



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 30 JUIN 2021

*antithrombine humaine*  
**ATENATIV 50 UI/mL, poudre et solvant pour solution pour perfusion**

Première évaluation

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de la demande d'inscription de ATENATIV 50 UI/mL, poudre et solvant pour solution pour perfusion (antithrombine humaine) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication validée par l'AMM le 14 février 2020, à savoir :

« Patients présentant un déficit congénital.

- Prophylaxie d'une thrombose veineuse profonde et d'une thromboembolie dans des situations cliniques à risque (en particulier lors d'une intervention chirurgicale ou pendant la période du post-partum), en association avec de l'héparine, si cela est indiqué.
- Prévention de la progression d'une thrombose veineuse profonde et d'une thromboembolie en association avec de l'héparine, comme indiqué. »

Son indication est limitée à l'adulte.

ATENATIV, qui a le statut de médicament dérivé du sang, est un concentré d'antithrombine dérivée du plasma humain sous forme lyophilisée. L'antithrombine est une glycoprotéine qui appartient à la famille des SERPIN (inhibiteurs de la protéase sérine). Elle est l'un des inhibiteurs naturels les plus importants de la coagulation sanguine. Les facteurs les plus fortement inhibés sont la thrombine et le facteur Xa. L'activité de l'antithrombine est fortement augmentée par l'héparine et les effets anticoagulants de l'héparine dépendent de la présence de l'antithrombine.

On dispose actuellement d'un autre concentré d'antithrombine humaine, ACLOTINE, remboursé dans le périmètre de son AMM depuis 1999 (déficits congénitaux et acquis en antithrombine). Pour rappel, lors de son évaluation en 1999, la Commission lui avait attribué une ASMR I (majeure)<sup>1</sup>.

A noter qu'en raison des tensions d'approvisionnement de ACLOTINE (antithrombine humaine)<sup>2</sup>, deux autres concentrés d'antithrombine humaine, dont ATENATIV, sont mis à disposition depuis 2018 en France à titre exceptionnel et transitoire (autorisation d'importation).

## 02 INDICATIONS

---

« Patients présentant un déficit congénital.

- **Prophylaxie d'une thrombose veineuse profonde et d'une thromboembolie dans des situations cliniques à risque (en particulier lors d'une intervention chirurgicale ou pendant la période du post-partum), en association avec de l'héparine, si cela est indiqué.**
- **Prévention de la progression d'une thrombose veineuse profonde et d'une thromboembolie en association avec de l'héparine, comme indiqué. »**

---

<sup>1</sup> Avis CT d'inscription de ACLOTINE (antithrombine humaine) du 19 mai 1999. SMR non renseigné.

<sup>2</sup> Rupture de stock de médicaments. ACLOTINE 100 UI/mL], poudre et solvant pour solution injectable, format 1000 UI - Tensions d'approvisionnement – 11/05/2020 actualisé le 19/04/2021. [Disponibilité des produits de santé - ACLOTINE 100 UI/mL\], poudre et solvant pour solution injectable, format 1000 UI - ANSM \(sante.fr\)](#)

## 03 POSOLOGIE

---

### « **Posologie**

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de patients atteints d'un déficit en antithrombine.

En cas de déficit congénital, la dose doit être adaptée en fonction de chaque patient en tenant compte des antécédents familiaux relatifs aux événements thromboemboliques, du risque clinique réel et des examens de laboratoire.

Le nombre d'unités d'antithrombine administrées s'exprime en Unités Internationales (UI) selon le standard actuel de l'OMS pour l'antithrombine. L'activité de l'antithrombine dans le plasma s'exprime soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport au Standard International pour l'antithrombine dans le plasma).

Une Unité Internationale (UI) d'activité de l'antithrombine correspond à la quantité d'antithrombine dans 1 mL de plasma humain normal. Le calcul de la dose nécessaire d'antithrombine repose sur le résultat empirique qu'1 UI d'antithrombine par kilo de poids corporel augmente l'activité de l'antithrombine dans le plasma d'environ 1%.

