

## ACLOTINE® (Antithrombine III)

(143 cas en indications hors référentiels **2017**, soit 2,3 % de toutes les indications hors référentiels de toutes les spécialités confondues)

### INDICATIONS HORS REFERENTIELS (Hors AMM, RTU et PTT)

Toute prescription dans une indication hors référentiel doit être justifiée et documentée dans le dossier patient

**143 cas au total, dont 3 indications majeures identifiées hors référentiel représentant 100 % des indications hors référentiels de la spécialité (Source données CAQES 2018)**

*Pour information le taux de prescription global en indications hors référentiel pour la spécialité concernée est de 47 % (données OPALE)*

#### Méthodologie utilisée :

A partir des données extraites des rapports CBUS renseignés par les différents établissements de l'AP-HP, les indications les plus fréquentes (plus de 10 cas sur l'ensemble de l'AP-HP) hors référentiels (hors AMM, PTT et RTU) ont été identifiées. Pour chaque indication, une recherche et une analyse bibliographique du niveau de preuve a été réalisée avec utilisation du grade HAS (de la publication) et d'autre part, l'émission d'un avis COMEDIMS après avis et consultations des référents Juste Prescription des PUI et d'experts médecins spécialistes des indications concernées. Un document de synthèse sous forme de tableau résume l'ensemble de ces données avec en fin de document, la bibliographie citée.

**Comparaison nb cas indications hors référentiel 2017/2016**

	<b>2017</b>	2016
Nb cas toutes spécialités confondues	<b>6199</b>	5468
<b>Nb cas Aclotine®</b>	<b>143 (2,3%)</b>	121 (2,2%)

**Cotation des indications selon la HAS** 4 niveaux de preuve 1 2 3 et 4 pour 3 grades A B et C ;

**Grade A** : preuve scientifiquement établie (méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, études de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, analyse médico-économique de décision fondée sur des études bien menées) NIVEAU DE PREUVE 1;

**Grade B** : présomption scientifique (études de niveau de preuves intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ; NIVEAU DE PREUVE 2

**Grade C** : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : cas témoin NIVEAU DE PREUVE 3 ; séries de cas, consensus d'experts NIVEAU DE PREUVE 4

**Libellé des avis COMEDIMS**

<b>SIGLE</b>	<b>AVIS COMEDIMS</b>	<b>Définition</b>
<b>V</b>	Indication validée	Niveau de preuve suffisant (indication II Juste Prescription) : démonstration acquise d'un rapport bénéfice-risque favorable
<b>SAS</b>	Sursis à statuer	Avis non encore émis en attente de la publication d'autres études, d'avis d'experts spécialistes et collégiales concernées ou de conclusions de groupes experts dédiés
<b>NRC</b>	Non recommandé	Ne pas prescrire (indications III Juste Prescription) pour inefficacité, bénéfice risque défavorable, non supériorité aux autres alternatives existantes, absence d'études publiées
<b>IdD</b>	Insuffisance de données	Niveau de preuve encore faible avec seulement présomption de bénéfice (indications IV Juste Prescription)

