriptives de l'étude post-inscription basée sur le registre européen NAPaR des patients traités par l'aprotinine qui mettent en lumière un taux élevé de prescriptions hors AMM en France avec moins de 15 % des utilisations de TRASYLOL (aprotinine) (n=47/346 patients, 13,6%) réalisées dans le champ de l'indication AMM, ce qui ne permet pas d'apprécier l'efficacité dans l'indication de l'AMM ;
- du profil de tolérance qui ne met pas en évidence de nouveau signal dans un contexte où une augmentation des taux d'insuffisance rénale et de mortalité (par rapport à des témoins historiques appariés sur l'âge) avait été rapportée avec l'aprotinine au cours d'hypothermies profondes avec arrêt circulatoire sous CEC accompagnant la chirurgie de l'aorte thoracique,

la Commission considère que TRASYLOL (aprotinine) 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).

08.3 Population cible

Dans l'avis du 25 janvier 2017, la population cible de TRASYLOL (aprotinine), dans le cadre de son utilisation à titre préventif chez les patients adultes à haut risque 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 avait été estimée à environ 725 patients.

La base de données de la Société Française de Chirurgie Thoracique et CardioVasculaire recense 17 671 patients revascularisés avec une CEC pour l'année 2019. Parmi ces patients, on peut estimer que 1 237 patients (7%) 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^{13,14}.

Par conséquent, la population cible de TRASYLOL (aprotinine), dans le cadre de son utilisation à titre préventif chez les patients adultes à haut risque 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 au maximum à 1 237 patients.

La Commission attire l'attention sur le nombre élevé de prescriptions hors AMM relevées dans le registre NAPaR.

¹³ 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.

¹⁴ 6 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.

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Dates d'examen : 29 septembre 2021 et 27 octobre 2021 Date d'adoption : 1 décembre 2021 Date d'audition : 19 janvier 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	TRASYLOL 500 000 UIK/50 ml, solution injectable 50 ml de solution en flacon B/1 (CIP : 34009 557 222 1 2)
Demandeur	NORDIC PHARMA
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 14/05/1991 (procédure nationale) Plan de gestion des risques Obligations spécifiques du titulaire de l'AMM de 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	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Code ATC	B02AB01 Inhibiteur de protéinases