La dose initiale est déterminée à l'aide de la formule suivante :

**Nombre d'unités à administrer = poids corporel (kg) x (taux cible – activité réelle de l'antithrombine [%]) x 1.**

L'activité initiale à atteindre de l'antithrombine dépend de la situation clinique. Lorsque l'indication pour une antithrombine de substitution est établie, la dose doit être suffisante pour atteindre l'activité cible de l'antithrombine et maintenir un niveau efficace. La dose doit être déterminée et surveillée en fonction des analyses de laboratoire de l'activité de l'antithrombine. Celles-ci doivent être réalisées au moins deux fois par jour jusqu'à stabilisation du patient, puis une fois par jour, de préférence immédiatement avant la perfusion suivante. Les corrections du dosage doivent prendre en compte à la fois les signes d'augmentation du renouvellement de l'antithrombine selon les contrôles biologiques et l'évolution clinique. L'activité de l'antithrombine doit être maintenue au-dessus de 80 % pendant la durée du traitement, sauf dans le cas où des données cliniques indiquent un niveau d'efficacité différent.

La dose initiale habituelle en cas de déficit congénital est de 30 à 50 UI/kg.

Par la suite, la dose et la fréquence, ainsi que la durée du traitement doivent être adaptées aux données biologiques et à la situation clinique.

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas encore été établies.  
Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Le produit doit être administré par voie intraveineuse.

Pour les adultes, la vitesse de perfusion ne doit pas excéder 300 UI/min ».

L'antithrombine est le principal inhibiteur physiologique de la coagulation, impliqué essentiellement dans l'inhibition de la thrombine et du facteur Xa. Son activité est catalysée par l'héparine et ses dérivés. L'activité de l'antithrombine chez l'adulte est de 80 à 120% et chez le nouveau-né d'environ 40 à 60%

La thrombophilie héréditaire due au déficit congénital en antithrombine (AT) est la plus sévère et également la plus rare des thrombophilies, caractérisée par une réduction du taux plasmatique de l'activité antithrombine, conduisant à une altération de l'inactivation de la thrombine et du facteur Xa. Le déficit congénital en AT est une anomalie à transmission autosomique dominante à pénétrance variable. Sa prévalence varie d'une population à l'autre. Chez les caucasiens, elle est d'environ 0,02 à 0,05% dans la population générale<sup>3,7</sup>.

Son déficit représente un facteur de risque majeur d'événement thromboembolique principalement veineux. Ce risque est plus important que celui associé aux autres thrombophilies résultant d'un déficit en protéines C ou S.

La majorité des accidents thrombotiques associés sont des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs associées ou non à des embolies pulmonaires. Les thromboses survenant dans des sites inhabituels ou superficielles sont rares et surviennent en particulier chez les nouveau-nés déficitaires. Le déficit en AT reste souvent non diagnostiqué avant le premier épisode thrombotique, qui survient généralement entre 10 et 50 ans et dans un contexte de traumatisme, chirurgie, inflammation ou grossesse.

Environ 80% des déficits en AT sont de type quantitatif (déficit de type I, défini par une teneur de moins de 70% de l'antigène AT plasmatique et de l'activité antithrombine). Les anomalies qualitatives sont plus rares (déficit de type II, défini par un taux normal d'antigène, mais avec une activité AT inférieure à 70% et généralement autour de 50%).

La prise en charge initiale de la thrombose veineuse profonde aiguë ou de l'embolie pulmonaire chez les patients atteints de thrombophilie héréditaire ne diffère pas de la prise en charge de la thrombose veineuse dans la population générale. Le traitement de première intention reste l'héparine. Néanmoins, les patients déficitaires en AT peuvent présenter une résistance relative au traitement anticoagulant injectable par l'héparine ou ses dérivés (médicaments avec un effet anti-facteur IIa et anti-facteur Xa), qui oblige à utiliser des posologies plus fortes pour obtenir une anticoagulation satisfaisante. L'administration de concentrés d'AT peut donc être nécessaire en cas de résistance clinique. En pratique, cette crainte est rarement justifiée et seuls des taux nettement inférieurs à 50-60 % d'AT peuvent rendre inefficace l'action des héparines. Ainsi, le recours à une thérapeutique substitutive par les concentrés d'AT pour accroître l'efficacité du traitement peut être justifiée chez ces patients. En l'absence d'études randomisées en raison de la rareté de ces patients, seul le jugement clinique permet la décision de recourir à un traitement substitutif associé à un traitement classique.

<sup>3</sup> Jourdi G, Siguret V. Antithrombine. EMC – Biologie médicale 2021;16(1) :1-8.

<sup>4</sup> Rodgers, G. M. Role of antithrombin concentrate in treatment of hereditary antithrombin deficiency. An update. *Thromb. Haemost.* 101, 806–812 (2009).