**1. TABLEAU SYNTHÈSE NIVEAUX DE PREUVE BIBLIOGRAPHIQUE DES INDICATIONS IDENTIFIÉES EN 2017**

Indications rencontrées dans 10 cas au moins	Proposition Avis COMEDIMS	Grade HAS	Références bibliographiques Nom auteur, année (type de document)	Commentaires et/ou informations complémentaires (indication présente ou proche justificatif JP OMEDIT IdF, ...)	Nb cas AP-HP 2017/2016/	Prix moyen traitement (en € pour 70 kg) posologie
Déficit acquis chez l'enfant et l'adulte suite à administration d'asparaginase dans le traitement de la leucémie lymphoïde aigüe ou de lymphome lymphoblastique	IdD	A	<p><b>Mitchell 2003 (ERC)</b>            Une étude ouverte randomisée contrôlée multicentrique chez l'enfant a comparé antithrombine vs placebo en prévention sur 109 patients a montré <u>une tendance à la réduction de l'incidence des thromboses de 29% vs 37% pour le groupe non traité. Il n'y avait pas de différence significative par contre sur les marqueurs plasmatiques.</u></p>	<p><i>Indication IV : déficits acquis sévères (&lt;60%) en antithrombine III secondaires à un traitement par L-asparaginase</i></p>	91/95	<p><i>Perfusion une fois par semaine pendant 4 semaines jusqu'à une concentration plasmatique d'environ 3 unités/ml d'antithrombine</i></p>
		B	<p><b>Meister 2008</b>            Une étude prospective de cohorte sur 112 enfant a comparé enoxaparine + antithrombine vs antithrombine seule en prévention sur l'incidence des thromboembolies veineuses sur un suivi de 240 jours. <u>12, 7% des enfants ont développé une thromboembolie systématique versus aucune thromboembolie pour l'association (p&lt;0,05).</u></p>			<p><i>Nombre d'UI requise =taux de base minimal d'antithrombine désiré x poids en kg/1,4 dès que le taux était inférieur ou égal à 50%</i></p>

		<b>C</b>	<b>Hunault-Berger 2008</b> Une étude rétrospective sur 214 patients adultes atteints de LLA ou lymphome lymphoblastique a utilisé soit du plasma frais congelé, soit du fibrinogène soit de l'antithrombine et a montré une thrombose dans 9,3% des patients. <u>L'antithrombine a été utilisée dans 41% des cas. Les taux d'antithrombine ont augmenté de 61% à 88 %. Le taux de thrombose était plus bas 48% vs 12,2% (p=0,04) et la survie sans maladie était aussi réduite (p=0,05). Un taux d'antithrombine était retrouvé &gt;60% après la quatrième perfusion chez la moitié des patients.</u>			4460 € 31UI/kg par perfusion sur au moins 4 perfusion
		<b>B</b>	<b>Farrell 2016</b> Une étude observationnelle de cohorte sur 45 adolescents et adultes atteint de LLA a comparé 15 patients recevant une thérapie standard et 30 patients avec protocole antithrombine. Elle a montré <u>qu'il y avait une réduction significative dans le groupe antithrombine sur l'incidence des thromboses (0/30 vs 5/15, p&lt;0,001)</u>			NR
<b>Déficit acquis lors d'une circulation extracorporelle - sous ECMO en néonatalogie et chez l'enfant</b>	<b>IdD</b>	<b>B</b>	<b>Stansfield 2017</b> Une étude rétrospective monocentrique de cohorte sur 162 nourrissons sous ECMO pour insuffisance respiratoire hypoxique a montré <u>dans le groupe recevant de l'antithrombine moins de complications thrombotiques mais par contre pas de différences par rapport au groupe sous anticoagulant standard sur les complications hémorragiques. L'utilisation de produits sanguins était diminuée ( p=0,001) dans le groupe sous antithrombine. La durée de vie du circuit n'était pas affectée par contre.</u>	<i>Indication IV : Circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque en cas d'héparino-résistance</i>	<b>41/0</b>	125 UI/kg au début de l'ECMO et 12 heures après. Les perfusions ensuite n'étaient continuées que si la concentration plasmatique descendait au-dessous de

					1UI/ml
		<b>B</b>	<p><b>Wong 2015</b>  <b>Une étude rétrospective de cohorte sur 64 cas (nouveaux nés et enfants) sous ECMO pour insuffisance respiratoire a comparé une dose d'antithrombine vs placebo.</b> L'âge moyen d'admission était de moins d'1 mois. <u>La moyenne plasmatique d'antithrombine était de 42,2% vs 66% pour le groupe traité. Cependant, peu de patients atteignirent le taux fixé de 120%. La perfusion d'héparine par contre était diminuée d'une moyenne de 10,2U/kg/heure au moins 12 heures après l'administration. Il n'y avait pas de différence significative quant au nombre de changement du circuit, les thrombus ou hémorragies in vivo, la nécessité de transfusion ou la durée de séjour à l'hôpital ou en soin intensif ni au niveau de la mortalité hospitalière.</u></p>		<i>Dose calculée par formule :  120 -  concentration  antithrombine x  poids en kg/1,4</i>
		<b>B</b>	<p><b>Wong 2016</b>  <b>Une étude multicentrique sur 43 centres rétrospective de cohorte sur un total de 1931 patients pédiatriques sur 10 ans.</b> <u>L'utilisation d'antithrombine lors de l'ECMO par rapport aux patients n'ayant pas reçu d'antithrombine était associée avec des effets thrombotiques (p&lt;0,001), plus d'hémorragies , (p&lt;0,001) et une durée de séjour hospitalier plus longue (p&lt;0,001). Il n'y avait pas de différence quant à la mortalité (p=0,90). Les auteurs concluent que plus de la moitié des patients ont reçu de l'antithrombine sans bénéfice net, avec un surcoût et des complications supplémentaires.</u></p>		