<sup>5</sup> Orphanet. Thrombophilie héréditaire due au déficit congénital en antithrombine. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=82](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=82)

<sup>6</sup> Emmerich J. Thrombophilies rares. *Vol 29 - N° 6 P. 482-485 - juin 2008. 29(6):482-485.*

<sup>7</sup> Liunbruno, G. et al. Recommendations for the use of antithrombin concentrates and prothrombin complex concentrates. *Blood Transfus. Trasfus. Sangue* 7, 325–334 (2009).

<sup>8</sup> Bauer K. A., Nguyen-Cao T. M. & Spears J. B. Issues in the Diagnosis and Management of Hereditary Antithrombin Deficiency. *Ann. Pharmacother.* 50, 758–767 (2016).

<sup>9</sup> Samama, M. M., Horellou, M.-H. & Conard, J. Déficit constitutionnel en antithrombine. *Sang Thromb. Vaiss.* 17, 289–291 (2005).

En cas de déficit sans antécédent d'accident thromboembolique, aucune thromboprophylaxie primaire n'est prescrite sauf en cas de situation à risque comme en cas d'intervention chirurgicale, d'alitement prolongé, de grossesse ou de post-partum. Une prévention par héparine peut être prescrite dans ces cas, associée à un concentré d'AT lorsque le risque hémorragique ne permet pas d'utiliser des doses suffisantes d'héparine. Il est à noter que les médicaments oestroprogestatifs sont contre-indiqués chez les femmes déficitaires en AT.

On dispose actuellement d'une seule spécialité à base d'antithrombine (ACLOTINE, antithrombine humaine). En raison des tensions d'approvisionnement de cette spécialité, deux autres concentrés d'antithrombine humaines sont mis à disposition depuis 2018<sup>10</sup> à titre exceptionnel et transitoire (autorisation d'importation) : ATENATIV jusqu'à obtention de son AMM en février 2020, et ANTITHROMBINA III BAXALTA.

A la différence de ATENATIV (antithrombine humaine), la spécialité ACLOTINE dispose d'une AMM dans les déficits acquis en antithrombine, a une concentration de 100 UI/mL et contient un dispositif de reconstitution dans son conditionnement.

**Le besoin médical en cas de déficit congénital en antithrombine est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (ACLOTINE qui dispose d'une AMM et deux produits sous autorisation d'importation dont ATENATIV jusqu'à obtention de son AMM en février 2020). Compte tenu des risques potentiels de transmission d'agents infectieux pour les médicaments dérivés du sang, il persiste un besoin médical de disposer d'alternatives en particulier avec un profil de tolérance amélioré.**

---

<sup>10</sup> Rupture de stock de médicaments. ACLOTINE 100 UI/mL], poudre et solvant pour solution injectable, format 1000 UI - Tensions d'approvisionnement – 11/05/2020 actualisé le 19/04/2021. [Disponibilité des produits de santé - ACLOTINE 100 UI/mL\], poudre et solvant pour solution injectable, format 1000 UI - ANSM \(sante.fr\)](#)

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de ATENATIV (antithrombine humaine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en 1<sup>ère</sup> intention en cas de déficit constitutionnel en antithrombine, soit les spécialités à base d'antithrombine humaine, dont une spécialité a l'AMM en France (ACLOTINE).

### 05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>ACLOTINE 100 UI/mL</b> (antithrombine humaine) <i>LFB</i>	Oui	<ul style="list-style-type: none"><li>- Déficits constitutionnels en antithrombine :<ul style="list-style-type: none"><li>• dans les traitements des accidents thrombo-emboliques, en association avec l'héparine, lorsque l'héparine, utilisée seule, est inefficace ;</li><li>• dans la prévention des thromboses veineuses, en cas de situation à risque élevé (notamment lors d'une chirurgie ou d'une grossesse) lorsque le risque hémorragique ne permet pas d'utiliser des doses suffisantes d'héparine.</li></ul></li><li>- Déficit acquis sévère (&lt;60%) en antithrombine</li></ul>	19/05/1999 (Inscription)	Non renseigné	ASMR I	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

A noter qu'une autre spécialité à base d'antithrombine humaine, la spécialité ANTITHROMBINA III BAXALTA 500 et 1000 UI, est mise à disposition à titre exceptionnel et transitoire en France par le laboratoire TAKEDA depuis début 2018, sous autorisation d'importation afin de pallier les tensions d'approvisionnement d'ACLOTINE (antithrombine humaine).

### 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

#### ► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent d'ATENATIV (antithrombine humaine) dans l'indication AMM évaluée est ACLOTINE (antithrombine humaine).

## 06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

### 06.1 Efficacité

La demande d'inscription de ATENATIV (antithrombine humaine) dans le déficit congénital en antithrombine repose sur des rapports de cas de traitements par ATENATIV (antithrombine humaine) et 10 études cliniques issues d'une recherche bibliographique :

- 6 études de phase II en ouvert<sup>11,12,13,14,15,16</sup> et 1 étude de phase I/II en double-aveugle<sup>17</sup>, publiées entre 1982 et 1986, dont l'objectif était d'évaluer l'effet prophylactique de l'antithrombine humaine pendant la grossesse, l'accouchement ou l'avortement. Ces études ont inclus entre 1 et 8 patientes.
- 1 étude de phase II en ouvert<sup>18</sup>, publiée en 1982, dont l'objectif était d'évaluer l'effet prophylactique de l'antithrombine humaine avant une intervention chirurgicale chez 1 patient devant subir une chirurgie orthopédique.
- 2 études de phase II, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'effet de l'antithrombine humaine chez des patients présentant une maladie thromboembolique : l'étude de Laharrague et al.<sup>19</sup>, publiée en 1980, réalisée chez 1 patient atteint de complications thrombotiques et l'étude de Winter et al.<sup>20</sup>, publiée en 1982, réalisée chez 2 patients atteints de thrombose veineuse profonde.

Ces études ont été réalisées avec d'autres spécialités à base d'antithrombine humaine qu'ATENATIV.

Dans le déficit congénital, l'efficacité de l'antithrombine humaine a été démontrée en prophylaxie des événements thrombotiques dans des situations à haut risque (obstétrique principalement) ainsi qu'en traitement curatif.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une étude de phase III (00-AT52-005), réalisée chez des patients avec un déficit acquis lors de chirurgie cardiaque (indication hors AMM), qui ne sont pas retenus dans cet avis.

### 06.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études cliniques.

---

<sup>11</sup> Brandt P. Observations during the treatment of antithrombin-III deficient women with heparin and antithrombin concentrate during pregnancy, parturition, and abortion. *Thromb. Res.* 1981;22 :15–24.

<sup>12</sup> Hellgren, M et al. Pregnancy in women with congenital antithrombin III deficiency: experience of treatment with heparin and antithrombin. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1982 ;14 :127–41.

<sup>13</sup> Winter JH et al. Familial antithrombin III deficiency. *Q. J. Med.* 1982 ;51 :373–95.

<sup>14</sup> Samson D et al. Management of planned pregnancy in a patient with congenital antithrombin III deficiency. *Br. J. Haematol.* 1984 ;56 :243–9.

<sup>15</sup> Michiels JJ et al. Prophylaxis of thrombosis in antithrombin III-deficient women during pregnancy and delivery. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1984 ;18 :149–53.

<sup>16</sup> Tengborn L et al. Antithrombin III concentrate. Thromboprophylaxis during pregnancy in a patient with congenital antithrombin III deficiency. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1986 ;65 :375–6.

<sup>17</sup> Handeland GF et al. In vivo recovery of antithrombin concentrates. *Thromb. Res.* 1985 ;39 :133–8.

<sup>18</sup> Mannucci, PM et al. Treatment of congenital antithrombin III deficiency with concentrates. *Br. J. Haematol.* 1982 ;50 :531–5.

<sup>19</sup> Laharrague P et al. Antithrombin III: substitutive treatment of the hereditary deficiency. *Thromb. Haemost.* 1980 ;43 :72.

<sup>20</sup> Winter JH et al. Treatment of venous thrombosis in antithrombin III deficient patients with concentrates of antithrombin III. *Clin. Lab. Haematol.* 1982 ;4 :101–8.

## 06.3 Tolérance

### 6.3.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de ATENATIV (antithrombine humaine) (version 03.4 du 30/06/2018) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions anaphylactiques - Interactions avec l'héparine, thrombocytopénie
<b>Risques importants potentiels</b>	- Augmentation du risque de saignement intracrânien avec détresse respiratoire du nouveau-né prématuré - Transmission suspectée d'infection pathogène
<b>Informations manquantes</b>	- Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante - Utilisation pédiatrique

### 6.3.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR disponible de ATENATIV (antithrombine humaine) couvrant la période du 1<sup>er</sup> janvier 2017 et 31 décembre 2017.

ATENATIV (antithrombine humaine) a été autorisé pour la première fois en Suède le 17 décembre 1982 et est aujourd'hui autorisé dans 24 pays. L'exposition cumulée depuis 1982 à ATENATIV (antithrombine humaine) a été estimée à environ 206 694 traitements (3 814 traitements durant la période du PSUR).