		C	<p><b>Tzanetos 2017</b></p> <p>Une étude rétrospective sur 77 cas pédiatriques et en néonatalogie chez des patients sous ECMO qui recevaient de l'antithrombine III (soit sous forme de bolus soit sous perfusion continue pour obtenir un taux de 80% d'antithrombine) a montré que l'activité antithrombine n'était pas associée aux évènements hémorragiques (<math>p=0,44</math>) ou thrombotiques (<math>p=0,86</math>) ou à la dose d'héparine (<math>p=0,165</math>). Il n'y avait pas d'augmentation de plus des évènements hémorragiques.</p>			
chirurgie cardiaque par bypass cardiopulmonaire (résistance à l'héparine)	IdD	A	<p><b>Avidan 2005 (ERC)</b></p> <p>Une étude de phase III en double aveugle contre placebo multicentrique chez des patients résistant à l'héparine prévus pour une chirurgie cardiaque nécessitant un bypass cardiopulmonaire sur 54 patients a comparé l'antithrombine à une solution normale saline. Seul 19% des patients dans le groupe antithrombine a reçu du plasma frais congelé comparé aux 81 % du groupe placebo (<math>p&lt;0,001</math>). Pendant leur hospitalisation 48% du groupe thrombine ont reçu du plasma frais congelé comparé à 85% dans le groupe placebo (<math>p=0,009</math>). Les patients du groupe placebo ont requis des doses plus importantes d'héparine pour l'anticoagulation (<math>p&lt;0,005</math>). Il n'y a pas eu d'augmentation d'effets indésirables sérieux.</p>			<p><b>2698 €</b></p> <p>75 UI/kg en une perfusion unique</p>

		<b>A</b>	<b>Niebler 2016</b> Une étude pilote randomisée en double aveugle contre placebo chez 8 nouveaux nés a étudié l'effet de l'antithrombine après initiation du bypass. <u>Les taux d'activité de l'antithrombine étaient significativement plus élevés dans le groupe traité à l'initiation du traitement mais pas par la suite. L'administration totale d'héparine était moins importante dans le groupe antithrombine. Les hémorragies étaient similaires dans les deux groupes. En conclusion, une dose unique ne maintient pas 100% d'activité pendant toute l'opération.</u>			Selon la formule 1UI/ml – concentration plasmatique mesurée x poids en kg x 80 ml/kg x 1ml/175 UI
		<b>C</b>	<b>Chryssos 2015</b> Une série de 15 cas traités comparée à des données patients avant usage de l'antithrombine en 2012 a montré que <u>l'association d'antithrombine à un circuit de perfusion avec héparine greffée qu'il y avait moins de saignements postopératoires. Tous les patients de plus avaient achevé un taux thérapeutique après administration. Etaient observés une diminution des taux de fibrillation auriculaire postopératoire, une amélioration de la conservation des plaquettes, une diminution des soins intensifs et des temps de ventilation.</u>			260 € 500 UI en bolus
<b>Transplantation hépatique (prévention saignements peropératoires)</b>	<b>NRC</b>	<b>A</b> <b>A</b> <b>C</b>	<i>Une étude ancienne dans deux publications identiques :</i> <b>Baudo 1992, 1991</b> Une étude randomisée antithrombine vs placebo avant induction de l'anesthésie et pendant la chirurgie sur 29 patients ayant une activité antithrombine III inférieure à 50%, <u>a montré dans les deux groupes une activation à la fois de la coagulation et de la fibrinolyse. L'administration d'antithrombine n'a pas influé sur les pertes sanguines ni les besoins en transfusion.</u> <u>L'activité antithrombine III était significativement plus élevée dans le groupe traité (p&lt;0,001).</u>		<b>11/0</b>	Avant induction bolus calculé pour obtenir activité de 100% : (100-taux activité plasmatique x kg) puis perfusion de 1000 UI /heure pendant