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été évalué sur la période couverte par le PSUR. L'autorité italienne a demandé une revue cumulative des cas d'arrêt cardiaque. Après évaluation, aucune nouvelle mesure de minimisation de ces risques n'a été mise en place.

A noter que l'expérience clinique accumulée dans les pays européens sur ATENATIV (antithrombine humaine) comprend l'usage de la spécialité aussi bien dans le traitement des déficits congénitaux que dans le traitement des déficits acquis, cette dernière représentant actuellement la majorité des prescriptions.

### 6.3.3 Données issues du RCP

« Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (y compris angioœdème, brûlure et picotement au site de perfusion, frissons, rougeur du visage, urticaire généralisé, maux de tête, urticaire, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, sentiment d'oppression thoracique, picotements, vomissements et respiration sifflante) ont été observées peu fréquemment et, dans certains cas, elles peuvent évoluer vers une anaphylaxie sévère (y compris un choc). De rares cas de fièvre ont été observés.

Pour des informations sur la sécurité virale, voir rubrique 4.4 du RCP.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des effets indésirables identifiés pendant l'utilisation d'ATENATIV. Compte tenu du fait que la déclaration des effets indésirables après la commercialisation du médicament est spontanée et que les informations proviennent d'une population dont la taille est incertaine, la fréquence de ces effets indésirables est dite « indéterminée » (elle ne peut être évaluée à partir des données disponibles) :



Code MedDRA	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactique Choc anaphylactique Réaction anaphylactoïde Hypersensibilité
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Réaction au site d'injection

## 07 PROGRAMME D'ETUDES

Un dossier clinique en vue d'une future extension d'indication dans le « déficit acquis en antithrombine » a été soumis aux autorités compétentes en mai 2021.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge initiale de la thrombose veineuse profonde aiguë ou de l'embolie pulmonaire chez les patients atteints de thrombophilie héréditaire ne diffère pas de la prise en charge de la thrombose veineuse dans la population générale. Le traitement de première intention reste l'héparine. Néanmoins, les patients déficitaires en AT peuvent présenter une résistance relative au traitement anticoagulant injectable par l'héparine ou ses dérivés (médicaments avec un effet anti-facteur IIa et anti-facteur Xa), qui oblige à utiliser des posologies plus fortes pour obtenir une anticoagulation satisfaisante. L'administration de concentrés d'AT peut donc être nécessaire en cas de résistance clinique. En pratique, cette crainte est rarement justifiée et seuls des taux nettement inférieurs à 50-60 % d'AT peuvent rendre inefficace l'action des héparines. Ainsi, le recours à une thérapie substitutive par les concentrés d'AT pour accroître l'efficacité du traitement peut être justifiée chez ces patients. En l'absence d'études randomisées en raison de la rareté de ces patients, seul le jugement clinique permet la décision de recourir à un traitement substitutif associé à un traitement classique.

En cas de déficit sans antécédent d'accident thromboembolique, aucune thromboprophylaxie primaire n'est prescrite sauf en cas de situation à risque comme en cas d'intervention chirurgicale, d'alitement prolongé, de grossesse ou de post-partum. Une prévention par héparine peut être prescrite dans ces cas, associée à un concentré d'AT lorsque le risque hémorragique ne permet pas d'utiliser des doses suffisantes d'héparine. Il est à noter que les médicaments oestroprogestatifs sont contre-indiqués chez les femmes déficitaires en AT.

On dispose actuellement d'une seule spécialité à base d'antithrombine (ACLOTINE, antithrombine humaine). En raison des tensions d'approvisionnement de cette spécialité, deux autres concentrés d'antithrombine humaines sont mis à disposition depuis 2018<sup>21</sup> à titre exceptionnel et transitoire (autorisation d'importation) : ATENATIV jusqu'à obtention de son AMM en février 2020, et ANTITHROMBINA III BAXALTA.

A la différence de ATENATIV (antithrombine humaine), la spécialité ACLOTINE dispose d'une AMM dans les déficits acquis en antithrombine, a une concentration de 100 UI/mL et contient un dispositif de reconstitution dans son conditionnement.