			<p><b>Gurusamy 2009 (MA)</b>  <b>Une métaanalyse sur 6 essais cliniques correspondant à 849 patients concernant plusieurs traitements pharmacologiques dont l'antithrombine III n'a pas montré de diminution pour quelque traitement que ce soit quant à la morbidité peropératoire ou la survie au long terme.</b></p>			<p><i>l'intervention jusqu'à la fin de la chirurgie</i></p>
--	--	--	---	--	--	---

**Légende :** ERC (étude randomisée contrôlée), MA (méta analyse), CE (consensus experts), RS (revue systématique), Grade (niveau de preuve le plus élevé rencontré), prix APHP: coût du traitement selon le schéma posologique de l'étude (sur la base du prix AP-HP à ce jour 10 UI= 5,14 €)

## 2. LISTE REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### Déficit acquis lié à l'administration d'asparaginase dans la LLA

**Mitchell L et al.** Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving L-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PARKAA study. **Thromb Haemost** 2003 ; 90 :235-44

**Meister B et al.** Comparison of low-molecular-weight heparin and antithrombin versus antithrombin alone for the prevention of symptomatic venous thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukemia. **Pediatr Blood Cancer** 2008 ; 50 :298-303

**Hunault-Berger M et al.** Changes in antithrombin and fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome : the CAPELAL study. **Haematologica** 2008 ; 93(10)1488-948

**Farrell K et al.** An antithrombin replacement strategy during asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia is associated with a reduction in thrombotic events. **Leuk Lymphoma** 2016 ; 57(11) : 2568-74

### Déficit lié à une circulation extracorporelle ( ECMO,..)



**Stansfield B K et al.** Outcomes following routine antithrombin III replacement during neonatal extracorporeal membrane oxygenation. **Journal of Pediatric Surgery** 2017 ; 52 :609-13

**Wong T E et al.** Antithrombin concentrates use in children on extracorporeal membrane oxygenation : a retrospective cohort study . **Pediatr Crit Care Med** 2015 ; 16 (3) : 264-9

**Wong T E et al.** Antithrombin concentrate use in pediatric extracorporeal membrane oxygénation : a multicenter cohort study. **Pediatr Crit Care Med** 2016 ; 17(12) : 1170-8

**Tzanetos D R T et al.** The use of recombinant antithrombin III in pediatric and neonatal ECMO patients. **ASAIO Journal** 2017 ; 63 :93-8

**Avidan M S et al.** A phase III, double-blind, placebo-controlled ,multicenter study on the efficacy of recombinant human antithrombin in heparin-resistant patients scheduled to undergo cardiac surgery necessitating cardiopulmonary bypass. **Anesthesiology** 2005 ; 102(2) : 276-84

**Niebler R A et al.** A pilot study of antithrombin replacement prior to cardiopulmonary bypass in neonates. **Artif Organs** 2016 ; 40(1) :80-5

**Chryssos A et al.** Management of heparin-resistant patients with benefits ? Maximizing biocompatibility in cardiopulmonary bypass : combining A Tryn<sup>®</sup> recombinant antithrombin III and Carmeda<sup>®</sup> heparin-bonded perfusion circuits : a case series. **JECT** 2015 ; 47 :44-7

### Transplantation hépatique

**Baudo F et al.** Antithrombin III supplementation during orthotopic liver transplantation in cirrhotic patients : a randomized trial. **Thrombosis Research** 1992 ; 68 :409-16

**Baudo F et al.** Antithrombin III, blood loss, and transfusion requirements during liver transplantation. **Lancet** 1991 ; 338 :897-8

**Gurusamy K S et al.** Pharmacological interventions to decrease blood loss and blood transfusion requirements for liver resection. **Cochrane Database Syst Rev** 2009 ;(4) : CD008085