### **Place de ATENATIV (antithrombine humaine) dans la stratégie thérapeutique :**

Dans les déficits congénitaux, l'utilisation de ATENATIV (antithrombine humaine) doit être réservée aux strictes indications de l'AMM :

<sup>21</sup> Rupture de stock de médicaments. ACLOTINE 100 UI/mL], poudre et solvant pour solution injectable, format 1000 UI - Tensions d'approvisionnement – 11/05/2020 actualisé le 19/04/2021. [Disponibilité des produits de santé - ACLOTINE 100 UI/mL, poudre et solvant pour solution injectable, format 1000 UI - ANSM \(sante.fr\)](https://www.ansm.fr/santepubliquefrance/fr/Disponibilite-des-produits-de-sante-ACLOTINE-100-UI-mL-poudre-et-solvant-pour-solution-injectable-format-1000-UI-ANSM-sante.fr)

- Prophylaxie d'une thrombose veineuse profonde et d'une thromboembolie dans des situations cliniques à risque, en association avec de l'héparine, si cela est indiqué.
- Prévention de la progression d'une thrombose veineuse profonde et d'une thromboembolie en association avec de l'héparine.

Dans ces situations, et lorsqu'un traitement par antithrombine humaine est jugé nécessaire, ATENATIV (antithrombine humaine) est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

La Commission rappelle que le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de patients atteints d'un déficit en antithrombine. En cas de déficit congénital, la dose doit être adaptée en fonction de chaque patient en tenant compte des antécédents familiaux relatifs aux événements thromboemboliques, du risque clinique réel et des données biologiques.

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/>).

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 09.1 Service Médical Rendu

▮ Les complications thromboemboliques résultant de déficits constitutionnels en antithrombine sont graves et mettent en jeu le pronostic vital du patient.

▮ La spécialité ATENATIV (antithrombine humaine) entre dans le cadre d'un traitement substitutif à visée curative et préventive.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

▮ Il existe une alternative médicamenteuse, un autre concentré d'antithrombine humaine (ACLOTINE).

▮ Dans les déficits congénitaux, l'utilisation de ATENATIV (antithrombine humaine) doit être réservée aux strictes indications de l'AMM :

- Prophylaxie d'une thrombose veineuse profonde et d'une thromboembolie dans des situations cliniques à risque, en association avec de l'héparine, si cela est indiqué.
- Prévention de la progression d'une thrombose veineuse profonde et d'une thromboembolie en association avec de l'héparine.

Dans ces situations, et lorsqu'un traitement par antithrombine humaine est jugé nécessaire, ATENATIV (antithrombine humaine) est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

#### **Intérêt de santé publique :**

ATENATIV (antithrombine humaine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**La Commission considère que le service médical rendu par ATENATIV (antithrombine humaine) est important dans les indications de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.**

## 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints de déficit congénital en antithrombine.

## 09.3 Population cible

La population cible d'ATENATIV (antithrombine humaine) correspond aux patients présentant un déficit congénital et nécessitant :

- Une prévention d'une thrombose veineuse profonde et d'une thromboembolie dans des situations cliniques à risque (en particulier lors d'une intervention chirurgicale ou pendant la période du post-partum), en association avec de l'héparine, si cela est indiqué,
- Une prévention de la progression d'une thrombose veineuse profonde et d'une thromboembolie en association avec de l'héparine, comme indiqué.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la prévalence du déficit congénital en antithrombine n'a été retrouvée.

D'après les données de la littérature<sup>3,7</sup>, la prévalence du déficit congénital en antithrombine est estimée entre 0,02% et 0,05% dans la population générale. Après extrapolation à la population adulte française<sup>22</sup>, et malgré les limites des données bibliographiques disponibles, entre 10 586 et 26 466 patients auraient un déficit congénital en antithrombine en 2021.

Parmi ces patients, la fraction nécessitant une supplémentation en antithrombine en prévention d'une thrombose veineuse profonde et d'une thromboembolie ou de leur progression, n'est pas connue.

**La population cible de ATENATIV (antithrombine humaine) peut être estimée à un maximum de 26 500 patients.**

# 010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 02 février 2021 Date d'examen : 30 juin 2021
<b>Présentations concernées</b>	<u>ATENATIV 50 UI/mL, poudre et solvant pour solution pour perfusion</u> B/1 flacon de poudre de 500 UI + 1 flacon de solvant de 10 mL (CIP : 34009 302 019 4 7) B/1 flacon de poudre de 1 000 UI + 1 flacon de solvant de 20 mL (CIP : 34009 302 019 5 4)
<b>Demandeur</b>	OCTAPHARMA FRANCE SAS
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 14 février 2020
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament dérivé du sang Médicament soumis à prescription hospitalière
<b>Code ATC</b>	B01AB02

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire