

ANNEXE

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux

Ce rapport d'évaluation est une vision synthétique du travail de réévaluation. Il est complété des avis par spécialités.

TABLE DES MATIERES

01	Informations administratives et réglementaires	4
02	Contexte et objet de la réévaluation	6
03	Comparateurs cliniquement pertinents	11
04	Recherche documentaire	13
05	Rappels des posologies (RCP)	15
06	Données cliniques d'efficacité et de tolérance	19
06.1	Prévention de l'AVC et de l'ES en cas de FANV.....	19
6.1.1	AOD	19
6.1.2	AVK.....	34
06.2	Traitement de la TVP et de l'EP et prévention des récurrences	35
6.2.1	AOD	36
6.2.2	AVK.....	41
06.3	Prévention primaire des ETEV en chirurgie programmée (PTH, PTG).....	42
07	Autres données de tolérance	47
07.1	Risque de syndrome coronarien aigu.....	47
07.2	Pharmacovigilance	49
7.2.1	Nouvelles données pour les AVK	49
7.2.2	Nouvelles données pour les AOD.....	54
07.3	Modifications de RCP	58
08	Données d'utilisation	59
08.1	Evolution de l'utilisation des anticoagulants oraux entre 2012 et 2016.....	59
08.2	Caractéristiques des patients traités et modalités d'utilisation des anticoagulants oraux en France.....	62
8.2.1	Prévention de l'AVC et de l'ES en cas de FANV.....	62
8.2.2	Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de leur récurrence	67
8.2.3	Prévention des ETEV en chirurgie orthopédique	67
08.3	Usages non conformes des AOD.....	70
8.3.1	Cas de sous-dosages intentionnels issus de la pharmacovigilance	70
8.3.2	Données issues des études observationnelles françaises	72
8.3.3	Relais héparinique à l'introduction d'un traitement par AVK (étude ANSM)	75
08.4	Consommation de soins	76
08.5	Adhésion au traitement anticoagulant oral (observance et persistance).....	80
08.6	Satisfaction et qualité de vie des patients (rivaroxaban).....	85
08.7	Autres données d'utilisation	86
09	Autres données	87
09.1	Gestion des hémorragies sous anticoagulant oral.....	87
09.2	Surveillance biologique des AOD.....	89
010	Programme d'études	90
011	Résumé & discussion	90

011.1	Prévention des AVC/ES en cas de FANV	90
011.2	Traitement des TVP/EP et prévention des récurrences	93
011.3	Thromboprophylaxie en chirurgie programmée PTH/PTG	93
012	Place dans la stratégie thérapeutique	94
012.1	Prévention de l'AVC et de l'ES dans la FA.....	94
012.2	Traitement des TVP/EP et prévention des récurrences	97
012.3	Prévention des ETEV en chirurgie programmée PTH/PTG	98

ANNEXE 1	: rappel des précédentes évaluations des anticoagulants oraux.....	102
ANNEXE 2	: principales caractéristiques des patients dans les études pivots.....	101
ANNEXE 3	: listes des données non retenues pour les AOD	112
ANNEXE 4	: nouvelles études observationnelles internationales déposées dans l'indication prévention des ES/AVC chez les patients ayant une FANV	117
ANNEXE 5	: études en cours pour les différents AOD.....	118

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

01.1 PRADAXA

AMM	Dates initiales (procédures centralisées) : <ul style="list-style-type: none">- 18 mars 2008 : thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique (gélules à 75 et à 110 mg),- 1^{er} août 2011 : prévention des AVC/ES en cas de FANV (gélules à 110 et à 150 mg),- 3 juin 2014 : traitement des TVP et EP et la prévention de leurs récives (indication non remboursable).
Classification ATC	2017 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AE Inhibiteurs directs de la thrombine B01AE07 dabigatran etexilate

01.2 XARELTO

AMM	Dates initiales (procédure centralisée) : <ul style="list-style-type: none">- 30 septembre 2008 : thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique (comprimés à 10 mg),- 9 décembre 2011 : prévention des AVC/ES en cas de FANV et traitement TVP et prévention de leurs récives (comprimés à 15 et 20 mg),- 15 novembre 2012 : traitement des EP et prévention de leurs récives (comprimés à 15 et 20 mg),- 19 octobre 2017 : traitement des TVP et des EP et prévention de leurs récives pour le comprimé à 10 mg. Cette extension d'indication fera l'objet d'une évaluation spécifique par la Commission.
Classification ATC	2017 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Agents Antithrombotiques B01AF Inhibiteurs directs du facteur Xa B01AF01 rivaroxaban

01.3 ELIQUIS

AMM	Dates initiales (procédures centralisées) : <ul style="list-style-type: none">- 18 mai 2011 : thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique (comprimés à 2,5 mg),- 19 novembre 2012 : prévention des AVC/ES en cas de FANV (comprimés à 2,5 et 5 mg),- 28 juillet 2014 : traitement des TVP et EP et prévention de leurs récives.
Classification ATC	2017 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Agents antithrombotiques B01A Agents antithrombotiques B01AF Inhibiteurs directs du facteur Xa B01AF02 apixaban

01.4 LIXIANA

AMM	Date initiale (procédure centralisée) :19 juin 2015
Classification ATC	2017 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Agents antithrombotiques B01A Agents antithrombotiques B01AF Inhibiteurs directs du facteur Xa B01AF02 edoxaban

01.5 PREVISCAN

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 12 octobre 1988
Classification ATC	2017 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AA Antivitamines K B01AA12 fluindione

01.6 COUMADINE

AMM	Dates initiales (procédure nationale) : COUMADINE 2 mg : 8 mars 1993 COUMADINE 5 mg : 2 mai 2011
Classification ATC	2016 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AA Antivitamines K B01AA03 warfarine

01.7 SINTROM / MINISINTROM

AMM	Dates initiales (procédure nationale) : SINTROM 4 mg : 6 décembre 1990 MINISINTROM 1 mg : 4 octobre 1993
Classification ATC	2016 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AA Antivitamines K B01AA07 acénocoumarol

Tous ces anticoagulants sont sur la liste I des médicaments.

02 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

02.1 Contexte de la réévaluation des anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux sont des médicaments majoritairement utilisés dans la prévention des événements ischémiques et emboliques.

Deux types d'anticoagulants oraux sont aujourd'hui disponibles :

- Les antivitamines K (AVK),
- Les anticoagulants oraux d'action directe (AOD).

2.1.1 Les antivitamines K

Les antivitamines K constituent le traitement anticoagulant oral de référence proposé depuis plusieurs décennies en France. Ils sont indiqués dans :

- les cardiopathies emboligènes (prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire, certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires),
- la prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués (thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène...) en relais de l'héparine,
- le traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.

Les AVK ne sont plus indiqués en prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche depuis 2011, suite à la révision du schéma commun des AVK par l'ANSM.

On distingue deux classes d'AVK : les dérivés coumariniques, l'acénocoumarol et la warfarine, et les dérivés de l'indanedione, représentés par la fluindione. Une particularité française est la prescription très majoritaire de la fluindione (près de 70% des patients sous AVK¹), qui n'est commercialisé qu'en France et au Luxembourg, la warfarine étant globalement l'AVK le plus prescrit dans le reste du monde.

Les principales caractéristiques de ces médicaments, communes aux 2 classes et donc aux trois molécules, sont : une efficacité démontrée et un usage ancien, un suivi régulier de l'anticoagulation par le dosage de l'INR et les ajustements posologiques correspondants, une variabilité du niveau d'anticoagulation en raison notamment des nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires et le risque hémorragique².

La Commission a estimé jusqu'à présent que ces médicaments apportaient un service médical rendu important et, en raison du long recul dans leur utilisation, qu'ils représentaient des traitements de 1^{ère} intention dans leurs indications.

¹ Pourcentage de patients ayant eu au moins une dispensation (remboursement) d'au moins boîte de fluindione parmi ceux ayant eu au moins un remboursement d'AVK sur l'année 2016. Requête sur le SNIIRAM réalisée par le Service Evaluation des Médicaments de la HAS.

² ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Rapport avril 2014.

2.1.2 Les anticoagulants oraux d'action directe

Entre 2008 et 2015, quatre anticoagulants oraux d'action directe (AOD) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché³. Selon l'AOD, ils sont indiqués dans :

- la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques en cas de fibrillation atriale non valvulaire (FANV),
- le traitement des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires et la prévention de leur récurrence,
- la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETE) en chirurgie programmée pour PTG ou PTH.

Les AOD ont été développés pour proposer une alternative aux AVK dans leurs principales indications.

On distingue 2 classes d'AOD : un anti-thrombine ou anti-IIa, le dabigatran, et 3 anti-Xa directs, le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban.

Les principales caractéristiques de ces médicaments sont : une efficacité bien démontrée, un usage plus récent que les AVK, un risque hémorragique, des interactions médicamenteuses, une variabilité des concentrations plasmatiques susceptible d'induire des variations du niveau d'anticoagulation, des profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différents ($\frac{1}{2}$ vie, élimination rénale, biodisponibilité,...) se traduisant en pratique par des modalités de prescription différentes selon l'AOD et l'indication (nombre de prises, critères de réduction posologique, utilisation en cas d'insuffisance rénale...). Ces anticoagulants se prescrivent à dose fixe et ne nécessitent pas de surveillance biologique de routine. Pour un même anticoagulant d'action directe les posologies quotidiennes diffèrent selon l'indication, à l'exception de LIXIANA pour lequel la posologie est identique.

La Commission a estimé dans ses derniers avis que ces médicaments apportaient un service médical rendu important et, en raison de l'absence d'agent de neutralisation de l'activité anticoagulante et/ou de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, qu'ils devaient être instaurés en 2^{ème} intention après un AVK dans leurs indications relevant d'un traitement prolongé (FANV et traitement de la maladie thromboembolique veineuse).

Elle a souhaité par ailleurs suivre ces médicaments en conditions réelles d'utilisation en France et a demandé aux laboratoires, lors de l'évaluation initiale, de fournir des données complémentaires documentant l'intérêt thérapeutique des différents AOD par rapport à la prise en charge habituelle. Cette demande avait uniquement été formulée pour les indications prévention des AVC/ES en cas de fibrillation atriale non valvulaire et thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique programmée. Ces données observationnelles devaient documenter différents aspects :

- les caractéristiques des patients traités,
- les conditions réelles d'utilisation,
- l'impact sur la morbi-mortalité,
- l'impact sur l'organisation des soins,
- l'adhésion au traitement et la qualité de vie.

2.1.3 Anticoagulants oraux dans les populations fragiles

Aucune étude de haut niveau de preuve n'a été réalisée à ce jour spécifiquement dans les populations les plus fragiles (patients âgés de plus de 75 ans, de petits poids ou insuffisants rénaux). Pour rappel, ces profils de patients ont été inclus dans les essais cliniques initiaux (cf. annexe 2). En conséquence, ces populations font partie intégrante de cette réévaluation.

³ Le mélagatran/ximélagatran avait obtenu une AMM dans l'Union Européenne en mai 2004, pour un usage en thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique programmée. Celle-ci a été abrogée en 2006 en raison de son hépatotoxicité.

2.1.4 Historique des évaluations

Les AVK ont obtenu une AMM en France entre 1988 et 1993. Leur ASMR, dans son acception actuelle, n'a pas été évaluée par la Commission, conformément aux modalités d'évaluation à l'époque de leur premier examen. Leur SMR a toujours été considéré comme important.

Les quatre AOD ont obtenu lors de leurs évaluations initiales par la Commission, entre 2008 et 2016, un SMR important et une ASMR V dans l'ensemble des indications, à l'exception du rivaroxaban et de l'apixaban qui ont obtenu une ASMR IV dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée pour PTH et PTG.

Une réévaluation des 3 AOD disponibles (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) a été réalisée fin 2014. Ses principales conclusions ont été :

- De dégrader le SMR du dabigatran d'important à modéré dans l'ensemble de ses indications, considérant notamment que son rapport efficacité/effets indésirables était moyen contrairement aux autres AOD. Le SMR important a été maintenu pour les autres AOD ;
- De préconiser la prescription des AOD en 2^{ème} intention après les AVK dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante ;
- Une ASMR IV pour l'apixaban en prévention des AVC/ES dans la FANV. Il a été souligné que l'apixaban était l'AOD avec le meilleur niveau de preuve dans la démonstration de son intérêt *versus* warfarine dans cette indication.

A l'issue de cette réévaluation en 2014, la Commission a souhaité réévaluer l'ensemble des AOD dans un délai de 1 an, dans l'ensemble de leurs indications et, notamment, sur la base des études observationnelles demandées lors de leur inscription dans la fibrillation atriale non valvulaire et la prévention primaire des ETEV en chirurgie programmée.

La préconisation de prescrire les AOD en 2^{ème} intention après les AVK a, depuis, été étendue au traitement des TVP/EP et à la prévention de leur récurrence.

Une réévaluation du dabigatran à la demande du laboratoire en 2015 (avis du 14 décembre 2016) a conduit à un SMR important, dans l'attente de la présente réévaluation, avec maintien du rapport efficacité/effets indésirables moyen.

En complément de son souhait de réévaluer les AOD, la Commission a étendu le périmètre de la réévaluation aux antivitamines-K, dans les indications communes aux AOD.

Un signal de pharmacovigilance pour la fluindione (PREVISCAN) a été mis en évidence par l'ANSM en 2014, ce qui l'a conduite en juin 2017 à ne plus recommander d'instauration de traitement par cet AVK.

A noter que les renouvellements d'inscription des AVK warfarine et fluindione sont en cours et considérés dans la présente réévaluation mais qu'ils feront l'objet d'un avis séparé pour les indications complémentaires à celles considérées dans le présent avis. Par ailleurs, XARELTO 10 mg a obtenu en novembre 2017 une extension d'indication dans la prévention des récurrences de TVP/EP qui fera l'objet d'une future évaluation par la Commission.

Le rappel des précédentes évaluations de l'ensemble des anticoagulants est présenté en annexe 1.

2.1.5 Champ de la réévaluation

Les questions qui se posent dans le cadre de cette réévaluation des anticoagulants oraux concernent :

- la variabilité du degré d'anticoagulation des AOD, en particulier dans leur utilisation au long cours et en l'absence de mesure possible en routine,
- la recommandation de remboursement de chacun de ces anticoagulants dans chacune de leurs indications,
- le progrès apporté et la place dans la stratégie thérapeutique des AOD par rapport aux AVK,
- le progrès apporté et la place dans la stratégie thérapeutique respectifs des AOD entre eux,
- le progrès apporté et la place dans la stratégie thérapeutique respectifs des AVK entre eux.

La présente réévaluation concerne ainsi :

- l'ensemble des AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) dans l'ensemble de leurs indications indications :
 - o Prévention des AVC/ES chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque,
 - o Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire (TVP/EP) ainsi que la prévention de leurs récurrences (sauf PRADAXA qui n'est pas inscrit),
 - o Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou (sauf LIXIANA qui n'a pas l'AMM),
- l'ensemble des AVK (fluidione, acénocoumarol, warfarine) uniquement dans les indications communes aux AOD, à savoir la prévention des complications thromboemboliques en rapport avec une fibrillation atriale non valvulaire et le traitement des TVP/EP et la prévention de leurs récurrences,

dans les populations qui ont été incluses dans les études cliniques initiales de haut niveau de preuve.

02.2 Informations sur le médicament au niveau international

2.2.1 PRADAXA

- **Indication thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique programmée** : non pris en charge au Japon, Canada, Etats-Unis. Pris en charge dans la plupart des pays de l'Union Européenne sauf Roumanie, Lettonie, Chypre.
- **Indication prévention des AVC/ES si FANV** : Japon, Canada (patients mal équilibrés sous AVK ou patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité aux AVK), Etats-Unis. Pris en charge dans la plupart des pays de l'Union Européenne. Finlande et Slovénie : 2^{ème} intention après les AVK (TTR inférieur à 60%). Hongrie : si <60% des INR sont entre 2,0 et 3,0, après au moins 6 mois de traitement sous AVK. Slovaquie : 1^{ère} intention seulement chez les patients présentant une contre-indication aux AVK ou ayant eu récemment un AVC, un AIT ou une ES. République Tchèque : 2^{ème} intention après les AVK. Italie : prescriptions réservées aux spécialistes ; réservé aux patients : 1) avec un CHA2DS2-VASC \geq 1 et un HAS-BLED > 3, 2) traités par warfarine pour qui le TTR est <70%, 3) ayant des difficultés à réaliser les dosages d'INR.

2.2.2 ELIQUIS

- **Indication thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique programmée** : Allemagne, Belgique, Espagne, Italie, Pays Bas, Royaume Uni, Suède. Pas d'informations fournies sur les pays hors UE.
- **Indication prévention des AVC/ES si FANV** : Australie, Etats-Unis, Canada, Allemagne, Belgique, Espagne, Italie (selon critères), Pays Bas, Royaume Uni, Suède. Espagne : 2^{ème} intention après AVK. Canada : 2^{nde} intention après AVK.

- **Indication traitement des TVP/EP** : Allemagne, Belgique, Italie, Pays Bas, Royaume Uni, Suède. Pas d'informations fournies sur les pays hors UE.

2.2.3 XARELTO

- **Indication thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique programmée** : pays de l'Union Européenne à l'exception de la Lettonie et la Lituanie, Etats-Unis, Canada, Australie. En 1^{ère} intention.
- **Indication prévention des AVC/ES si FANV** : Etats-Unis, Canada, Australie, Japon, pays de l'Union Européenne à l'exception de Malte, Pologne, Roumanie, Lettonie. En 2^{ème} intention dans les pays suivants : Canada, Espagne, Ecosse, République Tchèque (sous conditions), Estonie (sous conditions), Hongrie, Irlande, Slovaquie (sous conditions en 1^{ère} ligne). Croatie : sous conditions d'âge et de co-morbidités. Finlande : sous conditions de score CHA2DS2-VASc. Slovénie : 1^{ère} ligne uniquement pour les patients naïfs, 2^{ème} ligne sous condition d'INR, prescription restreinte.
- **Indication traitement des TVP/EP et prévention de leurs récurrences** : Etats-Unis, Canada (selon les provinces), Australie, Japon, pays de l'Union Européenne à l'exception de la Lettonie, l'Espagne, la Roumanie, la Croatie, Malte et la Lituanie. Slovaquie : uniquement dans la prévention des récurrences. En 2^{nde} ligne : Hongrie (en cas de contre-indication aux AVK), Irlande (après accord). Slovénie : prescription réservée aux spécialistes et switch sous condition d'INR. Entente préalable : Autriche, Belgique.

2.2.4 PREVISCAN

- Uniquement pris en charge en France et au Luxembourg, dans les indications de l'AMM.

2.2.5 COUMADINE

- AMM au Canada, Allemagne, Italie, Etats-Unis, Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Koweït, Mexique, Arabie Saoudite, Taiwan, Emirats Arabes Unis et Venezuela. Il est pris en charge dans la plupart des pays dans lesquels une AMM a été octroyée.

2.2.6 SINTROM / MINISINTROM

- AMM dans 15 pays européens (Albanie, Autriche, Belgique, Bulgarie, Espagne, Grèce, Irlande, Italie, Luxembourg, Pologne, Portugal, Roumanie, Royaume-Uni, Slovénie et Suisse). Il est pris en charge dans 10 de ces pays (pas Albanie, Bulgarie, Pologne, Roumanie, Slovénie) dans la prévention et/ou le traitement de la maladie thromboembolique.

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

03.1 Médicaments

3.1.1 Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients ayant une FANV

NOM (DCI)	CPT identique	Indication	Date avis	SMR	ASMR* (Libellé)
AOD					
ELIQUIS 2,5 et 5 mg (apixaban) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	anti-Xa	Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II).	12/06/2013	Important	ASMR V
XARELTO 15 et 20 mg (rivaroxaban) <i>Bayer Healthcare</i>			17/12/2014		ASMR IV dans la stratégie thérapeutique
LIXIANA 15, 30 et 60 mg (edoxaban) <i>Daiichi-Sankyo</i>			14/03/2012	Important	17/12/2014
PRADAXA 110 et 150 mg (dabigatran) <i>Boehringer Ingelheim</i>	6/07/2016	Important	ASMR V dans la stratégie qui comprend les AVK et les anticoagulants oraux non-AVK.		
PRADAXA 110 et 150 mg (dabigatran) <i>Boehringer Ingelheim</i>	anti-IIa		29/02/2012	Important	ASMR V par rapport aux AVK
			17/12/2014	Modéré	
			14/12/2016	Important*	Inchangée

AVK					
COUMADINE (warfarine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	AVK	Cardiopathies emboligènes: prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.	01/02/2012 (RI)	Important	-
SINTROM MINISINTROM (acénocoumarol) <i>Serb</i>			16/09/2015 (RI)		
PREVISCAN (fluindione) <i>Merck Serono</i>			20/07/2011 (RI)		

* provisoire, dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des anticoagulants oraux disponibles

Les autres comparateurs sont les spécialités à base d'acide acétylsalicylique à la posologie de 75 à 325 mg/j, considérés non pertinents dans le cadre de cette réévaluation focalisée uniquement sur les anticoagulants oraux.

3.1.2 Prévention primaire des ETEV en chirurgie programmée (PTH, PTG)

NOM (DCI)	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR* (Libellé)
ELIQUIS 2,5 mg (apixaban) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	anti-Xa	Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.	18/01/2012	Important	ASMR IV par rapport à l'énoxaparine en termes d'efficacité
XARELTO 10 mg (rivaroxaban) <i>Bayer Healthcare</i>			21/01/2009	Important	ASMR IV par rapport à l'énoxaparine
PRADAXA (dabigatran) <i>Boehringer Ingelheim</i>	anti-IIa		17/12/2014	Important	Inchangée
		16/07/2008	Important	ASMR V par rapport à LOVENOX	
		17/12/2014	Modéré		
			14/12/2016	Important*	

* provisoire, dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des anticoagulants oraux disponibles

Les autres comparateurs en thromboprophylaxie initiale⁴ sont les HBPM, HNF et ARIXTRA 2,5 mg, considérés non pertinents dans le cadre de cette réévaluation focalisée uniquement sur les anticoagulants oraux.

⁴ L'intérêt d'un traitement prophylactique en chirurgie orthopédique de hanche après l'intervention a été établi pour l'énoxaparine durant 4 à 5 semaines (LOVENOX) et pour la daltéparine (FRAGMINE) jusqu'à 35 jours. Pour les autres HBPM et le fondaparinux (ARIXTRA), la durée de traitement préconisée est de 10 jours dans la majorité des cas, un relais par antivitamine K (AVK) devant ensuite être envisagé.

3.1.3 Traitement des TVP/EP et prévention des récidives

NOM (DCI)	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR* (Libellé)
AOD					
ELIQUIS 2,5 mg (apixaban) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	anti-Xa	Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte.	01/04/2015	Important	ASMR V dans la stratégie
XARELTO 15 et 20 mg (rivaroxaban) <i>Bayer Healthcare</i>			14/03/2012 12/06/2013 17/12/2014 11/05/2016	Important	ASMR V dans la stratégie Inchangée
LIXIANA 15, 30 et 60 mg (edoxaban) <i>Daiichi-Sankyo</i>			11/05/2016	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique qui comprend les AVK et les anticoagulants oraux non-AVK.
AVK					
COUMADINE (warfarine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	AVK	Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, <u>en relais de l'héparine.</u>	01/02/2012 (RI)	Important	-
SINTROM MINISINTROM (acénocoumarol) <i>Serb</i>			16/09/2015 (RI)		
PREVISCAN (fluindione) <i>Merck Serono</i>			20/07/2011 (RI)		

04 RECHERCHE DOCUMENTAIRE

04.1 Données déposées par les laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires exploitants ont été sollicités dans le but de fournir à la HAS l'ensemble des nouveaux éléments cliniques permettant de procéder à la réévaluation des anticoagulants oraux indiqués dans :

- la prévention des AVC/ES chez les patients présentant une FANV,
- le traitement des TVP/EP et la prévention de leurs récurrences (à l'exception de PRADAXA qui n'est pas remboursable),
- la thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique programmée (à l'exception des AVK et de LIXIANA qui n'ont pas l'indication).

04.2 Sources des données identifiées dans la littérature

Une recherche documentaire (méta-analyses et essais contrôlés randomisés) a été réalisée de janvier 2014 à juillet 2017, par interrogation des bases de données bibliographiques médicales :

- Medline (National Library of Medicine, États-Unis);
- Embase (Elsevier, Pays-Bas).

Les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique, les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ont également été consultés.

La recherche a été limitée aux publications en langues anglaise et française.
Cette recherche a été complétée par les données fabricants et par des données fournies par la CNAMTS.

04.3 Stratégie et résultats de la recherche documentaire

Ce rapport constitue une actualisation des données disponibles depuis les derniers avis de la Commission. Sont prises en compte les nouvelles données cliniques susceptibles de répondre aux objectifs définis de cette réévaluation, en particulier :

- les nouvelles données de morbi-mortalité comparatives,
- les données documentant l'utilisation des anticoagulants oraux en conditions réelles en France.

Le niveau de preuve a été pris en compte dans l'analyse des nouvelles données.

Dans le contexte de la présente réévaluation, les études suivantes ont notamment été exclues de l'analyse pour faible niveau de preuve :

- les études sans bras comparateur ;
- les analyses en sous-groupes des études cliniques pivots ;
- les revues de la littérature ;
- les études ayant groupé dans l'analyse plusieurs AOD sans les distinguer, s'agissant d'une classe hétérogène ;
- les études ayant confondu différentes indications ;
- les méta-analyses en réseau sans contrôle des biais fiable pour les comparaisons des différentes molécules.

Les études suivantes ont été également exclues :

- les études disponibles sous formes d'abstract ou de communications scientifiques ;
- les études réalisées dans des indications ou conditions hors-AMM ;
- les études observationnelles réalisées exclusivement à l'étranger, ne répondant pas aux demandes de la Commission et qui ne peuvent répondre de façon satisfaisante aux objectifs de cette réévaluation. Certains des résultats de morbi-mortalité déposés ont été résumés en annexe à titre informatif (*cf.* annexe 4).

Un rappel des principales données déjà analysées par la Commission et des conclusions de ces analyses sera effectué en préambule à la présentation des nouvelles données cliniques.

05 RAPPELS DES POSOLOGIES (RCP)

05.1 Posologies usuelles et critères d'adaptation posologique

Tableau 1. Posologie des anticoagulants oraux en prévention des AVC/ES en cas de FANV et dans le traitement des TVP/EP et la prévention de leur récurrence

FANV TVP / EP	PRADAXA (dabigatran)	XARELTO (rivaroxaban)	ELIQUIS (apixaban)	LIXIANA (edoxaban)	AVK
Posologies usuelles	<p>FANV : 300 mg/ jour (soit 150 mg x 2 / j).</p> <p>TVP / EP : 300 mg/jour (soit 150 mg x 2 / j) après au moins 5 jours de traitement par anticoagulant parentéral.</p> <p>Pas d'ouverture des gélules</p>	<p>FANV : 20 mg / jour en une seule prise.</p> <p>TVP / EP :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 30 mg/jour (soit 15 mg x 2/j) pendant 3 semaines - puis 20 mg / jour en une seule prise pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. <p>Possibilité d'écrasement des comprimés.</p>	<p>FANV : 10 mg / jour (soit 5 mg x 2 / j).</p> <p>TVP / EP :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>traitement de la TVP /EP :</u> 20 mg / jour (soit 10 mg x 2/ j) pendant 7 jours puis 10 mg / jour (soit 5 mg x 2 / j). - <u>prévention de la récurrence de TVP / EP :</u> 5 mg / jour (soit 2,5 mg x 2 / j) instauré à l'issue de 6 mois de traitement par apixaban 10 mg/jour ou par un autre anticoagulant. <p>Possibilité d'écrasement des comprimés.</p>	<p>FANV : 60 mg / jour en une seule prise.</p> <p>TVP / EP : 60 mg / jour en une seule prise après au moins 5 jours de traitement par anticoagulant parentéral.</p>	<p>Posologie individuelle en une seule prise.</p> <p>La dose initiale est habituellement plus faible chez les sujets à risque hémorragique particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - poids < 50 kg, - sujet âgé - insuffisant hépatique <p>Chez les sujets âgés : dose moyenne d'équilibre habituellement ½ à ¾ de la dose.</p> <p>Chez l'enfant : l'expérience des anticoagulants oraux chez l'enfant demeure limitée. L'initiation et la surveillance du traitement relèvent d'un service spécialisé.</p>
Critères d'adaptation posologique	<p>220 mg / jour (soit 110 mg x 2 / j) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge ≥ 80 ans - traitement concomitant par vérapamil <p>Diminution de dose à 220 mg / jour, choisie après évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement, pour les groupes de patients suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge de 75 à 80 ans 	<p>Diminution de dose en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (ClCr 15-49 ml/min):</p> <p>FANV : 15 mg/jour en une seule prise</p> <p>TVP/EP : 15 mg x 2/jour pendant 3 semaines puis 20 mg / jour en une seule prise.</p> <p>Une diminution de la dose à 15 mg/jour en une seule prise doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous</p>	<p>FANV : diminution de dose à 5 mg/jour (soit 2,5 mg x 2 / j) chez les patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> - présentant <u>au moins deux</u> des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • âge ≥ 80 ans • poids ≤ 60 kg • créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 µmol/L) - IR sévère (ClCr 15- 29 mL/min) 	<p>30 mg/jour en une seule prise si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IR modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 mL/min) - poids ≤ 60 kg - traitement concomitant par ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole <p>Aucun ajustement si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IR légère (ClCr > 50 ml / min) 	<p>Selon l'INR</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - IR modérée (CICr 30-50 mL/min) - avec gastrite, œsophagite ou RGO - autres patients présentant un risque augmenté de saignement <p>Pas d'ajustement selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - poids - IR légère - traitement concomitant par amiodarone ou quinidine 	<p>forme d'EP et de TVP.</p> <p>Pas d'ajustement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - personnes âgées - poids - IR légère 	<p>TVP / EP : aucune adaptation posologique</p> <p>Pas ajustement si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IR légère et modérée - insuffisance hépatique légère ou modérée - poids (sauf si les critères de diminution de dose pour la FANV sont atteints) - personnes âgées (sauf si les critères de diminution de dose pour la FANV sont atteints) 	<ul style="list-style-type: none"> - insuffisance hépatique légère à modérée - personnes âgées - traitement concomitant par amiodarone, quinidine ou vérapamil 	
--	---	---	---	---	--

NB : dans le traitement des TVP et EP, le dabigatran et l'edoxaban nécessitent une anticoagulation initiale par voie parentérale.

Tableau 2. Posologie des anticoagulants oraux en prévention des ETEV en chirurgie programmée pour PTG/PTH

pETEV chirurgie	PRADAXA (dabigatran)	XARELTO (rivaroxaban)	ELIQUIS (apixaban)
Posologie usuelle	220 mg / jour en une seule prise (soit 2 x 110 mg)	10 mg / jour en une seule prise	5 mg / jour en deux prises (soit 2,5 mg x 2 / j)
Critères d'adaptation posologique	<p>150 mg / jour en une seule prise (soit 2 x 75 mg) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IR modérée (CICr 30-50 ml/min) - traitement concomitant par vérapamil, amiodarone, quinidine - âge ≥ 75 ans <p>75 mg / jour en une prise :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IR modérée + traitement concomitant par vérapamil 	Aucun	Aucun

05.2 Recommandations d'utilisation des anticoagulants oraux selon la fonction rénale

Tableau 3. Recommandations d'utilisation des anticoagulants oraux selon la fonction rénale

Utilisation en cas d'insuffisance rénale	PRADAXA (dabigatran)	XARELTO (rivaroxaban)	ELIQUIS (apixaban)	LIXIANA (edoxaban)
IR terminale (ClCr < 15 ml/min)	Contre-indiqué	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé
IR sévère (ClCr 15 - 29 ml/min)	Contre-indiqué	pETEV chirurgie : Avec prudence FANV et TVP / EP : Avec prudence et adaptation posologique	pETEV chirurgie et TVP / EP : Avec prudence FANV : Adaptation posologique	Adaptation posologique
IR modérée (ClCr 30 - 50 ml/min)	Avec prudence Adaptation posologique	pETEV chirurgie : Indiqué FANV et TVP / EP : Adaptation posologique	Indiqué FANV : adaptation posologique si créatinine sérique ≥ 1.5 mg/dL + âge ≥ 80 ans ou poids corporel ≤ 60 kg	Adaptation posologique
IR légère (ClCr > 50 ml/min)	Indiqué	Indiqué	Indiqué	Indiqué
Patients dialysés	-	-	Non recommandée	Non recommandée

05.3 Rappels pharmacocinétiques des anticoagulants oraux

	AVK			AOD			
	PREVISCAN (fluindione)	COUMADINE (warfarine)	SINTROM MINISINTROM (acénocoumarol)	PRADAXA (dabigatran)	XARELTO (rivaroxaban)	ELIQUIS (apixaban)	LIXIANA (edoxaban)
Classe	Antivitamine K (activité anticoagulante indirecte)			Anti-IIa direct	Anti-Xa direct		
Biodisponibilité	-	-	60 %	6,5 % (prodrogue)	< 15 mg : 80 - 100 % ≥ 15 mg : 66 % à jeun et 100 % avec nourriture	50 %	62 %
Distribution Liaisons protéines plasmatiques	97 %	97 %	99 %	35 %	92 - 95 %	87 %	55 %
Elimination	Rénale	Rénale	Rénale (60 %) Fécale (29 %)	Rénale (85 %) Fécale (6 %)	Rénale (66%) Fécale (33%)	Rénale (27%) Fécale (50 %)	Rénale (35 %) Biliaire/intest inale (65 %)
Demi-vie	31 heures	35 - 45 heures	8 – 11 heures	12- 14 heures	5- 9 heures (jeunes) 11 – 13 heures (âgés)	12 heures	10 -14 heures

06 DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE ET DE TOLERANCE

Les données d'efficacité sont présentées par indication et par classes d'anticoagulants, avec un rappel des données déjà analysées par la Commission et une présentation des données nouvelles retenues selon leur qualité méthodologique.

06.1 Prévention de l'AVC et de l'ES en cas de FANV

Depuis la dernière réévaluation commune des AOD en 2014, un nouvel AOD, l'edoxaban a obtenu une AMM dans cette indication (avis du 6 juillet 2016).

6.1.1 AOD

6.1.1.1 Rappel des principales données déjà analysées par la Commission sur les AOD

PRADAXA (dabigatran)⁵

L'évaluation initiale du dabigatran dans cette indication repose essentiellement sur une étude pivot, RE-LY, qui a comparé en ouvert deux doses (110 mg x 2/j et 150 mg x 2/j) de dabigatran à la warfarine chez 18 113 patients ayant une FANV. Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC (hémorragique ou ischémique) ou d'une embolie systémique. Les 18 113 patients randomisés dont 177 en France ont été traités pendant une durée médiane de 2 ans. Seule la dose de dabigatran a été administrée en insu, la nature du traitement (dabigatran ou warfarine) étant ouverte, d'où un risque de biais de suivi et une possible surestimation de l'efficacité. Le pourcentage moyen de patients ayant un INR dans la zone cible (INR 2-3) a été de 64,4 % (médiane 67 %) dans le groupe warfarine ce qui est supérieur à ce que l'on observe en pratique courante.

L'étude RE-LY a permis de montrer la supériorité du dabigatran 150 mg x 2/j par rapport à la warfarine en termes d'efficacité, sans perte potentielle excessive sur les hémorragies majeures. A la dose de 110 mg x 2/j la supériorité par rapport à la warfarine sur les hémorragies majeures sans perte potentielle excessive d'efficacité a été montrée. Le dabigatran (aux deux posologies) réduit davantage les hémorragies intracrâniennes que la warfarine. La réduction de la mortalité toutes causes n'a pas été démontrée.

Le caractère ouvert de cette étude rend incertain l'appréciation attendue de la quantité d'effet (avec un possible biais en sa faveur). Les avantages en termes d'hémorragies intracrâniennes doivent être mis en regard des effets du dabigatran sur les hémorragies digestives et la survenue de syndrome coronaire aigu.

L'intérêt thérapeutique de la dose réduite de dabigatran (110 mg), nécessaire chez certains patients pour réduire le risque hémorragique, est moins bien étayé et seul le dabigatran expose les patients à une majoration du risque de syndrome coronaire aigu (et d'hémorragie digestive) par rapport à la warfarine.

Pour l'ensemble des données déjà analysées cf. avis du 29 février 2012 (inscription dans la FANV), du 17 décembre 2014 (renouvellement d'inscription et réévaluation des AOD dans la FANV) et du 14 décembre 2016 (réévaluation du SMR).

XARELTO (rivaroxaban)⁶

L'évaluation initiale du rivaroxaban dans cette indication repose essentiellement sur une étude pivot, ROCKET AF, qui a comparé en double-insu le rivaroxaban (20 mg/j ou 15 mg/j en cas d'insuffisance rénale modérée) à la warfarine chez des patients ayant une FANV.

⁵ Avis du 1217 décembre 2014 et du 14 décembre 2016.

⁶ Avis du 17 décembre 2014.

L'étude ROCKET AF a établi la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine en termes de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique, mais pas sa supériorité dans la population en intention de traiter. L'incidence des hémorragies majeures et/ou « non majeures mais cliniquement significatives » a été similaire dans les deux groupes. Dans le groupe rivaroxaban il y a eu moins d'hémorragies mortelles, intracrâniennes et concernant des organes critiques que dans le groupe warfarine. A noter que l'incidence des hémorragies gastro-intestinales a été de 1,13 % sous rivaroxaban et de 0,84 % sous warfarine. Aucune différence sur la mortalité toutes causes n'a été mise en évidence.

Pour l'ensemble des données déjà analysées cf. avis du 14 mars 2012 (inscription dans la FANV) et du 17 décembre 2014 (renouvellement d'inscription et réévaluation des AOD dans la FANV).

ELIQUIS (apixaban)⁷

L'évaluation initiale de l'apixaban dans cette indication repose principalement sur l'étude ARISTOTLE qui a comparé en double-insu l'apixaban (5 mg x 2/j ou 2,5 mg x 2/j pour les patients de plus de 80 ans, de moins de 60 kg ou ayant une insuffisance rénale modérée) à la warfarine chez des patients ayant une FANV. La méthodologie de l'étude ARISTOTLE est solide garantissant la validité du résultat : supériorité démontrée en termes d'efficacité avec un impact significatif sur la mortalité (critère secondaire) renforçant la crédibilité du résultat sur le critère principal. Notons que l'AVC hémorragique était inclus dans le critère de jugement principal (composite) et que sa réduction contribue fortement au résultat global. Une réduction significative du risque hémorragique majeur (incluant les hémorragies intracrâniennes) est aussi établie.

Pour l'ensemble des données déjà analysées cf. avis du 12 juin 2013 (inscription dans la FANV) et du 17 décembre 2014 (réévaluation des AOD dans la FANV).

LIXIANA (edoxaban)⁸

Dans la FANV avec au moins un facteur de risque, l'edoxaban a été évalué au cours d'une étude clinique de phase III randomisée en double-aveugle versus warfarine (étude ENGAGE AF-TIMI 48). L'edoxaban 60 mg (dose réduite à 30 mg chez les patients présentant certains facteurs de risque de surexposition) a été non-inférieur à la warfarine sur le critère de jugement principal (AVC hémorragique ou ischémique ou embolie systémique). La supériorité n'a pas été démontrée. Une interaction qualitative a été mise en évidence entre l'efficacité du traitement et la fonction rénale. Les résultats sont en faveur de la warfarine chez les patients avec une ClCr \geq 80 mL/min, contrairement à ce qui a été observé dans les sous-groupes de patients avec une ClCr inférieure. Les hémorragies majeures et celles non majeures cliniquement pertinentes sont survenues moins fréquemment sous edoxaban que sous warfarine, à l'exception des hémorragies majeures gastro-intestinales.

Pour l'ensemble des données déjà analysées cf. avis du 6 juillet 2016 (inscription dans la FANV).

⁷ Avis du 17 décembre 2014.

⁸ Avis du 6 juillet 2016

Tableau 4. Synthèse des méthodologies et principaux résultats des études pivots des 4 AOD déjà analysés par la CT

Produit	Schéma d'étude	AVC/ES	Hémorragie majeure	Mortalité toutes causes	Bénéfice clinique net
Dabigatran[®] 110	Ouvert	Non-infériorité 0,91 [0,74 à 1,11]	0,80** [0,69 ; 0,93]	0,9 [0,80 ; 1,03]	0,9 [0,84 ; 1,02]
Dabigatran[®] 150	Ouvert	Supériorité 0,66 [0,53 ; 0,82]	Non-infériorité 0,93 [0,81 ; 1,07]	0,88 [0,77 ; 1,00]	0,91 [0,82 ; 1,00]
Rivaroxaban	Double insu	Non-infériorité [§] 0,88 [0,75 ; 1,03]	Pas de supériorité ^{§§} 1,04 [0,90 ; 1,20]	0,85 [0,70 ; 1,02]	NA
Apixaban	Double insu	Supériorité 0,79 [0,66 ; 0,95]	Supériorité 0,69 [0,60 ; 0,80]	Supériorité 0,89 [0,80 ; 0,998]	0,77 [0,69 ; 0,86]
Edoxaban	Double insu	Non-infériorité [*] 0,79 [0,63 ; 0,99]	0,80** [0,71 ; 0,91]	0,92 [0,83 ; 1,01]	0,89 [0,83 ; 0,96]

§ Population ITT ; §§ Pas de limite de non-infériorité prévue.

* Population mITT. Supériorité non démontrée sur la population ITT (procédure séquentielle hiérarchique)

** Analyses non hiérarchisées, absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha

[†] Schéma d'étude en ouvert selon la méthodologie PROBE. Sont présentés les résultats des analyses initiales. Les données présentées dans le RCP sont issues d'une réanalyse des événements de RE-LY⁹ qui ne modifie pas les conclusions tirées des analyses initiales.

Lors de la réévaluation commune des AOD (dabigatran, rivaroxaban et apixaban) en 2014, la Commission a conclu, après examen des résultats des études pivots, qu'ELIQUIS était l'AOD avec le meilleur niveau de preuve dans la démonstration de son intérêt *versus* warfarine (étude en double-aveugle, supériorité établie notamment sur les critères principaux d'efficacité et de tolérance, avec une supériorité sur la mortalité toutes causes). Ces conclusions ont été maintenues dans ses avis ultérieurs après prise en compte des nouvelles données cliniques disponibles et de l'évaluation de l'edoxaban par la Commission.

A titre informatif, les principales caractéristiques des patients inclus dans ces études pivots sont présentées en annexe 2.

6.1.1.2 Nouvelles données pour les AOD

Parmi les nouvelles données déposées, ont été retenues :

- les études observationnelles françaises ENGEL 2 et SPA réalisées par Boehringer Ingelheim, et BROTHER réalisée par BAYER, à la demande de la CT,
- les nouvelles analyses NACORA-BR et NACORA-Switch.

N'ont pas été retenues les données suivantes :

- les études randomisées ayant comparé l'efficacité des AOD en cas de cardioversion (études X-VERT et ENSURE-AF) ou en cas d'ablation du cathéter (étude VENTURE-AF), étant en dehors des indications considérées dans cette évaluation ;
- les analyses en sous-groupes des études pivots ARISTOTLE, AVERROES et ENGAGE AF-TIMI 48, du fait de leur faible niveau de preuve ;
- les méta-analyses de comparaisons directes AOD *versus* warfarine, dans la mesure où elles ont regroupé les données de plusieurs AOD alors qu'ils ne forment pas une classe homogène et qu'il n'y a pas d'élément en faveur d'un effet classe ;
- les autres méta-analyses en réseau de méthodologie similaire à celles déjà évaluées par la Commission (en l'absence de correction des biais) ;

⁹ Connolly SJ, Wallentin L, Yusuf S. Additional events in the RE-LY trial. N Engl J Med 2014;371(15):1464-5.

- l'analyse de décision multicritère développée par le laboratoire Boehringer Ingelheim, la société de conseils Evidera et des experts cliniciens ;
- les études observationnelles françaises non comparatives (ENGEL 1 AVK et XANTUS) ;
- les études observationnelles étrangères, du fait de leur faible niveau de preuve et des problèmes de transposabilité à la pratique française. Seuls les résultats de morbi-mortalité déposés ont été résumés en annexe à titre informatif.

La liste des études et les éléments ayant conduit à ne pas les retenir sont présentés en annexe 3.

6.1.1.2.1 Etudes observationnelles françaises

Les données françaises retenues, déposées en réponse à la demande de la CT de disposer de données documentant l'impact de morbi-mortalité des AOD en conditions réelles d'utilisation par rapport à la prise en charge habituelle ont été les suivantes :

- **Etudes pour le dabigatran (PRADAXA), mises en place par le laboratoire :**
 - o Etude ENGEL 2 à partir du SNIIRAM : comparaisons dabigatran *versus* AVK et rivaroxaban *versus* AVK, sur l'année 2013,
 - o Etude cas-témoins SPA à partir du PGRx : comparaisons dabigatran *versus* AVK et apixaban/rivaroxaban *versus* AVK, entre 12/2013 et 10/2016,
- **Etude pour le rivaroxaban (XARELTO), mise en place par le laboratoire :**
 - o Etude BROTHER à partir du SNIIRAM : comparaisons rivaroxaban 15 mg puis rivaroxaban 20 mg *versus* AVK, rivaroxaban 20 mg *versus* dabigatran 150 mg et rivaroxaban 15 mg *versus* dabigatran 110 mg, sur la période 2013/2014.
- Analyses complémentaires à 10 mois des études pharmaco-épidémiologiques NACORA-BR et NACORA-Switch (ANSM/CNAMTS) restreintes à l'indication FANV.

Les études menées en France pour l'apixaban, à la demande de la Commission, sont en cours selon le calendrier établi. Cet AOD n'a par ailleurs pas été intégré dans les études réalisées par les autres laboratoires (prise en charge dans l'indication FANV depuis le 1^{er} janvier 2014). Aucune donnée de morbi-mortalité en vie réelle en France n'est donc disponible pour l'apixaban dans le cadre de cette réévaluation.

A. Etude ENGEL 2 (dabigatran et rivaroxaban versus AVK)

Etude ENGEL 2	
Objectif principal	Comparer en conditions réelles d'utilisation l'incidence à 1 an des AVC/ES, hémorragies, IDM, décès, de chaque AOD (dabigatran, rivaroxaban) <i>versus</i> les AVK, chez des patients débutant un traitement pour une FANV.
Objectif secondaire	Comparer l'incidence de ces événements à long terme (2 et 3 ans)
Schéma	Etude observationnelle comparative de cohorte historique sur base de données
Source	SNIRAM (Système national d'Information Inter-Régimes de l'Assurance-Maladie)
Populations d'analyse	<p>Patients avec FANV ayant eu un 1^{er} remboursement de dabigatran, rivaroxaban ou AVK en 2013, sans traitement d'anticoagulant antérieur dans les 3 ans dans la base.</p> <p>Deux populations ont été définies :</p> <ul style="list-style-type: none"> - spécifique (analyse principale) : patients avec une information diagnostique et sans autre motif probable d'indication des anticoagulants. - sensible (analyse de sensibilité) : patients avec une information diagnostique ou probabiliste et sans autre motif probable d'indication des anticoagulants.
Déroulement de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Date index pour l'inclusion : date de la 1^{ère} dispensation d'un AO pendant l'année 2013 - Durée d'exposition : de la date index à la date de fin de suivi (sans arrêt ou changement de traitement) ou d'arrêt ou changement de traitement.
Critères principaux d'évaluation	<p>D'après le protocole fourni, les principaux critères d'évaluation étaient les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie majeure (taux d'hospitalisation) : dont AVC hémorragique, - Événement thromboembolique artériel (taux d'hospitalisation) : AVC ischémique ou d'origine indéterminée, embolie artérielle systémique, - SCA/IDM (taux d'hospitalisation), - Décès toutes causes, - Critère composite : critère combinant l'ensemble des critères précédents.
Taille de l'échantillon d'étude	<p>Pour confirmer un risque relatif significatif d'événements thrombotiques artériels sous AOD <i>versus</i> AVK de 0,65 observé dans l'étude RE-LY, avec un risque alpha de 5 %, une puissance de 80 %, et une incidence d'événement dans le groupe AVK de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1,71 (étude RE-LY), 8 498 patients devaient être appariés dans chaque groupe de traitement. - 2,16 (étude ROCKET-AF), 5 505 patients devaient être appariés dans chaque groupe de traitement.
Analyse statistique	<p>Un appariement 1 : 1 a été conduit sur la base d'un score de propension à haute dimension (SPhd) et de la date de 1^{ère} dispensation (± 2 semaines) pour comparer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dabigatran <i>versus</i> AVK - Rivaroxaban <i>versus</i> AVK <p>Facteurs de confusion pris en compte pour l'appariement : âge, sexe, CHA2DS2-VASc, HAS-BLED, score de propension.</p> <p>Aucune comparaison des deux AOD entre eux n'a été réalisée.</p> <p>L'apixaban n'a pas été évalué car non pris en charge dans cette indication sur la période d'inclusion (2013).</p> <p>L'analyse principale a été réalisée sur la population spécifique, durant la période d'exposition au traitement initial, avec une date d'arrêt correspondant à la date de dernière dispensation + 30 jours sans nouvelle dispensation (dite « période de grâce »). Des analyses complémentaires ont été menées sur la population sensible d'une part, et avec une date d'arrêt correspondant à + 60 jours sans nouvelle dispensation après la date de fin théorique de traitement de la dernière dispensation d'autre part.</p>

► Résultats

Effectifs (population spécifique)

Au total 103 101 nouveaux utilisateurs de dabigatran, rivaroxaban ou AVK en 2013 avec un diagnostic de FANV et répondant aux critères de sélection ont été identifiés dans le SNIIRAM. L'anticoagulant oral instauré était :

- un AVK pour 43,3% (n = 44 653), sans précision sur la répartition par molécule,
- rivaroxaban pour 30,4% (n = 31 388),
- dabigatran pour 26,2% (n = 27 060).

Ont été appariés dans les comparaisons :

- dabigatran *versus* AVK : respectivement 75,7% et 45,9% des patients des cohortes initiales (soit n=20 489 patients par groupe),
- rivaroxaban *versus* AVK : respectivement 73,4% et 51,6% des patients des cohortes initiales (soit n=23 053 patients par groupe).

Environ 25% des patients sous AOD et 50% des patients sous AVK ont été exclus des analyses principales.

Caractéristiques de la population analysée (cohortes appariées)

Les patients des cohortes appariées étaient âgés en moyenne de 75 ans, avec environ 40 % des patients âgés d'au moins 80 ans. Le score de risque hémorragique HAS-BLED était > 3 pour environ 7% des patients. Le score CHA2DS2-VASc était ≥ 2 pour 84% des patients.

Les principales caractéristiques des patients inclus sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 5. Etude ENGEL 2 : principales caractéristiques des patients à la date index (population spécifique totale avant appariement)

	Dabigatran n=27 060	Rivaroxaban n=31 388	AVK n=44 653
Femmes	43,6 %	43,8 %	48,8 %
Age (ans)			
Moyen	73,2	73,2	77,9
Médian	75,0	75,0	80,0
[65-79]	43,8 %	45,3 %	34,8 %
≥ 80	34,2 %	33,6 %	52,3 %
Au moins 1 ALD déclarée au cours des 3 dernières années	65,3 %	66,0 %	77,7 %
Au moins 1 hospitalisation			
Au cours des 3 dernières années	78,6 %	76,5 %	87,5 %
Au cours des 3 derniers mois	55,8 %	50,3%	69,9 %
Score CHA2DS2-VASc modifié*			
0	8,8 %	8,5 %	3,4 %
1	13,9 %	14,4 %	7,1 %
≥ 2	77,3 %	77,1 %	89,5 %
Score HAS-BLED modifié*			
0	10,0 %	9,4 %	3,0 %
1	27,8 %	28,1 %	17,4 %
2	35,7 %	36,4 %	34,7 %
3	20,7 %	20,1 %	30,0 %
> 3	5,8 %	5,9 %	15,0 %

* Scores modifiés adaptés aux données du SNIIRAM. Evalués à partir des caractéristiques des patients, des ALD, des antécédents d'hospitalisation et des traitements remboursés. N'ont pu être pris en compte pour le HAS-BLED : prise d'alcool, INR labile.

Principaux résultats (population spécifique, sous traitement)

Les résultats ont été similaires dans les analyses ajustées et appariées (cf. tableau ci-après pour les principaux résultats) :

- Comparaisons dabigatran versus AVK : les incidences à 1 an des événements athérothrombotiques (ES et AVC ischémique ou indéfini), des saignements cliniquement significatifs dont les saignements majeurs et les AVC hémorragiques, des décès toutes causes et des SCA étaient inférieures chez les patients sous dabigatran comparés aux patients sous AVK. Il n'a pas été mis en évidence de différence sur le risque d'hémorragies gastro-intestinales.
- Comparaisons rivaroxaban versus AVK : les incidences à 1 an des saignements cliniquement significatifs, dont les saignements majeurs et les AVC hémorragiques, et des décès toutes causes étaient inférieures chez les patients sous rivaroxaban par rapport à ceux sous AVK. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes sur le risque d'événements athérothrombotiques (ES et AVC ischémique ou indéfini) et de saignements gastro-intestinaux ou urogénitaux.

Tableau 6. Etude ENGEL 2 : incidences cumulées des principaux critères de jugement à 12 mois après appariement (population FANV spécifique – période sous traitement)

	Dabigatran vs AVK % [IC95%]		Rivaroxaban vs AVK % [IC95%]	
	Dabigatran n= 20 489	AVK n= 20 489	Rivaroxaban n= 23 053	AVK n= 23 053
Événements thrombotiques artériels (AVC ischémiques ou indéfini/ES)	1,6 %	2,2%	2,0 %	2,1 %
Saignement cliniquement significatif dont :	2,5% [2,2-2,7]	4,4 % [4,1-4,8]	3,8 % [3,5-4,1]	4,5 % [4,2-4,8]
Hémorragies majeures	1,2 % [1,0-1,4]	2,3% [2,0-2,5]	1,7 % [1,5-1,9]	2,5 % [2,2-2,7]
AVC hémorragique	0,1 % [0,1-0,2]	0,7 % [0,5 - 0,8]	0,5 % [0,4 - 0,6]	0,7 % [0,6 - 0,9]
Saignement gastro-intestinal	1,3 % [1,1-1,5]	1,3 % [1,2-1,5]	1,4 % [1,2 - 1,6]	1,3 % [1,1-1,5]
Saignement urogénital	0,4 % [0,3 - 0,5]	0,6 % [0,5 - 0,8]	0,7 % [0,6 - 0,9]	0,7 % [0,6 - 0,9]
IDM/SCA	1,2 %	1,5 %	1,3 %	1,6 %
Mortalité toutes causes	4,9 %	6,9 %	5,6 %	7,3 %

Tableau 7. Etude ENGEL 2 : comparaisons dabigatran versus AVK et rivaroxaban versus AVK des principaux critères de jugement à 12 mois après appariement (population FANV spécifique – période sous traitement)

	Dabigatran vs AVK HR [IC95%]		Rivaroxaban vs AVK HR [IC95%]	
	Dabigatran n= 20 489	AVK n= 20 489	Rivaroxaban n= 23 053	AVK n= 23 053
Événements thrombotiques artériels (AVC ischémiques ou indéfini/ES)	0,75 [0,63-0,88]		0,98 [0,85-1,14]	
Hémorragies majeures	0,55 [0,46-0,66]		0,68 [0,58-0,79]	
IDM/SCA	0,79 [0,65-0,95]		0,84 [0,71-1,00]	
Mortalité toutes causes	0,74 [0,67-0,82]		0,77 [0,71-0,84]	

L'ensemble de ces résultats a été conforté par les analyses ajustées portant sur la population totale, par les analyses secondaires considérant une période de grâce¹⁰ de 60 jours et par les analyses réalisées sur la population sensible.

¹⁰ Période additionnelle après la fin théorique de traitement de la dernière dispensation. L'absence de nouvelle dispensation au cours de cette période était considérée comme un arrêt de traitement.

A noter que l'évaluation du critère AVC ischémique/non identifié a été effectuée en analyse secondaire : il n'a pas été mis en évidence de différence entre rivaroxaban et AVK et le risque a été moindre sous dabigatran par rapport aux AVK après appariement.

Commentaires :

La distinction du dosage initial de l'AOD (réduit ou standard) était uniquement prévue pour les analyses descriptives, en particulier les caractéristiques des patients inclus. Les autres analyses ont confondu les deux dosages de rivaroxaban et de dabigatran. Aucun résultat sur l'incidence des différents événements thrombotiques ou hémorragiques selon le dosage reçu n'a été présenté.

Les justifications du laboratoire pour ne pas réaliser d'analyses distinctes selon le dosage de dabigatran ne sont pas considérées comme pertinentes par la Commission. Compte-tenu des résultats de l'étude RE-LY, il ne peut être totalement exclu une interaction entre l'effet du traitement et la dose de dabigatran (110 ou 150 mg) tant sur l'efficacité que sur la tolérance hémorragique. Cela n'a pas été vérifié dans cette étude (non présenté dans le rapport d'étude). Même si l'étude ne mettait pas en évidence d'interaction (la puissance pour démontrer l'interaction peut ne pas être atteinte), il aurait pu être au moins proposé, en plus de l'analyse ne prenant en compte que la dose, une analyse de sensibilité restreinte à la dose la plus prescrite afin de vérifier si les résultats sont robustes. En l'absence de telles analyses, ces comparaisons dabigatran *versus* AVK sont difficilement interprétables.

B. Etude SPA (dabigatran versus AVK)

L'étude SPA (*Stroke Prevention and Anticoagulants*) est une étude cas-témoins française réalisée par la société LA-SER à partir des données du réseau d'études pharmaco-épidémiologique PGRx. Cette étude a été mise en place par le laboratoire Boehringer Ingelheim afin de répondre aux demandes de la Commission.

Etude SPA	
Objectif principal	Evaluer le risque relatif de survenue d'un AVC chez des patients atteints de FANV traités soit par dabigatran soit par d'autres AOD, en comparaison aux patients traités par AVK.
Schéma	Etude observationnelle réalisée à partir des données des registres français PGRx-AVC et PGRx-FA (LASER ANALYTICA) via le système de collecte de données PGRx (Pharmacoepidemiologic General Research eXtension).
Source	Registre PGRx-AVC ¹¹ : données de patients hospitalisés pour un AVC dans des unités neurovasculaires (UNV) et des services neurologiques en France pour lesquels au moins 50 AVC par an sont rapportés, neurochirurgie et de gériatrie. Registre PGRx-FA ¹² (pool de référence) : inclut des patients suivis par des cardiologues (libéraux attaché ou non à un hôpital) et des médecins généralistes volontaires pour collecter des données sur la FA.
Déroulement de l'étude	L'étude s'est déroulée entre décembre 2013 et octobre 2016.
Population d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> - Les « cas » d'AVC, identifiés dans le registre PGRx-AVC, étaient définis comme les patients ayant eu un AVC incident (ischémique ou hémorragique) dans les 3 mois et présentant une FANV diagnostiquée au moins 24h avant l'AVC, - Les « témoins », identifiés dans le registre PGRx-FA, étaient définis comme les patients souffrant d'une FANV diagnostiquée au moins 24h avant leur inclusion dans l'étude. <p>Les patients avec antécédent d'AVC ou d'AIT, facteur de risque thromboembolique majeur pris en compte par le score CHA2DS2-VASc, n'étaient pas éligibles dans l'étude. De même seuls les patients survivants et ceux décédés d'un AVC au sein des centres de recrutement ont été inclus dans l'étude, ce qui expose au biais de survie. Les patients décédés d'une hémorragie majeure en dehors du cadre hospitalier (hors AVC hémorragique) n'étaient pas inclus dans l'étude.</p>
Critère principal	L'analyse principale a retenu comme critère de jugement la combinaison d'AVC ischémique et hémorragique.
	Cinq expositions mutuellement exclusives ont été distinguées : <ul style="list-style-type: none"> - AVK, - Dabigatran, - Apixaban ou rivaroxaban, - Pas d'anticoagulant, - Switch / anticoagulant inconnu.
Taille de l'échantillon d'étude	Le calcul de la puissance était basé sur la comparaison dabigatran versus AVK. Pour permettre de détecter un OR de 0,80 avec un IC 95% et une puissance de 80% et sachant une exposition au dabigatran de 12% et aux AVK de 48% : 2 650 cas étaient nécessaires. Deux témoins par cas, en moyenne, ayant les mêmes critères d'inclusions et d'exclusions que les cas et un historique de FANV seront randomisés et sélectionnés dans le pool de référent et appariés pour chaque cas. Ainsi, il a été estimé qu'au moins 2650 cas FANV et AVC et 5100 témoins FANV étaient nécessaires.
Analyse statistique	Les patients étaient appariés sur la date index des cas, l'âge, le sexe, l'ancienneté de la FANV et la source de mesure de l'exposition aux médicaments. Les co-variables d'ajustement comprenaient l'âge, le sexe, la date index, les scores CHA2DS2-VASC et HAS-BLED, le type de FANV, l'existence d'une autre arythmie et le traitement concomitant par antiplaquettaire. L'ancienneté de la FANV était un facteur d'appariement.

La mesure de l'exposition (traitement anticoagulant) reposait sur un interrogatoire par des enquêteurs formés, sur l'examen du dossier médical et pharmaceutique, et sur les ordonnances. L'absence d'un biais de classement dans la mesure de l'exposition ne peut être exclu.

Les modalités d'utilisation des anticoagulants et les antécédents hémorragiques, dont les variables utilisées pour l'ajustement des modèles sur les facteurs de confusion, au cours des 12 mois précédant le recrutement, ont été recueillis.

► Résultats

Les AOD n'ont pas été comparés entre eux, ni l'apixaban ou le rivaroxaban aux AVK. Les données relatives à l'apixaban et au rivaroxaban ayant été combinées, celles-ci ne seront pas présentées. De même ne seront pas présentées les analyses descriptives (données non comparatives) évaluant le risque hémorragique selon l'exposition.

¹¹ Les centres actifs pour le registre PGRx-AVC sont au nombre de 73, dont 59 UNV sur les 112 UNV en France.

¹² Au total 118 cardiologues (78 libéraux et 36 libéraux et rattachés à un hôpital) et 32 médecins généralistes ont participé à recruter au moins un patient inclus dans l'étude SPA.

Analyse principale : morbidité cérébro-vasculaire

Au total 2 586 cas (41,3% dans le groupe AVK et 3,5% dans le groupe dabigatran) ont été appariés à 4 810 témoins (39,7% dans le groupe AVK et 8,7% dans le groupe dabigatran).

Dans cette étude il a été observé une réduction du risque d'AVC (ischémique ou hémorragique) sous dabigatran comparé aux AVK : OR ajusté = 0,60 ; IC95% [0,45-0,82].

Analyses des facteurs de risque

Une interaction entre les effets du traitement anticoagulant et le type de FANV sur le risque d'AVC a été mise en évidence. Il n'a pas été mis en évidence d'interaction statistique pour les autres variables testées (âge, score CHA2DS2-VASC, ancienneté de la FANV).

Commentaires :

Comme pour l'étude ENGEL 2, les analyses n'ont pas distingué les différents dosages de dabigatran. Aucune analyse selon le dosage n'a été présentée. La robustesse des résultats au dosage considéré n'est donc pas vérifiée. Cette étude présente de plus d'autres faiblesses méthodologiques (dont biais potentiel de sélection des patients et biais potentiel de classement dans la mesure de l'exposition).

C. Etude BROTHER (rivaroxaban versus AVK et versus dabigatran)

Cette étude a été mise en place par le laboratoire Bayer Healthcare SAS afin de répondre aux demandes de la Commission, en particulier celle de l'impact à long terme de XARELTO sur la morbi-mortalité. Comme l'étude ENGEL 2, l'étude BROTHER a été réalisée à partir des données du SNIIRAM et par la même plateforme épidémiologique (Bordeaux PharmacoEpi).

A la différence d'ENGEL 2, l'étude BROTHER prévoyait :

- Une période d'inclusion des patients plus longue, sur 2013/2014 (uniquement en 2013 pour ENGEL 2),
- De comparer les AOD entre eux,
- De mener les analyses en distinguant les faibles et forts dosages d'AOD,
- Que l'analyse principale soit réalisée sur la population spécifique avec une date d'arrêt correspondant à la date de fin théorique de traitement de dernière dispensation +60 jours (ENGEL 2 : +30 jours pour l'analyse principale et +60 jours pour l'analyse de sensibilité).

Etude BROTHER	
Objectif principal	Comparer en conditions réelles d'utilisation l'incidence à 1 et 2 ans des AVC/ES, hémorragies majeures et décès du rivaroxaban versus les AVK et du rivaroxaban versus le dabigatran , chez des patients débutant un traitement pour une FANV en 2013 et 2014.
Parmi les objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Décrire les conditions d'utilisation et les caractéristiques des patients traités, - Décrire les consommations de soins.
Schéma	Etude observationnelle de cohorte historique comparative sur base de données
Source	SNIRAM (Système national d'Information Inter-Régimes de l'Assurance-Maladie)
Populations d'analyse	<p>Critères de sélection des patients analysés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients atteints d'une FA non valvulaire, - Ayant eu un 1^{er} remboursement de dabigatran, rivaroxaban ou AVK en 2013 ou 2014 (sans remboursement au cours des 3 dernières années d'anticoagulant oral)¹³, - Sans autre indication pour l'utilisation d'un anticoagulant. <p>Deux populations d'analyse ont été définies :</p> <ul style="list-style-type: none"> - FANV certaine dite « spécifique » (analyse principale) - FANV probable dite « sensible » (analyse de sensibilité non disponible). <p>Trois groupes ont été analysés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cohortes totales, après exclusion des valeurs extrêmes du SPhd sans patient correspondant dans l'autre groupe, - Cohortes ajustées sur le sexe, l'âge à la date index et sur le SPhd, après exclusion des valeurs extrêmes du SPhd sans patient correspondant dans l'autre groupe, - Cohortes de patients appariés 1:1 sur le sexe, l'âge à la date index, la date de première délivrance du traitement anticoagulant, et sur le SPhd après exclusion des valeurs extrêmes du SPhd sans patient correspondant dans l'autre groupe.
Déroulement de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Date index : date de la 1^{ère} dispensation d'un AO pendant l'année 2013 ou 2014, - Durée du suivi : 2 ans après la date index ou jusqu'au décès ou la fin de l'étude (31/12/2015).
Critères principaux d'évaluation	<p>Taux d'hospitalisation associés aux événements suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AVC ischémique (ou non précisé) / embolie systémique, - Hémorragies majeures (AVC hémorragique, saignement dans un organe ou un site critique, saignement ayant nécessité une transfusion ou ayant conduit au décès), - Saignements cliniquement significatifs (AVC hémorragique, saignement dans un organe ou un site critique, saignement gastro-intestinal ou urogénital, autre saignement – inclus les saignements majeurs), - Décès toutes causes - Evénement coronarien aigu (IDM, angor instable)
Analyse statistique	<p>Les observations des patients exposés et non exposés au rivaroxaban ont été appariées 1 : 1 sur un score de propension à haute dimension (SPhd) intégrant plus de 500 variables (dont les scores CHA₂DS₂-VASc et HAS-BLED, l'âge, les antécédents de maladie coronarienne...), la date de 1^{ère} dispensation, l'âge et le sexe.</p> <p>L'analyse principale a été réalisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - sur la population FANV certaine, - dont les données à 12 mois étaient disponibles, - avec une date d'arrêt correspondant à la date de dernière dispensation + 60 jours. <p>Les expositions suivantes ont été comparées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rivaroxaban 20 mg <i>versus</i> AVK, - Rivaroxaban 15 mg <i>versus</i> AVK - Rivaroxaban 20 mg <i>versus</i> dabigatran 150 mg, - Rivaroxaban 15 mg <i>versus</i> dabigatran 110 mg. <p>Il n'a pas été réalisé de comparaison du dabigatran par rapport aux AVK.</p> <p>Une analyse secondaire était également prévue sur la cohorte FANV spécifique totale, non appariée, mais après ajustement sur les déciles du score de propension, l'âge et le sexe. Des analyses de sensibilité étaient prévues sur la population FANV probable, sur la population FANV certaine en définissant les arrêts de traitement comme la date de dernière dispensation + 30 jours ou en considérant les AVC non précisés comme des AVC hémorragiques (résultats non disponibles).</p>

¹³ Les patients sous apixaban, pris en charge dans la FANV depuis le 1er janvier 2014, n'ont pas été évalués.

► Résultats

A noter que seuls les résultats de l'analyse principale sont disponibles. Les autres analyses prévues par le protocole sont en cours, notamment les analyses de sensibilité permettant de tester la robustesse des résultats (cohorte de patients atteints de FANV probable, définition des arrêts de traitement utilisant un délai de 30 jours), l'analyse des facteurs de risque, des consommations de soins et les résultats à 2 ans, n'ont pas été déposées.

Effectifs

Parmi les 734 599 nouveaux utilisateurs de dabigatran, rivaroxaban ou AVK en 2013 ou 2014 et sans dispensation d'anticoagulant oral dans les trois années précédant la date index d'inclusion :

- 29,9% (n=220 011) répondaient aux critères de FANV certaine,
- 11,2% répondaient aux critères de FANV probable,
- 26,5% n'étaient pas atteints de FANV,
- 22,8% avaient une autre indication probable d'anticoagulation que la FANV,
- 3,3% avaient un antécédent de maladie valvulaire rhumatismale ou de remplacement valvulaire.

Anticoagulant en primo-prescription

Dans la cohorte de patients avec une FANV certaine (n=220 011), l'anticoagulant instauré sur la période 2013/2014 a été :

- Un AVK pour 49,4% (n = 108 666),
- Le rivaroxaban (10 mg, 15 mg ou 20 mg) pour 31,7% (n =69 736),
- Le dabigatran (75 mg, 110 mg ou 150 mg) pour 19,9% (n = 41 609).

Pour rappel l'apixaban, qui est pris en charge depuis le 1^{er} janvier 2014 dans la FANV, n'a pas été évalué dans cette étude.

A l'instauration du traitement, les dosages d'AOD les plus prescrits étaient le dosage standard à 20 mg pour le rivaroxaban (61% des patients sous rivaroxaban) tandis qu'il s'agissait du dosage réduit à 110 mg pour le dabigatran (57% des patients sous dabigatran).

Les effectifs des cohortes annuelles de patients avec une FANV certaine débutant un traitement par rivaroxaban 15 ou 20 mg ou par AVK étaient stables entre 2013 et 2014 (environ 33 000 nouveaux patients) tandis que le nombre de patients débutant un traitement par dabigatran 110 mg ou 150 mg a diminué de près 60% entre 2013 et 2014 (d'environ 29 000 à 11 000 patients).

► Résultats à 1 an

Caractéristiques des patients après appariement

Les principales caractéristiques des patients après appariement, inclus dans les analyses, sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 8. Etude BROTHÉ : principales caractéristiques des patients après appariement.

	Rivaroxaban 15 mg vs AVK		Rivaroxaban 20 mg vs AVK		Rivaroxaban 15 vs dabigatran 110		Rivaroxaban 20 vs dabigatran 150	
	R 15 n=23 356	AVK n=23 356	R 20 n=31 563	AVK n=31 563	R 15	D 110	R 20	D 150
Femmes	52,5 %	52,5 %	38 %	38 %	52,2 %	52,2 %	30,0%	30,0%
Age moyen (ans)	80,1	80,1	71,2	71,2	80,2	80,2	66,0	66,0
≥ 80 ans	60,4 %	60,8 %	20,7 %	20,2 %	60,8 %	61,2 %	4,3 %	4,3 %
Au moins 1 ALD	72,2 %	74,4 %	67,6 %	72,2 %	71,3 %	70,0 %	60,2 %	59,9 %
Score CHA2DS2-VASc moyen	3,52	3,77	2,66	2,71	3,5	3,5	1,99	1,98
Score HAS-BLED moyen	2,22	2,23	1,86	1,90	2,21	2,18	1,48	1,48

Comparaisons rivaroxaban *versus* AVK

Ont été appariés dans les comparaisons :

- rivaroxaban 15 mg *versus* AVK : respectivement 74% et 29% des patients des cohortes initiales (soit n=23 356 patients dans chaque groupe),
- rivaroxaban 20 mg *versus* AVK : respectivement 95% et 22% des patients des cohortes initiales (soit n=31 563 patients dans chaque groupe).

L'appariement a ainsi exclu des analyses une part substantielle des patients : de 71% à 78% des patients sous AVK et de 5% à 26% des patients selon les comparaisons.

Dans cette population sélectionnée de patients, ces analyses mettent en évidence un risque moindre d'AVC/ES à 12 mois sous rivaroxaban 20 mg que sous AVK, mais n'ont pas mis en évidence de différence entre rivaroxaban 15 mg et AVK. L'incidence des hémorragies majeures et de la mortalité toutes causes à 1 an ont été moindres sous rivaroxaban que sous AVK, aussi bien pour le dosage à 15 mg que le dosage à 20 mg. Il n'a pas été mis en évidence de sur-risque de SCA sous rivaroxaban par rapport aux AVK aux deux dosages.

Tableau 9. Etude BROTHER : incidences cumulées des principaux critères de jugement à 12 mois après appariement (population FANV spécifique – période sous traitement)

	Rivaroxaban 15 mg vs AVK			Rivaroxaban 20 mg vs AVK		
	R 15 n=23 356	AVK n=23 356	HR [IC95%]	R 20 n=31 563	AVK n=31 563	HR [IC95%]
AVC ischémiques (ou non précisé)/ES	2,3 %	2,3 %	0,99 [0,87-1,13]	1,5 %	1,9 %	0,80 [0,70-0,92]
Hémorragies majeures	2,3 %	2,8 %	0,81 [0,71-0,93]	1,5 %	2,1 %	0,69 [0,61-0,79]
dont AVC hémorragique	0,5% [0,4-0,6]	0,8% [0,6-0,9]		0,4% [0,3-0,5]	0,5% [0,5-0,6]	
Saignement cliniquement significatif	4,3 %	5,0 %	0,86 [0,79-0,95]	3,3 %	3,8 %	0,87 [0,79 - 0,95]
gastro-intestinal	1,6% [1,4-1,8]	1,4% [1,3-1,6]		1,3% [1,2-1,5]	1,1% [1,0-1,3]	
urogénital	0,6% [0,5-0,7]	0,8% [0,7-0,9]		0,7% [0,6-0,8]	0,7% [0,6-0,8]	
Mortalité toutes causes	9 %	10,6 %	0,86 [0,81-0,92]	3,9 %	5,9 %	0,65 [0,60-0,71]
Événement coronarien aigu (IDM, angor instable)	1,5 %	1,6 %	0,91 [0,77-1,07]	1,2 %	1,5 %	0,77 [0,66-0,89]

Ces résultats ont été confortés par les analyses réalisées sur la cohorte totale après ajustement.

Comparaisons rivaroxaban *versus* dabigatran

Les comparaisons après appariement du rivaroxaban au dabigatran conservaient les effectifs suivants pour l'analyse :

- 62% des patients de la cohorte rivaroxaban 15 mg étaient appariés à 64 % des patients de la cohorte dabigatran 150 mg,
- 36% des patients de la cohorte rivaroxaban 20 mg étaient appariés à 91 % des patients de la cohorte dabigatran 110 mg.

Dans la population sélectionnée de patients, l'incidence de survenue des AVC/ES à 1 an a été supérieure sous rivaroxaban uniquement pour la comparaison du dosage à 15 mg par rapport au dabigatran 110 mg. Le risque de saignements cliniquement significatif, dont le risque d'hémorragies majeures, a été supérieur sous rivaroxaban par rapport au dabigatran pour les deux comparaisons dose à dose.

Tableau 10. Etude BROTHER : incidences cumulées des principaux critères de jugement à 12 mois après appariement (population FANV spécifique – période sous traitement)

	Rivaroxaban 15 mg vs dabigatran 110 mg			Rivaroxaban 20 mg vs dabigatran 150 mg		
	R 15 n=15 138	D 110 n=15 138	HR [IC95%]	R 20 n=15 363	D 150 n=15 363	HR [IC95%]
AVC ischémique/ES	2,3 %	2,0 %	1,20 [1,00-1,43] p=0,0461	1,1 %	1,3 %	0,88 [0,70-1,12]
Hémorragie majeure	2,3 %	1,8 %	1,21 [1,01-1,45]	1,1 %	0,6 %	1,77 [1,31-2,39]
dont AVC hémorragique	0,5% [0,4-0,7]	0,3% [0,2-0,4]		0,3% [0,2-0,5]	0,1% [0,1-0,2]	
Saignement cliniquement significatif	4,3 %	3,2 %	1,32 [1,15-1,51]	2,7 %	1,4 %	1,85 [1,53-2,23]
gastro-intestinal	1,6% [1,4-1,9]	1,5% [1,3-1,7]		0,9% [0,8-1,1]	0,6% [0,5-0,8]	
urogénéital	0,6% [0,5-0,8]	0,5% [0,4-0,6]		0,6% [0,5-0,8]	0,3% [0,2-0,4]	
Mortalité toutes causes	8,5 %	8,2 %	1,04 [0,95-1,14]	2,3 %	1,8 %	1,23 [1,02-1,48]
Événement coronarien aigu (IDM, angor instable)	1,5 %	1,6 %	0,98 [0,80 -1,21]	1,1 %	0,9 %	1,31 [1,01-1,70]

Ces résultats sont confirmés par les analyses réalisées sur la cohorte totale après ajustement sur les déciles du HsPS, le sexe et l'âge.

Analyses secondaires : résultats pour chacune des cohortes de 2013 et 2014

S'agissant des critères principaux de jugement (AVC ischémique/ES, hémorragie majeure, saignement cliniquement significatif et mortalité toutes causes), l'étude n'était pas assez puissante pour identifier d'éventuelles interactions entre l'effet du traitement et l'année, les intervalles de confiance des estimations des HR selon l'année se recouvrent au moins partiellement. Néanmoins, certains résultats suggèrent l'existence d'une interaction quantitative ou qualitative (cas où le recouvrement des intervalles de confiances des HR est faible). Les résultats pourraient être hétérogènes d'une année sur l'autre. En outre, on peut noter que le nombre de patients exposés au dabigatran en 2014 (cohorte de patients appariés) a diminué de moitié comparé à 2013. Ainsi il est difficile de tirer des conclusions de ces résultats.

Les analyses de sensibilité (cohorte de patients atteints de FANV probable, définition des arrêts de traitement utilisant un délai de 30 jours), destinées à évaluer la robustesse des résultats, n'ont finalement pas été réalisées.

Commentaires :

S'agissant des comparaisons du rivaroxaban aux AVK, on peut s'interroger sur le fait que les deux dosages aient été distingués, sans que soit discuté l'existence ou non d'une interaction avec l'effet du traitement, d'autant que celle-ci n'avait pas été mise en évidence dans l'étude pivot. On notera qu'une analyse intermédiaire¹⁴ réalisée précédemment, portant uniquement sur la cohorte de patients ayant débuté un traitement anticoagulant en 2013, avait regroupé les deux dosages de rivaroxaban.

S'agissant des comparaisons du rivaroxaban au dabigatran, on peut s'interroger sur la pertinence de comparer les dosages réduits et les dosages standards entre eux, dans la mesure où les critères d'adaptation posologiques recommandés dans les RCP diffèrent selon la molécule. Selon l'AMM, un patient qui relève du dosage à 15 mg de rivaroxaban ne relève pas nécessairement du dosage à 110 mg de dabigatran. Il existe ici un biais d'indication difficilement contrôlable.

Des analyses de sensibilité complémentaires auraient donc été nécessaires afin de vérifier la robustesse de ces résultats, difficilement interprétables.

Note :

¹⁴ En définissant l'arrêt de traitement par l'absence de nouvelle dispensation pendant 30 jours.

Le laboratoire a déposé en cours d'instruction un nouveau rapport d'étude, considéré comme le rapport final. Comparativement aux données présentées ci-dessus, le score de propension a été modifié à la demande du Comité Scientifique de l'étude en juin 2017, afin d'ajouter de nouvelles variables (coût des hospitalisations et des soins de ville avant la date index). Les résultats de ces nouvelles analyses sont similaires à celles déjà présentées et n'en modifient pas les conclusions. Dans le cadre de ce dépôt complémentaire, le laboratoire a expliqué qu'il avait été décidé de ne pas réaliser les analyses de sensibilité prévues au protocole, jugées non nécessaires, ce qui n'est pas considéré comme recevable par la Commission.

D. NACORA-BR et NACORA-switch : nouvelles analyses restreintes aux patients avec FANV¹⁵

Cette étude fait partie du projet « Nouveaux anticoagulants et risques associés (NACORA) » réalisé en collaboration par la CNAMTS et l'ANSM. Il s'agit d'une étude rétrospective de cohortes appariées, réalisée en exploitant les données du SNII-RAM et du PMSI. L'étude NACORA-BR avait pour objectif de comparer, en conditions réelles d'utilisation, le risque d'hémorragies majeures à 90 jours entre les patients naïfs d'un traitement par anticoagulant oral débutant un AOD et ceux qui débutant un AVK, quelle que soit l'indication (FANV ou une TVP/EP).

Les résultats à 90 jours des études NACORA-BR (patients naïfs d'un traitement par AVK) et NACORA-switch (patients précédemment traités par AVK) ont déjà été pris en compte dans les avis de réévaluation des AOD de 2014. Les résultats portaient respectivement sur 71 589 et 24 820 patients nécessitant une anticoagulation. Selon l'ANSM, les résultats des études après 4 mois de suivi « *ne montrent pas d'excès de risques hémorragique ou thrombotique artériel chez les patients débutant un traitement par AOD versus AVK dans les 90 premiers jours de traitement* » et « *ne montrent pas d'augmentation du risque d'événement hémorragique majeur chez les personnes qui passent d'un traitement AVK vers un AOD par rapport aux personnes qui restent sous AVK* ».

Deux nouvelles analyses de ces études ont fait l'objet d'une publication :

- NACORA-switch : données à 10 mois de suivi uniquement dans la population FANV^{16,17}

Au total 17 410 atteints de FANV et ayant débuté un traitement par AVK entre janvier 2011 et novembre 2012 ont été inclus dans cette étude. Parmi eux 6 705 patients (39%) ont par la suite changé de traitement anticoagulant (AVK vers AOD) et 10 705 patients (61%) sont restés sous AVK. En raison de la période de réalisation de l'étude, seuls les AOD rivaroxaban et dabigatran sont concernés. Après un suivi médian de 10 mois et après ajustement sur des facteurs de confusion, il n'a pas été mis en évidence de différence sur le taux d'événements hémorragiques (HR=0,87 ; IC95% [0,67-1,13], p=0,30) entre le groupe de patients ayant changé de traitement et celui des patients restés sous AVK. Les résultats en sous-groupe selon l'AOD reçu ont été similaires. Il n'a par ailleurs pas été observé de différence entre les groupes sur le risque d'AVC ischémiques/ES ou d'IDM (objectifs secondaires).

- NACORA-BR : données à 90 jours uniquement dans la population FANV

Au total 32 807 patients atteints de FANV et débutant un anticoagulant oral¹⁸ ont été inclus dans l'analyse : 19 713 patients débutant un AVK (fluindione pour 83,7 % et warfarine pour 11,8%),

¹⁵ Maura, G. et al. Comparison of the short-term risk of bleeding and arterial thromboembolic events in nonvalvular atrial fibrillation patients newly treated with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonists: a French nationwide propensity-matched cohort study. *Circulation* 132, 1252–1260 (2015).

¹⁶ Bouillon K, Bertrand M, Maura G, et al. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematology* 2015;2:150-9.

¹⁷ Cette analyse a été prise en compte dans l'avis de réévaluation isolée de PRADAXA du 14 décembre 2016.

¹⁸ Entre juillet et novembre 2012 pour le rivaroxaban et le dabigatran, entre juillet et novembre 2011 pour les AVK.

8 443 patients le dabigatran (dont 69,8% à 75 ou 110 mg) et 4 651 patients le rivaroxaban (38,5% à 10 ou 15 mg). Comme dans la population totale, il n'a pas été mis en évidence de différence de risque hémorragique ou thrombotique artériel entre les patients débutant un traitement par rivaroxaban ou dabigatran et ceux débutant un traitement par AVK dans la sous-population traitée pour FANV.

Les auteurs soulignent néanmoins que l'ensemble de ces résultats sont basés sur un suivi à court terme qui ne reflète que ce qui s'est passé au début de la commercialisation des AOD, et que la puissance de cette étude est insuffisante pour détecter une faible augmentation de risque.

6.1.2 AVK

Pour rappel, ont été prises en compte les données cliniques susceptibles de répondre aux objectifs définis de cette réévaluation (cf. chapitre 04).

6.1.2.1 Rappel des données disponibles sur les AVK

COUMADINE (warfarine)

La warfarine est l'AVK le mieux évalué, retenu comme traitement comparateur dans la majorité des grands essais cliniques internationaux, notamment ceux soutenant les AMM des AOD (études ARISTOTLE, ROCKET-AF, RE-LY et ENGAGE AF TIMI 48). Un rappel des principaux résultats a déjà été présenté dans le chapitre « 6.1.1.1 Rappel des principales données déjà analysées pour les AOD ». Aucune étude randomisée warfarine *versus* autre AVK n'est disponible.

PREVISCAN (fluindione)

Aucune étude randomisée n'a évalué la fluindione *versus* placebo ou comparateur actif (autre AVK ou AOD) dans la FANV. L'AMM initiale a été octroyée en 1971 sur la base d'études cliniques non comparatives, d'études pharmacocinétiques et de rapports d'experts.

Pour rappel, la fluindione n'étant commercialisée qu'en France et au Luxembourg, très peu de patients traités par cet AVK sont inclus dans les essais internationaux randomisés.

SINTROM / MINISINTROM (acénocoumarol)

Aucune étude randomisée n'a évalué l'efficacité et la tolérance de l'acénocoumarol en comparaison au placebo, aux AOD ou à un autre AVK en prévention des AVC et ES dans la FANV.

6.1.2.2 Nouvelles données pour les AVK

Depuis sa dernière évaluation par la Commission en 2012, la warfarine a été évaluée dans 4 grands essais cliniques internationaux en comparaison aux différents AOD (études ARISTOTLE, ROCKET-AF, RE-LY et ENGAGE AF TIMI 48). Ces essais, présentés par les laboratoires, ont déjà été pris en compte par la Commission et rappelés ci-dessus. Ils ne seront donc pas détaillés dans ce chapitre.

Aucune étude randomisée n'ayant évalué spécifiquement la fluindione ou l'acénocoumarol n'a été réalisée depuis leurs dernières évaluations par la Commission dans la prévention des AVC / ES en cas de FANV.

Parmi les nouvelles données déposées, n'ont pas été retenues les données suivantes :

- **pour la warfarine :**
 - o différentes études observationnelles conduites à l'étranger ou méta-analyses, déjà déposées et non retenues pour les AOD (cf. annexe 3),

- deux études observationnelles rétrospectives étrangères (Bonde et al. 2016¹⁹, Åsberg et al. 2013²⁰), n'ayant pas comparé la warfarine à un autre anticoagulant oral.
- **pour l'acénocoumarol :**
 - trois études (deux études observationnelles^{21,22} et une méta-analyse²³) non comparatives ou n'ayant pas distingué les différents AVK dans les analyses *versus* AOD,
 - une étude observationnelle rétrospective étrangère (Korenstra et al. 2016²⁴) dont l'objectif était de comparer la fréquence des AVC ou des embolies systémiques et des saignements majeurs associés au dabigatran en comparaison à l'acénocoumarol, en raison de faiblesses méthodologiques (monocentrique, faible effectif n=383 par groupe).
- **pour la fluindione :**
 - les études françaises NACORA-BR et NACORA-switch, qui n'ont pas évalué spécifiquement la fluindione mais l'ensemble des AVK sans les distinguer,
 - une étude rétrospective (Cambus et al. 2013²⁵) ayant évalué les performances de 6 cliniques d'anticoagulants françaises en termes de temps passé dans la zone thérapeutique pour les différents AVK,
 - l'étude ENGEL 1 AVK²⁶ non comparative et qui a évalué l'ensemble des AVK sans les distinguer.

Au total, aucune des nouvelles données disponibles ne permet de quantifier spécifiquement l'impact de la fluindione ou de l'acénocoumarol sur la morbi-mortalité des patients avec FANV par rapport aux autres anticoagulants oraux.

06.2 Traitement de la TVP et de l'EP et prévention des récurrences

Depuis la dernière réévaluation commune des AOD en 2014, deux nouveaux AOD ont obtenu une AMM dans cette indication : l'apixaban (avis du 1^{er} avril 2015) et l'edoxaban (avis du 6 juillet 2016). Le rivaroxaban a lui été évalué dans la prévention des récurrences au long cours, au-delà de 12 mois (avis du 11 mai 2016).

¹⁹ Bonde AN, Lip GY, Kamper AL et al. Renal Function and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation: An Observational Cohort Study. *Stroke*. 2016;47:2707-13.

²⁰ Åsberg S, Eriksson M, Henriksson KM, Terént A. Reduced risk of death with warfarin - results of an observational nationwide study of 20 442 patients with atrial fibrillation and ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2013;8:689-95.

²¹ Bouillon K, Bertrand M, Maura G et al. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematol*. 2015;2(4).

²² Trullas-Vila JC, Bisbe-Company J, Freitas-Ramirez A et al. Ten-year experience with acenocoumarol treatment in an ambulatory cohort of Spanish patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;28(4):436-43.

²³ Hicks T, Stewart F, Eisinga A. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3(1).

²⁴ Korenstra J, Wijtvliet EP, Veeger NJ et al. Effectiveness and safety of dabigatran versus acenocoumarol in 'real-world' patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18:1319-27.

²⁵ Cambus JP, Magnin D, Ambid-Lacombe C et al. Les cliniques d'anticoagulants sont-elles efficaces en France ? Evaluation des performances de six cliniques dans la gestion des traitements par antivitamines K. *Rev Med Interne*. 2013 Sep;34(9):515-21.

²⁶ Blin P. et al. A population database study of outcomes associated with vitamin K antagonists in atrial fibrillation before DOAC. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015.;81:569-78.

6.2.1 AOD

6.2.1.1 Rappel des principales données déjà analysées par la Commission sur les AOD

XARELTO (rivaroxaban)²⁷

L'évaluation initiale du rivaroxaban dans le traitement des TVP repose sur une étude randomisée en ouvert, EINSTEIN-DVT, ayant comparé le rivaroxaban au traitement standard énoxaparine/AVK. La non-infériorité du rivaroxaban par rapport au traitement par énoxaparine/AVK a été établie en termes d'incidence des récidives sous forme de TVP symptomatiques et d'EP. En revanche, la supériorité du rivaroxaban par rapport à énoxaparine/AVK n'a pas été établie. Les résultats ont été homogènes et cohérents dans tous les sous-groupes prévus a priori: durée de traitement, antécédents de TVP ou EP, âge, poids, ClCr, caractère spontané de la TVP, présence d'un cancer actif et appartenance ou non au sous-groupe des patients fragiles (définis par un âge > 75 ans, poids < 50 kg ou une clairance de la créatinine < 50 ml/mn). Une surestimation de la taille d'effet est probable du fait de la réalisation de l'étude en ouvert. Les résultats des critères secondaires (mortalité globale, récidives de TVP, EP fatales ou non) ne sont pas en défaveur du rivaroxaban par rapport à énoxaparine/warfarine. Il n'y a pas eu de différence entre rivaroxaban et énoxaparine/warfarine sur le risque hémorragique (critère combinant hémorragies majeures et non majeures cliniquement significatives).

L'évaluation initiale dans le traitement des EP repose sur une étude randomisée de non-infériorité, EINSTEIN-PE, qui a comparé en ouvert rivaroxaban 30 mg/j pendant 3 semaines puis 20 mg/j à énoxaparine/AVK (warfarine ou acénocoumarol) chez des patients ayant une EP symptomatique aiguë confirmée avec ou sans TVP. Avant la randomisation, le protocole autorisait l'administration d'un traitement par héparine ou fondaparinux. La non-infériorité du rivaroxaban a été démontrée versus énoxaparine/AVK sur le critère de jugement principal d'efficacité (survenue de récurrence sous forme de TVP et d'EP fatale ou non). En revanche, la supériorité du rivaroxaban n'a pas été établie. Les résultats ont été concordants et homogènes quelle que soit la durée de traitement prédéfinie et dans tous les sous-groupes (âge, poids corporel, ClCr, antécédents de TVP ou d'EP, cancer) ainsi que dans le sous-groupe patients fragiles (âge > 75 ans, poids < 50 kg ou clairance de la créatinine < 50 ml/mn). Le bénéfice clinique net, évalué par un critère combinant les récidives de TVP ou d'EP et hémorragies majeures ne montre pas de supériorité du rivaroxaban par rapport énoxaparine/AVK. L'incidence des hémorragies majeures et non majeures cliniquement significatives (critère combiné) n'a pas été différente entre les groupes.

L'évaluation du rivaroxaban dans la prévention au long cours des récidives de TVP/EP (au-delà de 12 mois et jusqu'à 24 mois) repose sur une étude randomisée, EINSTEIN-EXTENSION, en double aveugle, ayant comparé le rivaroxaban au placebo. Dans cette étude, le rivaroxaban a été plus efficace que le placebo dans la prévention des ETEV (critère de jugement principal combinant récidives sous formes de TVP et d'EP fatales ou non), après 6 à 12 mois de traitement supplémentaires. Les résultats sur les critères individuels du critère de jugement principal sont en faveur d'une supériorité du rivaroxaban par rapport au placebo sur la récurrence d'une TVP ou d'une EP symptomatique, mais pas sur la mortalité. L'incidence du critère de jugement secondaire associant les événements du critère de jugement principal et la mortalité globale a également été inférieure dans le groupe rivaroxaban par rapport au placebo. Les hémorragies non majeures mais cliniquement significatives ont été plus fréquentes avec rivaroxaban. A noter que le critère de jugement composite associant récurrence de TVP et d'EP fatales ou non et hémorragies majeures, utilisé pour estimer le bénéfice clinique net, est apparu favorable au rivaroxaban.

²⁷ Avis de la Commission du 14 mars 2012, 12 juin 2013 et du 11 mai 2016

« Dans le traitement des TVP et des EP et la prévention des récurrences, la Commission ne préconise pas la prescription de XARELTO dans certains groupes de patients (>75 ans, insuffisance rénale, faible poids) en raison d'une possible majoration du risque hémorragique et de leur faible représentativité dans l'étude, de même pour les patients atteints de cancer peu représentés ».

Pour l'ensemble des données déjà analysées cf. avis du 14 mars 2012 (inscription dans les TVP), du 12 juin 2013 (inscription dans l'EP), du 17 décembre 2014 (renouvellement d'inscription) et du 11 mai 2016 (réévaluation de la place de XARELTO et examen des données d'efficacité au long cours dans les TVP/EP).

ELIQUIS (apixaban)²⁸

L'évaluation initiale de l'apixaban dans le traitement et prévention secondaire des TVP / EP repose sur les résultats des essais randomisés en double aveugle AMPLIFY et AMPLIFY-EXT. L'essai AMPLIFY, ayant inclus des patients atteints de TVP ou d'EP, a conclu que l'apixaban était non-inférieur (mais pas supérieur) au traitement standard énoxaparine/warfarine sur le critère de jugement principal de l'incidence des ETEV récurrents et symptomatiques (TVP non fatales ou EP non fatales) ou décès lié aux ETEV après 6 mois de traitement dans une population incluant majoritairement des patients avec un ETEV incident en l'absence de facteur de risque de récurrence. Il est à noter que les résultats sur les critères secondaires composites reflétant le bénéfice clinique net, semblent favorables à l'apixaban. Une réduction significative du risque hémorragique majeur est aussi établie après 6 mois de traitement dans le cadre d'une méthode hiérarchique séquentielle.

Il convient de remarquer que l'incidence des hémorragies dans cette étude semble dépendre de l'administration d'héparines avant les traitements d'étude, l'évidence d'un risque hémorragique inférieur avec ELIQUIS apparaissant robuste uniquement chez les patients ayant reçu plus de 12 heures de traitement avec HNF ou HBPM dans ce contexte.

Bien qu'aucune interaction dans les sous-groupes évalués n'ait pas été mise en évidence, la robustesse de la démonstration de non-infériorité apparaît faible dans certaines d'entre eux : patients ≥ 65 ans, avec insuffisance rénale modérée à sévère, un cancer actif, par exemple.

L'intérêt de l'apixaban dans la prévention des récurrences au long cours a été évalué contre placebo dans l'essai AMPLIFY-EXT, surtout chez des patients à faible risque hémorragique, jusqu'à 24 mois. Cette étude qui comprenait trois bras de traitement a conclu à la supériorité de l'apixaban 2,5 et 5 mg par rapport à un placebo en termes du critère composite basé sur l'incidence à 12 mois d'ETEV symptomatiques récidivants (TVP non fatale ou EP non fatale) ou de décès toutes causes. Aussi, le dosage de 5 mg d'apixaban ne semble pas être plus efficace que le dosage de 2,5 mg. A noter que le critère secondaire composite d'ETEV récidivant, décès lié à un ETEV, décès d'origine CV ou hémorragie majeure, représentant le bénéfice net, semble favorable à l'apixaban quel que soit le dosage.

Le risque d'hémorragies majeures ou non majeures mais cliniquement pertinentes (critère combiné) après 12 mois de traitement ne semble pas plus élevé avec les deux dosages d'apixaban par rapport au placebo. Cela n'a pas été le cas du critère combinant les hémorragies de tout type, qui semblent plus élevées avec le dosage de 5 mg d'apixaban. De ce fait, la dose retenue pour le traitement à long terme avec apixaban a été de 2,5 mg.

Dans le traitement initial ainsi qu'au long cours, la Commission ne préconise pas sa prescription dans certains groupes de patients (>75 ans, insuffisance rénale, IMC ≤ 28 kg/m², par exemple) en raison d'une possible majoration du risque hémorragique. Si la poursuite du traitement semble pertinente, le report du traitement initial efficace et bien toléré vers un autre anticoagulant oral, n'est pas justifié.

Pour l'ensemble des données déjà analysées cf. avis du 1^{er} avril 2015 (inscription dans TVP/EP).

²⁸ Avis du 1^{er} avril 2015

LIXIANA (edoxaban)²⁹

L'évaluation initiale de l'edoxaban dans cette indication repose sur une étude de non-infériorité, HOKUSAI-VTE, ayant comparé un traitement par héparine/edoxaban au traitement par héparine/warfarine. La dose de 60 mg était réduite à 30 mg en présence de certains facteurs de risque (insuffisance rénale sévère ou modérée, poids ≤ 60 kg et/ou traitement concomitant par certains inhibiteurs de la P-gp). A 12 mois, quelle que soit la durée de traitement anticoagulant reçue (3 à 12 mois), la non-infériorité du traitement héparine/edoxaban a été démontrée versus héparine/warfarine sur le critère principal d'efficacité (récidives de TVP et d'EP, fatales ou non). Les résultats ont été concordants et homogènes dans la majorité des sous-groupes analysés (dose d'edoxaban, poids, âge, ClCr ou antécédent de TVP ou d'EP). Seul le test d'interaction selon le statut fragile des patients (âge ≥ 75 ans et/ou un poids ≤ 50 kg et/ou une ClCr comprise entre 30 et 50 ml/min à l'inclusion) s'est révélé significatif au seuil de 0,05. La supériorité de l'edoxaban par rapport à la warfarine n'a pas été démontrée sur le critère combiné associant les récurrences d'ETEVS et la mortalité toutes causes à 12 mois (critère secondaire). Dans le groupe héparine/edoxaban par rapport au groupe héparine/warfarine, les hémorragies « cliniquement pertinentes » (critère principal de tolérance associant hémorragies majeures et hémorragies non majeures cliniquement significatives) ont été observées moins fréquemment au cours de la période de traitement. Il n'a néanmoins pas été mis en évidence de différence sur la survenue d'hémorragies majeures. Le bénéfice clinique net, estimé à titre exploratoire à partir d'un critère associant récurrences d'ETEVS symptomatiques fatals ou non et hémorragies majeures, ne montre pas de supériorité d'héparine/edoxaban par rapport à héparine/warfarine.

« L'utilisation de LIXIANA a été peu évaluée chez les patients âgés de plus de 75 ans (13,4%), avec une insuffisance rénale (6,6% des patients avec une insuffisance rénale modérée) ou un faible poids, qui sont à risque hémorragique accru. La Commission ne préconise pas son utilisation dans ces populations. A noter que l'edoxaban a été très peu évalué chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 15 et 30 mL/min, non inclus dans l'étude pivot HOKUSAI VTE. Les données disponibles ne permettent pas de recommander l'edoxaban dans le traitement des ETEVS chez les patients ayant un cancer car très peu représentés dans l'étude HOKUSAI-VTE. »

Pour l'ensemble des données déjà analysées cf. avis du 6 juillet 2016 (inscription dans les TVP/EP).

Principaux résultats des études pivots

Les principaux résultats des études pivots ayant évalué les AOD dans cette indication sont présentés dans les tableaux ci-après.

Les études RE-COVER et RE-COVER II ayant permis l'obtention de l'AMM du dabigatran ne seront pas présentées, cette indication n'est actuellement pas remboursable (inscription de cette extension d'indication non sollicitée par le laboratoire).

²⁹ Avis du 6 juillet 2016

Tableau 11. Principaux résultats des études pivots avec le rivaroxaban (XARELTO)

Etude	Schéma / comparateur	Durée de traitement	ETEV (fatal ou non)	Hémorragie majeure**	Bénéfice clinique net*
EINSTEIN DVT	Ouvert	3, 6 ou 12 mois	Non-infériorité	0,8% vs 1,2%	0,67 [0,47 - 0,96]
	vs énoxaparine /warfarine		Pas de supériorité 0,68 [0,44 ; 1,04]		
EINSTEIN PE	Ouvert	3, 6 ou 12 mois	Non-infériorité	0,49 [0,31 ; 0,80]	0,85 [0,63 ; 1,14]
	vs énoxaparine /warfarine		Pas de supériorité 1,12 [0,72 ; 1,68]		
EINSTEIN EXT	Double-insu vs placebo	+ 6 ou 12 mois	Supériorité 0,19 [0,09 ; 0,39]	0,7% vs 0%	0,28 [0,15 ; 0,53]

* récidive de TVP et d'EP fatales ou non et hémorragies majeures. Population ITT

** le critère principal de tolérance associait HM et HNMCP³⁰ : HR=0,97 [0,76 ; 1,22] dans EINSTEIN-DVT et 0,90 [0,76 ; 1,07] dans EINSTEIN-PE, HR=5,19 [2,31-11,65] dans EINSTEIN-EXT.

Tableau 12. Principaux résultats des études pivots avec l'apixaban (ELIQUIS)

Etude	Schéma / comparateur	Durée de traitement	ETEV symptomatiques ou décès liés*	Hémorragie majeure	Bénéfice clinique net**
AMPLIFY	Double-insu	6 mois	Non-infériorité	Supériorité 0,31 [0,17 ; 0,55]	0,62 [0,47 ; 0,83]
	vs énoxaparine /warfarine		Pas de supériorité 0,84 [0,60 ; 1,18]		
AMPLIFY -EXT	Double-insu Double placebo vs placebo	+ 12 mois	Supériorité 0,33 [0,22 ; 0,48]	0,49 [0,09 ; 2,64]	0,23 [0,14 ; 0,37]

* AMPLIFY-EXT : décès toutes causes et non décès liés aux ETEV uniquement.

**ETEVE, décès lié à un ETEVE, hémorragie majeure* ainsi que les décès d'origine CV pour AMPLIFY-EXT.

Tableau 13. Principaux résultats de l'étude pivot avec l'edoxaban (LIXIANA)

Etude	Schéma / comparateur	Durée de traitement	ETEV symptomatiques (fatal ou non)	Hémorragie majeure**	Bénéfice clinique net*
HOKUSAI-VTE	Double-insu Double placebo vs warfarine	3, 6 ou 12 mois (modifiable)	Non-infériorité 0,89 [0,70 ; 1,13]	0,84 [0,59 ; 1,21]	0,82 [0,64-1,05]

* ETEVE symptomatiques fatals ou non (premier événement) et saignements majeurs.

** le critère principal de tolérance associait HM et HNMCP : HR=0,81 [0,71 ; 0,94].

A noter que dans l'ensemble de ces études, la majorité des patients avaient reçu une anticoagulation parentérale avant la randomisation pour le traitement de l'ETEVE index :

- 72% des patients dans l'étude EINSTEIN-DVT et 92% dans l'étude EINSTEIN-PE,
- 86% des patients dans l'étude AMPLIFY,
- 100% des patients dans l'étude HOKUSAI-VTE.

La comparaison de ces différentes études met en évidence une hétérogénéité en termes de :

- méthodologie, avec des différences concernant en particulier :

³⁰ HNMCP pour hémorragies non majeures cliniquement pertinentes.

- Le schéma d'étude (double aveugle ou ouvert de moindre niveau de preuve) et les marges de non-infériorité pour le critère principal (fixée à 2 pour le rivaroxaban, à 1,8 pour l'apixaban et à 1,5 pour l'edoxaban) ;
- La durée de traitement.
- populations incluses, avec des différences qui reposent notamment sur :
 - la proportion de patients souffrant d'EP ou de TVP ;
 - les caractéristiques démographiques des patients.

Il apparaît également que le TTR des patients du groupe warfarine varie selon les études.

6.2.1.2 Nouvelles données pour les AOD

Aucune nouvelle étude randomisée n'a été réalisée depuis les derniers avis de la Commission.

Pour rappel, cette indication n'a pas fait l'objet d'une demande de la Commission de mise en place d'études en conditions réelles d'utilisation en France.

Parmi les nouvelles données déposées, seule a été retenue l'étude observationnelle XALIA, avec une sous-cohorte de patients français.

N'ont pas été retenues les données suivantes :

- l'analyse en sous-groupe de l'étude AMPLIFY pour l'apixaban, en raison de son faible niveau de preuve,
- les méta-analyses de comparaisons indirectes des AOD versus traitement standard (HBPM/AVK ou AVK seul), pour des raisons méthodologiques,
- une étude observationnelle rétrospective étrangère (Kucher et al. 2016³¹), dont la méthodologie est insuffisamment détaillée.

La liste des études et les éléments ayant conduit à ne pas les retenir sont présentés en annexe 3.

6.2.1.3 Etudes observationnelles

L'étude XALIA est une étude de cohorte prospective internationale, ouverte, non interventionnelle ayant pour objectif d'évaluer la tolérance du rivaroxaban au long cours comparativement au traitement anticoagulant standard. Elle a inclus des patients ayant eu un diagnostic confirmé de TVP ou d'EP et présentant une indication pour un traitement anticoagulant d'au moins 12 semaines (n=5 142 patients). Le choix du traitement anticoagulant, sa dose et sa durée, étaient laissés à la discrétion de l'investigateur. La prescription de rivaroxaban devait néanmoins être conforme au RCP en vigueur dans le pays du centre investigateur.

Les résultats globaux de cette étude sont décrits dans le RCP. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre le rivaroxaban et le traitement conventionnel pour les événements hémorragiques majeurs, les récidives d'ETEV et les décès toutes causes confondues (analyses après ajustement sur un score de propension). Le CHMP a conclu que « ces résultats en pratique clinique sont cohérents avec le profil de sécurité établi dans cette indication. »

Les résultats de morbi-mortalité de la sous-cohorte de patients français étant de nature descriptive, ils ne seront pas décrits.

³¹ Kucher N, Aujesky D, Beer JH et col. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism. The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost* 2016;116(3):472-9.

6.2.2 AVK

Aucune étude randomisée n'a comparé les différents AVK dans cette indication.

Parmi les nouvelles données déposées, seule a été retenue l'étude randomisée française (PADIS-PE, 2015³²), dont l'objectif était d'évaluer le bénéfice de la poursuite de traitement par warfarine pendant 18 mois par rapport au placebo.

Les résultats des essais (études EINSTEIN, AMPLIFY, HOKUSAI-VTE) ayant comparé la warfarine aux AOD dans cette indication ont déjà été pris en compte par la Commission dans ses avis relatifs aux AOD (*cf.* rappel des principaux résultats ci-dessus).

Ne seront pas décrites les données suivantes:

- **pour la warfarine (COUMADINE) :**
 - o Une méta-analyse en réseau comparant la warfarine aux AOD (Cohen et al. 2016³³), non décrite car n'ayant pas distingué les AOD.
 - o Une étude observationnelle rétrospective non comparative (Sandén et al. 2016)³⁴, dont l'objectif principal ne concerne pas les aspects de la présente réévaluation (analyse des facteurs de risque de complications hémorragiques chez les patients atteints de MTEV en conditions réelles d'utilisation).
- **pour l'acénocoumarol (SINTROM et MINISINTROM):**
 - o Une méta-analyse (Fox et al. 2012³⁵), n'ayant pas distingué les différents AVK dans les analyses *versus* AOD.
 - o trois études randomisées publiées entre 1978 et 2010 :
 - deux études randomisées ouvertes^{36,37} ayant évalué l'acénocoumarol en prophylaxie des ETEV dans un contexte chirurgical (hors AMM),
 - une étude randomisée ouverte³⁸ ayant comparé un traitement par tinzaparine/acénocoumarol *versus* tinzaparine en prévention secondaire des ETEV après une embolie pulmonaire chez seulement 102 patients.
 - o une étude de cohorte prospective de 1996 (ISCOAT) dont l'objectif était d'estimer la fréquence des complications hémorragiques sous warfarine et acénocoumarol chez des patients débutant un traitement par AVK. Au total 2 745 patients ont été recrutés dans l'un des 42 centres du réseau italien de la coagulation. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre ces deux AVK sur le risque hémorragique.

Aucune nouvelle étude (randomisée ou observationnelle) réalisée depuis les derniers examens par la Commission n'a été présentée pour la fluindione et l'acénocoumarol.

³² Couturaud F, Sanchez O, Pernod G et al. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015;314:31-40.

³³ Cohen AT, Hamilton M, Bird A, et al. Comparison of the Non-VKA Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban in the Extended Treatment and Prevention of Venous thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Aug 3; 11(8): e0160064.

³⁴ Sandén P, Renlund H, Svensson PJ et al. Bleeding complications in venous thrombosis patients on well-managed warfarin. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(2):351-8.

³⁵ Fox BD, Kahn SR, Langleben D, Eisenberg MJ, Shimony A. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2012;345:e7498

³⁶ Taberner DA, Poller L, Burslem RW, Jones JB. Oral anticoagulants controlled by the British comparative thromboplastin versus low-dose heparin in prophylaxis of deep vein thrombosis. BMJ. 1978;1(6108):272-4.

³⁷ Swierstra BA, Stibbe J, Schouten HJ. Prevention of thrombosis after hip arthroplasty. A prospective study of preoperative oral anticoagulants. Acta Orthop Scand. 1988;59(2):139-43.

³⁸ Perez-de-Llano LA, Leiro-Fernandez V, Golpe R, et al. Comparison of tinzaparin and acenocoumarol for the secondary prevention of venous thromboembolism: a multicentre, randomized study. Blood Coagul Fibrinolysis. 2010;21(8):744-9.

6.2.2.1 Essai randomisé : étude PADIS-PE

Méthode

Cette étude clinique randomisée en double aveugle, réalisée entre juillet 2007 et septembre 2014 dans 14 centres français, avait pour objectif d'évaluer le bénéfice de la poursuite d'un traitement anticoagulant par warfarine pendant 18 mois supplémentaire contre placebo, après un traitement initial de 6 mois par AVK pour une embolie pulmonaire.

Le critère de jugement principal était un critère composite associant les thromboembolie veineuse récidivantes symptomatiques ou les saignements majeurs après 18 mois de traitement. Les critères secondaires étaient le critère composite à 42 mois, chacun des composants du critère composite et la mortalité non liée à l'embolie pulmonaire ou à un saignement majeur.

L'étude a porté sur 371 patients adultes traités pendant 6 mois par un AVK (INR cible 2-3) suite à un premier épisode d'embolie pulmonaire symptomatique non provoquée (sans facteur de risque majeur réversible de thromboembolie veineuse). Ces patients ont été randomisés en 2 groupes, warfarine (INR cible 2-3) ou placebo. Après les 18 mois de traitement additionnels, tous les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 24 mois sans traitement anticoagulant.

Principaux résultats

Les patients inclus avaient une moyenne d'âge d'environ 58 ans dans les deux groupes.

Environ 98% des patients ont terminé les 18 mois de traitement et 76% les 42 mois d'étude.

Chez les patients traités par warfarine, le taux de survenue d'un nouvel épisode d'embolie pulmonaire ou d'hémorragie majeure au cours des 18 mois de traitement additionnel (critère principal) a été plus faible que chez les patients traités par placebo (n=6/184 soit 3,3% *versus* n=25/187 soit 13,5% ; HR=0,22 IC95% [0,09 ; 0,55]). Les taux de thromboembolie veineuse récurrente symptomatique ont été respectivement de 1,7% *versus* 13,5% et ceux des saignements majeurs de 2,2% *versus* 0,5%. Les taux de mortalité hors thromboembolie veineuse ou saignement majeur ont été de 1,1% dans chacun des groupes.

A 42 mois, soit 2 ans après l'arrêt du traitement, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les groupes sur le critère composite (20,8% *versus* 24,0% ; HR = 0,75 IC95% [0,47-1,18]). Ces résultats montrent qu'en prévention secondaire une EP non provoquée, le bénéfice d'un traitement préventif par warfarine au long cours par rapport à l'absence de traitement n'est pas maintenu après l'arrêt du traitement.

06.3 Prévention primaire des ETEV en chirurgie programmée (PTH, PTG)

Aucun nouvel anticoagulant oral n'a été mis sur le marché dans cette indication depuis la réévaluation des AOD de 2014. Parmi l'ensemble des anticoagulants oraux disponibles, seuls trois AOD ont l'AMM dans cette indication : dabigatran, rivaroxaban et apixaban. Les AVK ne sont en effet plus indiqués depuis 2011.

6.3.1 Rappel des principales données déjà analysées par la Commission pour les AOD

PRADAXA (dabigatran)³⁹

L'évaluation initiale du dabigatran dans la prévention des ETEV en chirurgie programmée pour PTH/PTG repose sur deux études de non infériorité randomisées en double aveugle, RE-MODEL (PTG) et RE-NOVATE (PTH). Ces études permettent de conclure à la non-infériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine 40 mg/j sur le critère de jugement principal combinant l'incidence des ETEV totaux (EP, TVP proximales et distales symptomatiques ou asymptomatiques détectées par phlébographie de routine) et des décès toutes causes, avec une perte potentielle maximum

³⁹ Avis de la Commission du 16 juillet 2008 et du 17 décembre 2014.

d'efficacité minime pour la dose 220 mg (8%) et un peu plus importante (27%) pour la dose 150 mg. Pour la dose 220 mg, on peut prendre en compte le fait que le critère secondaire TVP proximale / EP montre une différence significative en faveur du dabigatran sur la population analysable qui présente une importante attrition. La supériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine n'est pas établie. Ces résultats de non-infériorité ne sont pas compensés par une réduction des hémorragies majeures, le seul critère de sécurité qu'on puisse opposer aux événements constituant le critère principal d'efficacité. Les analyses en sous-groupe n'ont pas permis de démontrer formellement que la posologie de 150 mg/j avait la même efficacité que celle de 220 mg/j chez les patients chez qui elle est recommandée par le RCP, bien qu'elles tendent vers une telle démonstration.

« Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication a été jugé moyen sachant que la perte d'efficacité consentie par rapport à l'énoxaparine (non-infériorité) n'est pas clairement contrebalancée par un avantage, notamment par une réduction du risque hémorragique. De plus, deux autres anticoagulants d'action directe (apixaban, rivaroxaban) sont désormais disponibles, avec une efficacité préventive (EDEV + décès) supérieure à celle de l'énoxaparine et sans augmentation du risque hémorragique. »

Pour l'ensemble des données déjà analysées cf. avis du 16 juillet 2008 (inscription), du 17 décembre 2014 (renouvellement d'inscription) et du 14 décembre 2016 (réévaluation du SMR).

XARELTO (rivaroxaban)⁴⁰

L'évaluation initiale du rivaroxaban dans la prévention des EDEV en chirurgie programmée repose essentiellement sur deux études cliniques randomisées en double aveugle, RECORD 1 dans la PTH et RECORD 3 dans la PTG. Ces études ont démontré la non-infériorité et la supériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine 40 mg sur les EDEV totaux et majeurs, sans augmentation du risque hémorragique.

Les résultats d'efficacité de deux autres études de phase III n'avaient pas été pris en compte (RECORD 2 et RECORD 4).

« La Commission considère que XARELTO (rivaroxaban) est une alternative à la prescription de l'énoxaparine, en notant que, comme ELIQUIS (apixaban), XARELTO a été plus efficace que l'énoxaparine sur le critère EDEV + décès, sans augmentation du risque hémorragique dans les études pivot, ce qui lui confère un avantage sur le dabigatran (PRADAXA), seulement non-inférieur à l'énoxaparine, sans avantage sur le plan des hémorragies majeures. »

Pour l'ensemble des données déjà analysées cf. avis du 21 janvier 2009 (inscription) et du 17 décembre 2014 (renouvellement d'inscription).

ELIQUIS (apixaban)⁴¹

L'apixaban en thromboprophylaxie a été évalué dans deux études, ADVANCE-2 (PTG) et ADVANCE-3 (PTH), comparant en double aveugle 2,5 mg d'apixaban x 2/j à 40 mg x1/j d'énoxaparine. Dans ces deux études, l'apixaban a été plus efficace que l'énoxaparine pour réduire la survenue d'un des événements suivants : EDEV et/ou décès global (critère principal de jugement combiné), EDEV majeurs et/ou décès liés aux EDEV (critère secondaire). Le risque hémorragique (critère combinant les hémorragies majeures et celles non majeures cliniquement pertinentes) n'a pas différé entre apixaban et énoxaparine. Le bénéfice clinique de l'apixaban par rapport à l'énoxaparine, combinant l'incidence des EDEV totaux, des hémorragies majeures et des décès toutes causes, est modeste et porte essentiellement sur la survenue d'EDEV asymptomatiques.

Pour l'ensemble des données déjà analysées cf. Avis du 18 janvier 2012 (inscription).

⁴⁰ Avis de la Commission du 21 janvier 2009 et du 17 décembre 2014.

⁴¹ Avis de la Commission du 18 janvier 2012.

6.3.2 Nouvelles données pour les AOD

Aucune nouvelle étude randomisée de comparaison directe entre le rivaroxaban, le dabigatran et l'apixaban n'est disponible.

Parmi les autres nouvelles données déposées, seule a été retenue l'étude observationnelle ATTOS réalisée par le laboratoire BMS à partir du SNIIRAM pour l'apixaban.

N'ont pas été retenues les données suivantes :

- l'ensemble des méta-analyses en réseau de comparaisons indirectes des AOD entre eux ayant toutes pris en compte les études RECORD 2 (durée de traitement plus longue sous rivaroxaban que sous énoxaparine) et/ou RE-MOBILIZE (énoxaparine 60 mg/j) et/ou RECORD 4 (énoxaparine 30 mg x 2/j).
- les données de morbi-mortalité issues de l'étude ERITHREA, s'agissant d'une étude ayant pour objectif de comparer la consommation de soins après hospitalisation.

La liste des études et les éléments ayant conduit à ne pas les retenir sont présentés en annexe 3.

6.3.2.1 Etudes observationnelles

Parmi les nouvelles données françaises déposées en réponse à la demande de la CT, seule l'étude ATTOS réalisée par le laboratoire Bristol-Myer-Squibb avait pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance en comparaison aux traitements standards. Celle-ci a comparé l'apixaban au traitement par HBPM/AVK.

Cette étude rétrospective a été réalisée à partir des données du SNIIRAM-PMSI et par la plateforme épidémiologique Bordeaux PharmacoEpi.

Etude ATTOS (CV185-209)

Objectif principal	Estimer en conditions réelles d'utilisation en France l'incidence cumulée des ETEV et des hémorragies cliniquement significatives après une PTH, une PTG ou une autre chirurgie orthopédique, sur une période post-chirurgicale de 3 mois, en fonction du traitement antithrombotique initial.
Parmi les objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluer l'incidence cumulée des décès toutes causes, - Décrire les conditions d'utilisation et les caractéristiques des patients traités selon le traitement antithrombotique reçu, - Evaluer l'impact de chaque antithrombotique sur la consommation de soins.
Type	Etude observationnelle de cohorte historique comparative à partir du SNIRAM-PMSI
Population évaluée	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultes hospitalisés entre le 01/01/2013 et le 30/09/2014 pour une chirurgie orthopédique avec un retour au domicile à la sortie d'hôpital, - Au moins un remboursement d'antithrombotique dans la semaine suivant la sortie d'hospitalisation, - Avec 3 ans d'historique avant hospitalisation et 3 mois de suivi après hospitalisation, <p>Il n'a pas été défini de critère de non exclusion.</p> <p>Le début de la période d'inclusion a été défini 6 mois après le début de commercialisation d'ELIQUIS en France (JO du 6 juillet 2012).</p> <p>Deux populations d'analyse ont été définies :</p> <ul style="list-style-type: none"> - « spécifique » (analyse principale) : population avec un diagnostic principal d'EP ou de TVP - « sensible » (analyse de sensibilité) : population avec un diagnostic principal, relié ou associé significatif d'EP ou de TVP. <p>La date index était définie comme étant la date d'admission pour une PTH, PTG ou une autre chirurgie orthopédique (approximation de la date de 1^{ère} administration d'un antithrombotique).</p>
Traitements évalués	<p>Quatre groupes de traitement ont été définis (1^{er} antithrombotique délivré dans la semaine suivant la sortie d'hospitalisation) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apixaban - HBPM - Autres AOD (dabigatran et rivaroxaban) - Autres anticoagulants (HNF, fondaparinux, AVK, antiagrégants plaquettaires).
Critères principaux d'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité : hospitalisation pour ETEV (TVP ou EP) au cours des 3 mois de suivi⁴², - Tolérance : hospitalisation pour hémorragie cliniquement significative au cours des 3 mois de suivi.
Analyse statistique	<p>Différentes variables, facteurs de confusion potentiels, ont été prises en compte pour les comparaisons dont l'âge, le sexe, les facteurs de risque d'ETEV⁴³ et d'hémorragies⁴⁴ inclus dans le score de risque IMPROVE, le score de propension et les consommations de soins.</p> <p>Trois groupes ont été analysés séparément (stratification) : PTH, PTG, autres chirurgies orthopédiques.</p> <p>Les analyses principales prévues initialement au protocole étaient : apixaban versus autre AOD (dabigatran ou rivaroxaban) et apixaban versus HBPM.</p> <p>Considérant <u>à postériori</u> que l'effectif des patients du groupe ELIQUIS était relativement faible, de même que les taux d'événements, une nouvelle analyse principale a été définie : comparaison de l'ensemble des AOD aux HBPM.</p> <p>Il a été considéré que les autres antithrombotiques étant trop peu utilisés, aucune analyse spécifique ne pouvait être réalisée.</p> <p>Ces analyses ont été réalisées au sein de chacun des 3 groupes avec la définition d'un score de propension (SP) pour résumer les variables prédictives de l'exposition pour chaque comparaison et un appariement 1:1 sur ce SP.</p>

⁴² Délai entre la date de sortie d'hospitalisation pour la chirurgie orthopédique et la fin du suivi (soit 91 jours après la sortie de l'hôpital), avec une censure lors du décès ou lors d'un switch.

⁴³ Antécédents de thrombophilie et d'ETEV, paralysie des membres inférieurs récente en cours ou survenue pendant l'hospitalisation pour la chirurgie orthopédique d'inclusion, cancer actif durant les 3 mois de suivi, immobilisation ≥ 7 jours, séjours ICU/CCU pendant l'hospitalisation pour la chirurgie orthopédique d'inclusion, score de risque d'ETEV IMPROVE modifié pour prendre en compte les variables disponibles dans la base de données.

⁴⁴ Antécédents d'hémorragie dans les 3 mois, insuffisance rénale chronique, cancer actif, antécédents de maladie rhumatismale ou d'insuffisance hépatique ou d'ulcère gastroduodéal.

► Résultats

Les analyses, notamment l'analyse principale, ayant considéré les AOD comme un seul et même groupe sans les distinguer ne seront pas présentées (AOD versus HBPM et apixaban versus AOD), les AOD ne représentant pas une classe homogène.

Effectifs analysés

Cohorte PTH

Après appariement sur le score de propension, l'âge et le sexe, les effectifs analysés pour les comparaisons apixaban versus HBPM ont été de 3 380 patients par cohorte de traitement (100% des patients de la cohorte apixaban totale et 5% des patients de la cohorte HBPM totale).

Cohorte PTG

Après appariement sur le score de propension, l'âge et le sexe, les effectifs analysés pour les comparaisons apixaban versus HBPM ont été de 1 752 patients par cohorte de traitement (99,6% des patients de la cohorte apixaban totale et 5% des patients de la cohorte HBPM totale).

Cohorte « autres chirurgies »

Parmi les 665 688 patients retenus dans l'analyse, le 1^{er} antithrombotique délivré dans la semaine suivant la sortie d'hospitalisation a été principalement une HBPM (65,8%). Un AOD a été délivré à 0,7% des patients (apixaban 0,03%). Aucun antithrombotique n'a été délivré la semaine suivant la sortie d'hôpital pour 30% des patients.

Caractéristiques des patients analysés (cohortes appariées)

Dans la cohorte PTH, les patients étaient âgés en moyenne de 65 ans, dont 36% âgés d'au moins 75 ans. Environ 30% avaient une ALD. Dans la cohorte PTG, les patients étaient âgés en moyenne de 67 ans, dont 22% âgés d'au moins 75 ans. Environ 35% avaient une ALD.

Ces caractéristiques étaient globalement comparables entre les bras de traitement.

Critère principal d'efficacité

Pour les comparaisons de l'apixaban aux HBPM, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes sur le risque d'ETEV, le risque hémorragique (dont les hémorragies majeures) ou le risque de décès, aussi bien pour la PTH que la PTG.

A noter que ces résultats n'ont pas été présentés par le laboratoire, considérant que leur puissance était insuffisante pour mettre en évidence une différence entre les groupes compte tenu des faibles effectifs dans les groupes apixaban et des faibles taux d'événements.

Les résultats dans la cohorte « autres chirurgies » n'ont pas été présentés.

Commentaires sur cette étude :

- L'exposition aux antithrombotiques a été évaluée à partir des données de remboursement des médicaments délivrés en ville après la sortie d'hôpital. Cette information n'étant pas disponible pour les patients transférés dans des centres de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) ou dans un autre service hospitalier, ces patients ont été exclus. Ils représentaient un pourcentage important des PTH et des PTG, respectivement 39,4 % et 46,6 % dans cette étude. Ces résultats ne sont donc pas extrapolables aux patients pris en charge en SSR à la sortie d'hôpital, ni à d'autres modes de prise en charge. L'analyse descriptive des patients pris en charge en SSR montre que ces patients étaient en moyenne plus âgés que les patients des cohortes incluses dans l'étude (70% de patients > 75 ans versus 33%), présentaient davantage de facteurs de risque d'ETEV et d'hémorragie tels qu'une fibrillation auriculaire ou un traitement antithrombotique récent avant l'intervention. Dans cette population le risque absolu d'hémorragies et de décès dans les 3 mois a été un peu plus élevé que dans les cohortes incluses, en particulier en cas de PTH. La population évaluée n'est donc pas transposable aux patients les plus âgés et les plus à risque.
- Les événements thrombotiques ou hémorragiques survenus au cours de l'hospitalisation initiale, période où le risque hémorragique est particulièrement élevé, de même que les éventuels changements de traitement antithrombotique liés potentiellement à ces événements n'ont pas été pris en compte dans les analyses.

07.1 Risque de syndrome coronarien aigu

Rappel des conclusions des avis précédents

Pour rappel, le sur-risque de SCA sous dabigatran par rapport à la warfarine a été identifié dans l'étude RE-LY. Les données relatives à ce risque ont été détaillées dans l'avis de la Commission du 29 février 2012⁴⁵ :

- « le taux d'IDM symptomatique a été statistiquement plus élevé sous dabigatran 150 mg x2/j que sous warfarine (HR = 1,38 ; IC95% [1,00 ; 1,91], p=0,0491)].
- Le taux annuel d'IDM (symptomatique et silencieux) a été numériquement plus important dans les deux groupes dabigatran que dans le groupe warfarine, mais cette différence n'est pas statistiquement significative avec :
 - o dabigatran 110 mg x2/j : 0,82% vs 0,64% ; HR = 1,29 ; IC95% [0,96 ; 1,75] ; p = 0,0929.
 - o dabigatran 150 mg x2/j : 0,81% vs 0,64% ; HR = 1,27 ; IC95% [0,94 ; 1,75] ; p = 0,1240.

Ce résultat est apparu dès 3 mois de traitement et jusqu'à 23 mois de suivi. Aucun effet dose n'a été mis en évidence et aucun sous-groupe plus à risque n'a été identifié. »

Lors de la réévaluation des AOD de 2014, la Commission a conclu que seul le dabigatran expose les patients à une majoration du risque de syndrome coronaire aigu par rapport à la warfarine. La Commission avait notamment pris en compte les données issues de l'étude RE-LY et de différentes méta-analyses (Mak et al. 2012⁴⁶, Uchino et al 2012⁴⁷, de Artang et al. 2013⁴⁸ et Clemens et al. 2013⁴⁹). Ces méta-analyses ont montré un surcroît statistiquement significatif du risque de syndrome coronaire aigu. A noter que dans la méta-analyse de Clemens et al.⁴⁹ le sur-risque *versus* warfarine n'a pas été statistiquement significatif pour le dosage à 110 mg x2/jour (OR=1,30, IC95% [0,96 ; 1,76]). Sur la base des données alors disponibles, le dabigatran augmenterait le risque de SCA lorsqu'il est utilisé pendant une durée suffisante pour que la différence de risque soit perceptible par rapport à la warfarine ou au placebo. Cette augmentation serait de l'ordre de 30% par rapport à la warfarine selon la méta-analyse de Mak et al. 2012⁴⁶.

Ces conclusions n'ont pas été modifiées lors de la réévaluation isolée de PRADAXA en 2016.

A noter que certaines de ces méta-analyses, notamment celle de Mak et al., avaient pris en compte les études RE-COVER, RE-MEDY et RE-SONATE ayant évalué le dabigatran dans le traitement des TVP / EP et la prévention des récurrences, études non évaluées par la Commission.

L'apixaban et le rivaroxaban n'ont pas été associés à une majoration du risque d'infarctus du myocarde par rapport à la warfarine dans les études les ayant évalués.

Nouvelles données cliniques

Depuis 2014, un nouvel AOD a obtenu une AMM en 2015 et a été évalué par la Commission, l'edoxaban (LIXIANA). Celui-ci n'a pas été associé à un risque augmenté d'infarctus du myocarde par rapport à la warfarine au cours de son développement clinique.

⁴⁵ Avis d'inscription PRADAXA dans l'extension d'indication « prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque ».

⁴⁶ Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open* 2012 Oct 6;2(5).

⁴⁷ Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397-402.

⁴⁸ Artang R. et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Risk of Myocardial Infarction from the Use of Oral Direct Thrombin Inhibitors. *Am J Cardiol* 2013;112:1973-9.

⁴⁹ Clemens A, Mandy Fraessdorf M and Jeffrey Friedman J. Cardiovascular outcomes during treatment with dabigatran: comprehensive analysis of individual subject data by treatment. *Vascular Health and Risk Management* 2013;9 599-615. Méta-analyse réalisée par le laboratoire.

Dans l'étude française observationnelle ENGEL 2, menée sur le SNIIRAM, l'incidence à un an des SCA a été moindre chez les patients sous dabigatran que sous AVK (cf. chapitre 6.1.1.2.1 du rapport). L'étude observationnelle BROTHER n'a pas mis en évidence de différence sur le risque de SCA entre le rivaroxaban 15 mg et les AVK et un moindre risque avec le dosage à 20 mg par rapport aux AVK. Ces résultats sont d'un moindre niveau de preuve que ceux issus des études pivots ou des méta-analyses de comparaisons directes disponibles.

Dans le cadre de cette nouvelle réévaluation, d'autres études observationnelles⁵⁰ ou méta-analyses^{51,52,53,54} ayant évalué spécifiquement ce risque ont également été référencées mais ne seront pas décrites (analyses combinant plusieurs AOD ou plusieurs indications sans les distinguer, méta-analyse d'études observationnelles de moindre niveau de preuve que celles portant sur les études randomisées). Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions tirées des études pivots et des méta-analyses précédemment analysées.

Données de pharmacovigilance

Les nouvelles données de pharmacovigilance (PSUR et suivi national) n'ont pas mis en évidence de signal sur le risque d'IDM ou de SCA. Il est à noter que s'agissant d'événements communs et attendus dans les populations concernées (en particulier dans la fibrillation atriale), il y a peu de chances pour que de tels événements puissent être reliés à l'usage d'un anticoagulant par un professionnel de santé (avis d'expert).

Données issues des RCP

Le RCP de PRADAXA mentionne aux sections 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables le fait qu'une augmentation du risque d'infarctus du myocarde par rapport à la warfarine a été observée au cours des essais pivots menés en prévention des AVC/ES liés à la FA et dans le traitement des TVP/EP (cf. ci-après).

A noter que PRADAXA a obtenu l'extension d'indication dans le traitement des TVP/EP et la prévention des récurrences au cours de la réévaluation de 2014. Le laboratoire n'a depuis pas sollicité l'inscription dans cette indication et les études pivots soutenant l'AMM n'ont pas été évaluées par la Commission (indication non remboursable)⁵⁵. Les résultats de ces études ont été ajoutés au RCP, notamment les taux d'infarctus observés (cf. RCP ci-après).

► RCP de PRADAXA : 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« [...] »

Infarctus du myocarde (prévention des AVC/ES liés à la FA)

Dans l'étude de phase III RE-LY (cf. Pharmacodynamie), le taux global d'infarctus du myocarde (IDM) a été respectivement de 0,82 %, 0,81 % et 0,64 % par an dans les groupes dabigatran étexilate 110 mg deux fois par jour, dabigatran étexilate 150 mg deux fois par jour, et warfarine ; soit une augmentation du risque relatif pour le dabigatran de 29 % et de 27 % par rapport à la warfarine.

Indépendamment du traitement, le risque absolu le plus élevé d'IDM a été observé dans les sous-groupes suivants, avec un risque relatif similaire : patients avec antécédent d'IDM, patients âgés de 65 ans et plus avec soit un diabète soit une coronaropathie, patients ayant une fraction

⁵⁰ Stolk LM, De Vries F, Ebbelaar C et al., Risk of myocardial infarction in patients with atrial fibrillation using vitamin K antagonists, aspirin or direct acting oral anticoagulants. Br J Clin Pharmacol 2017.

⁵¹ Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. Br J Clin Pharmacol 2014;78(4):707-17.

⁵² Darwiche W, Bejan-Angoulvant T, Angoulvant D et al. Risk of myocardial infarction and death in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or vitamin K antagonists : Meta-analysis of observational analyses. Thrombosis and Haemostasis. 2016 ; 134:589–598. doi: 10.1160/TH16-06-0483.

⁵³ Loffredo L, Perri L, Violi F. Myocardial infarction and atrial fibrillation: different impact of anti-IIa vs anti-Xa new oral anticoagulants: a meta-analysis of the interventional trials. Int J Cardiol 2015;178: 8–9.

⁵⁴ Tornyos A, Kehl D, D'Ascenzo F, Komocsi A. Risk of myocardial infarction in patients with long-term non-vitamin K antagonist oral anticoagulant treatment. Prog Cardiovasc Dis 2016; 58:483–94.

⁵⁵ La Commission devra se prononcer sur le SMR et l'ASMR lors du prochain renouvellement d'inscription de PRADAXA.

d'éjection ventriculaire gauche < à 40 %, et patients présentant une insuffisance rénale modérée. De plus, un risque plus élevé d'IDM a été observé chez les patients prenant de façon concomitante de l'AAS (aspirine) et du clopidogrel ou du clopidogrel seul.

Infarctus du myocarde (TVP/EP)

Dans les trois études contrôlées avec comparateur actif, un taux supérieur d'IDM a été rapporté chez les patients ayant reçu du dabigatran etexilate par rapport à ceux ayant reçu de la warfarine : 0,4 % vs 0,2 % au cours des études à court terme RE-COVER et RE-COVER II ; 0,8 % vs 0,1 % au cours de l'étude à long terme RE-MEDY. L'augmentation a été statistiquement significative dans cette étude (p = 0,022).

Dans l'étude RE-SONATE, comparant le dabigatran etexilate au placebo, le taux d'IDM a été de 0,1 % chez les patients ayant reçu du dabigatran etexilate et de 0,2 % chez les patients ayant reçu le placebo. »

► RCP de PRADAXA : 4.8 Effets indésirables

[...]

« Infarctus du myocarde

Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs facteurs de risque (prévention des AVC/ES liés à la FA)

Dans l'étude RE-LY, il a été observé une augmentation du taux annuel d'infarctus du myocarde dans les groupes dabigatran par rapport à la warfarine. Le taux était de 0,64 % dans le groupe warfarine, 0,82 % dans le groupe dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour et 0,81 % dans le groupe dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.1).

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte (TVP/EP)

Dans les trois études contrôlées avec comparateur actif, un taux supérieur d'IDM a été rapporté chez les patients ayant reçu du dabigatran etexilate par rapport à ceux ayant reçu de la warfarine : 0,4 % vs 0,2 % au cours des études à court terme RE-COVER et RE-COVER II ; 0,8 % vs 0,1 % au cours de l'étude à long terme RE-MEDY. L'augmentation a été statistiquement significative dans cette étude (p = 0,022).

Dans l'étude RE-SONATE, qui a comparé le dabigatran etexilate à un placebo, le taux d'IDM a été de 0,1 % chez les patients ayant reçu du dabigatran etexilate et de 0,2 % chez les patients ayant reçu le placebo (voir rubrique 4.4). » [...]

07.2 Pharmacovigilance

7.2.1 Nouvelles données pour les AVK

7.2.1.1 Enquête de pharmacovigilance : mises en garde pour la fluindione

Résultats de l'enquête ⁵⁶

Une enquête de pharmacovigilance a été réalisée par le CRPV de Lyon en 2014, avec l'objectif de caractériser la nature des effets indésirables non hémorragiques graves des spécialités à base de fluindione, d'acénocoumarol et de warfarine et d'estimer leur incidence. En raison de la bonne connaissance des réactions d'hypersensibilité graves avec la fluindione, les cas d'intérêts ont porté sur les cas graves d'atteintes rénales, cutanées, hépatiques ou de neutropénies rapportés chez les patients traités par AVK. En effet, la néphrotoxicité et l'hépatotoxicité de la classe des phénylindane-diones sont connues depuis longtemps et avaient conduit au retrait du marché de la

⁵⁶ ANSM. Compte rendu - Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance du 20 mai 2014. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0ac9c7fee10bcdf8e1c8f3ad8f595ccb.pdf

phénindione en 2004 (PINDIONE), dérivé de la même classe et chimiquement très proche de la fluindione.

Résultats

Au total, 243 cas ont été analysés : 6 avec l'acénocoumarol, 213 avec la fluindione et 24 avec la warfarine. L'âge moyen était de $72,7 \pm 14,3$ ans. Les principales indications étaient la fibrillation atriale (45%) et les embolies pulmonaires/thrombose veineuse profonde (32%).

Les atteintes les plus fréquemment rapportées ont été dermatologiques (37%) et rénales (33%). La warfarine a présenté une incidence plus élevée d'effets indésirables dermatologiques (58% *versus* 33% pour la fluindione). En revanche, les atteintes rénales étaient plus fréquentes avec la fluindione (37% *versus* 12,5% avec la warfarine).

Le taux de notification estimé pour l'ensemble des EI d'intérêt a été de 1,27/10 000 patients pour l'acénocoumarol, 2,8/10 000 patients pour la fluindione et 1,9/10 000 patients pour la warfarine. Il a été observé que l'incidence variait selon la nature de l'EI, avec des différences plus marquées pour les atteintes rénales.

Sur les 30 cas de neutropénie (6 modérées et 24 sévères), 28 ont été rapportés avec la fluindione, parmi lesquels 46% ont été considérés comme « purs » (sans traitement associé ou avec traitement co-suspects ayant une imputabilité bibliographique basse).

Sur les 43 cas retenus d'atteintes hépatiques, 37 ont été signalés avec la fluindione (64% de type cholestatique ou mixte), 5 avec la warfarine (de type cytolytique), et 1 avec l'acénocoumarol. Douze des cas survenus avec la fluindione (32%) et un cas des cas avec la warfarine (20%) ont été considérés comme "purs".

Parmi les 80 cas d'atteintes rénales retenus, 77 ont été rapportés avec la fluindione et 3 avec la warfarine. Pour la fluindione, la sévérité de l'atteinte a été quasi constante (stade $\geq 3A$) avec un DFG médian de 11,5ml/min. Des facteurs de risque (IRC, hypertension artérielle, diabète, artérite, sepsis) ont été associés dans 87% des cas. Une biopsie rénale avec un aspect de néphropathie tubulo-interstitielle immuno-allergique a été observée dans 35 des cas avec la fluindione. Il a été retrouvé 59 cas « purs » avec la fluindione (77%) et 2 avec la warfarine (67%).

Sur les 89 cas d'atteintes cutanées signalés, 70 l'ont été avec la fluindione, 14 avec la warfarine et 5 avec l'acénocoumarol. Près de la moitié de ces cas ont été des DRESS : 36 rapportés avec la fluindione, 3 avec la warfarine et 3 avec l'acénocoumarol. Vingt-neuf cas avec la fluindione (81%) et 2 cas avec la warfarine (67%) ont été considérés comme « purs ».

La warfarine a été plus souvent impliquée dans les complications de type vascularites (9 cas contre 17 cas avec la fluindione).

Une analyse cumulée de l'ensemble des cas avec insuffisance rénale a été réalisé pour la fluindione (soit 103 cas dont 37 étaient évaluables pour l'évolution de la fonction rénale à plus de 6 semaines après l'arrêt de la fluindione). Les résultats ont mis en évidence une perte moyenne de clairance de 22,43 ml/min à plus de 6 semaines de l'événement aigu avec, pour les 31 patients pour lesquels le stade de la fonction rénale est connu avant et plus de 6 semaines après le traitement par fluindione, un retour au stade initial chez seulement 9/31 (29%) et la persistance d'un grade ≥ 4 chez 11/31 (35,5%).

Tableau 14. Estimation de l'incidence des événements indésirables chez les patients traités par AVK

	Acénocoumarol	Fluindione	Warfarine
Nombre de patients incidents	47 468	769 809	125 756
Tous les EI	1,26 (0,5-2,7)	2,77 (2,4-3,2)	1,9 (1,2-2,8)
Néphropathies « isolées »	0 (0-0,6)	1 (0,8-1,3)	0,24 (0,05-0,7)
DRESS syndrome	0,63 (0,1-1,8)	0,47 (0,3-0,7)	0,24 (0,05-0,7)
Neutropénies	0 (0-0,6)	0,36 (0,2-0,5)	0,16 (0,02-0,6)

Pour la fluindione, l'incidence des néphropathies seules ou associées à un autre effet indésirable a été estimée à 1,34 cas/10 000 patients sur toute la France, et de 2,8 cas/10 000 patients dans la région Ouest. Pour la warfarine, elle a été respectivement de 0,33 cas/10 000 patients et de 1,03 cas/10 000 patients. Une étude prospective ayant été conduite dans 11 centres de néphrologie regroupés au sein de la Société de Néphrologie de l'Ouest (SNO) afin d'évaluer l'incidence des néphropathies d'origine médicamenteuse isolées ou associées à d'autres EI, ceci explique que la zone Ouest ait collecté le plus grand nombre de cas.

Ainsi, en considérant l'hypothèse que le taux notifié dans la région Ouest est proche du taux réel sur toute la France, l'incidence des néphropathies serait de 2,8 cas/10 000 patients avec la fluindione, contre 1,07 cas/10 000 patients pour la warfarine (OR =2,65 [1,5-4,64]).

Conclusions du rapporteur :

- « les atteintes hépatiques sont presque toujours bénignes, même si deux cas de cholestase prolongée ont été rapportés avec la fluindione.
- les neutropénies profondes ne sont pas négligeables en raison de leurs sévérités.
- les atteintes dermatologiques sont surtout marquées par des DRESS avec la fluindione, souvent associés à une insuffisance rénale aiguë ou à une insuffisance rénale chronique aggravée (61% des cas), des vascularites (plutôt avec la warfarine) et des pustuloses exanthématisques aiguës généralisées (7 sur 6 avec la fluindione).
- les atteintes rénales, isolées ou dans un autre contexte d'hypersensibilité, posent un problème majeur avec la fluindione en raison du retard fréquent de diagnostic avec un arrêt parfois très tardif du traitement après le diagnostic, de la sévérité des insuffisances rénales (\geq grade 4 dans 93% des cas), d'une réintroduction positive dans 10% des cas, et de l'absence de récupération de la fonction rénale chez 73,7% des patients évaluables à distance de l'épisode aigu.
- la très nette prépondérance des prescriptions de fluindione en France parmi l'ensemble des AVK (environ 80%) paraît donc particulièrement discutable en raison du profil particulier d'événements indésirables de ce médicament qui n'apporte pas d'avantage démontré par rapport à la warfarine. »

Principaux points de discussions et conclusions du CTPV :

- La question de la pertinence de l'extrapolation de l'incidence observée dans la région ouest à l'ensemble de la France a été soulevée, en raison de la possibilité de l'influence de certains facteurs environnementaux dans cette région (sans plus de précision sur ces facteurs).
- Concernant la dégradation de la fonction rénale, les membres du Comité Technique se sont interrogés sur la présence de groupes de patients plus fragiles (âge, facteurs de risque d'altération de la fonction rénale telle que l'hypertension, le diabète, etc.). Il n'existe cependant pas d'argument suggérant que les patients sous fluindione aient des facteurs de risque différents de ceux mis sous coumariniques.
- La plupart des intervalles de confiance se recoupent car l'incidence est faible et le nombre de cas n'est pas très important, ce qui rend l'interprétation des résultats difficile. Il a donc été proposé de recalculer les incidences en se concentrant sur les atteintes rénales et cutanées, qui sont les plus préoccupantes avec la fluindione. De plus, il paraît plus juste de parler de taux de notification et non pas d'incidence.
- La fluindione n'est commercialisée qu'en France et au Luxembourg au sein de l'Union Européenne. En Allemagne la prescription du phenprocoumone est favorisée par rapport aux autres AVK.
- Le CTPV s'est montré défavorable à la proposition de réévaluation du rapport B/R,
- La nécessité de communiquer sur les AVK, notamment sur le fait que la fluindione n'a pas été étudiée dans des essais cliniques.
- le souhait d'informer les professionnels de santé sur les risques d'atteintes immuno-allergiques de la fluindione et d'inciter les prescripteurs à privilégier la warfarine en 1^{ère} intention en cas de nouvelle indication et en cas de nécessité de changement de traitement vers un AVK. Cette communication précisera qu'il n'y a pas lieu de modifier le traitement d'un patient bien équilibré sous fluindione, même si la posologie peut être évaluée en cours de traitement.

Les éléments d'information concernant une future communication ont par la suite été présentés et discutés par le CTPV le 17 juin 2014⁵⁷.

A noter qu'une étude observationnelle française⁵⁸ a évalué spécifiquement les cas de néphropathies immuno-allergiques rapportés dans des centres de néphrologie de l'Ouest de la France entre 2012 et 2013. La quasi-totalité des cas était en lien avec l'utilisation de l'une des quatre classes thérapeutiques suivantes : antibiotiques, AINS, inhibiteurs de la pompe à proton et AVK. Les auteurs ont conclu que « contrairement aux dérivés coumariniques (warfarine et acénocoumarol) qui ne semblent s'associer que rarement à des réactions d'hypersensibilité, ce risque semble beaucoup plus fréquent avec les AVK comportant un noyau indanedione dont font partie la fluindione ainsi que la pindione ». L'ensemble des cas recensés a été transmis aux agences de santé dont l'ANSM et pris en compte dans l'enquête de pharmacovigilance.

Mesures mises en place par l'ANSM concernant la fluindione et le risque immuno-allergique

Un point d'information⁵⁹ ainsi qu'une lettre à destination des professionnels de santé⁶⁰ ont été publiées le 19 juin 2017 sur le site de l'ANSM.

Point d'information de l'ANSM

Dans sa communication, l'ANSM a fait état des conclusions tirées de l'enquête de pharmacovigilance :

- Cette étude a confirmé que l'utilisation de la fluindione est plus fréquemment associée à la survenue d'atteintes immuno-allergiques, rares mais souvent sévères, en particulier, des atteintes rénales, hépatiques, hématologiques ou des atteintes cutanées à type de DRESS (association variable d'une éruption cutanée, d'une fièvre et d'une hyperéosinophilie).
- Ces réactions immuno-allergiques surviennent habituellement au cours de 6 premiers mois de traitement.
- L'évolution de ces manifestations est généralement favorable après l'arrêt précoce du traitement et la mise en place d'une corticothérapie. Cependant, l'enquête montre aussi qu'une altération de la fonction rénale persiste chez certains patients (43%) notamment avec l'apparition d'une insuffisance rénale chronique ou l'aggravation d'une insuffisance rénale chronique préexistante. Ces séquelles sont généralement observées en cas de retard au diagnostic et d'arrêt tardif du traitement par la fluindione.

Afin de limiter ce risque d'atteinte immuno-allergique, les recommandations de l'ANSM aux professionnels de santé sont :

- **lors de l'initiation d'un traitement** anticoagulant oral, le choix du traitement doit prendre en compte l'ensemble des bénéfices et des risques attendus. En particulier, le risque immuno-allergique doit être pris en compte. En conséquence, l'ANSM recommande de privilégier la prescription d'un AVK de la famille des coumariniques en première intention lors d'une initiation de traitement par AVK ;
- **chez les patients ayant récemment débuté un traitement par fluindione (moins de 6 mois),**
 - la fonction rénale doit être surveillée régulièrement au cours des 6 premiers mois de traitement ainsi que tout signe pouvant évoquer un effet indésirable immuno-allergique de type cutané, hépatique ou hématologique ;

⁵⁷ ANSM. Compte rendu de séance – Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance - CT012014063. 17 juin 2014. Disponible sur :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e106dad471e6346368d7c16fd1990fa.pdf

⁵⁸ Leven C, Hudier L, Picard S et al. Médicaments à l'origine d'insuffisances rénales aiguës allergiques en France en 2013. Presse Med. 2014;43:369–376.

⁵⁹ ANSM. Prévican (fluindione) et risque immuno-allergique - Point d'Information. 19 juin 2017. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Previscan-fluindione-et-risque-immuno-allergique-Point-d-Information>

⁶⁰ ANSM. Fluindione (Prévican®) : mises en garde sur le risque d'effets indésirables immuno-allergiques - Lettre aux professionnels de santé. 19 juin 2017. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Fluindione-Previscan-R-mises-en-garde-sur-le-risque-d-effets-indesirables-immuno-allergiques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

- d'évoquer le rôle potentiel de la fluindione en cas d'altération de la fonction rénale et/ou du bilan hépatique, d'apparition d'une neutropénie brutale ou de manifestations cutanées, surtout dans les mois qui suivent l'initiation du traitement ;
- en cas de confirmation de l'atteinte immuno-allergique : arrêter rapidement et définitivement le traitement par fluindione, envisager le remplacement par un autre anticoagulant oral et envisager la mise en place d'une corticothérapie à débiter dans les meilleurs délais ;
- **chez les patients traités par fluindione au long cours (plus de 6 mois)**, bien équilibrés et avec une bonne tolérance au traitement, il n'y a pas de raison de modifier le traitement.

Cette communication s'est également adressée aux patients, en rappelant les principaux signes d'une manifestation immuno-allergique : insuffisance rénale ou une aggravation d'une insuffisance rénale préexistante (baisse importante et brutale du volume des urines, fatigue inhabituelle, ...), anomalies de la peau (un œdème local, un brusque gonflement du visage et du cou, une démangeaison, un urticaire, un eczéma, des taches rouges sur la peau, rougeur se généralisant à tout le corps avec des pustules, et souvent accompagnée de fièvre), anomalie de la formule sanguine et de certains paramètres biologiques en particulier hépatiques, gêne respiratoire, fièvre.

Lettre aux professionnels de santé

L'ensemble de ces informations ont été reprises, sous l'autorité de l'ANSM, dans une lettre en date du 30 mai 2017 des laboratoires MERCK à destination des professionnels de santé.

7.2.1.2 Données des PSUR

Fluindione (PREVISCAN)

Deux synthèses des données de pharmacovigilance couvrant la période du 01/05/2009 au 31/12/2016 ont été présentées par le laboratoire

Au cours de la période du 01/05/2009 au 31/12/2015 : l'exposition a été estimée à 5 105 294 patients-années. Deux risques importants identifiés font l'objet d'une surveillance particulière : événements indésirables hémorragiques et réactions immuno-allergiques graves.

Six signaux ont été évalués et ont fait l'objet d'actions de minimisation de risque ou de modifications du RCP :

- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS syndrome),
- Insuffisance rénale,
- Hémorragies fatales,
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée,
- Hypersensibilité à l'oxyde de fer rouge,
- Confusion entre PREVISCAN et PERMIXON.

Au cours de la période du 01/01/2016 au 31/12/2016 : l'exposition a été estimée à 646 714 patients-années. Deux nouveaux signaux ont été détectés : embolie de cristaux de cholestérol et calciphylaxie.

Nouvelles actions de minimisation du risque :

- Changement de couleur⁶¹ des comprimés en avril 2015 (passage d'un comprimé blanc à un comprimé rose) pour limiter le risque d'erreurs médicamenteuses avec d'autres médicaments à visée cardiovasculaire ayant une forme et couleur similaires.

Suite au signalement de plusieurs cas de réactions d'hypersensibilité survenues depuis le changement de couleur des comprimés, l'ANSM a demandé au laboratoire d'évaluer le risque potentiel d'hypersensibilité lié à l'utilisation de l'oxyde de fer rouge (nouveau colorant des comprimés). Cette évaluation est toujours en cours.

- Mise à disposition d'une lettre aux professionnels de santé en avril 2016⁶² pour attirer l'attention sur le risque de confusion entre PREVISCAN et PERMIXON.

⁶¹ ANSM. Point d'information - Préviscan (fluindione) : changement de couleur des comprimés pour limiter le risque d'erreurs médicamenteuses. Avril 2015. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Previscan-fluindione-changement-de-couleur-des-comprimés-pour-limiter-le-risque-d-erreurs-medicamenteuses-Point-d-Information>.

Warfarine (COUMADINE)

Les données du dernier PSUR disponible (couvrant la période du 31/05/2010 au 30/05/2012) ont estimé l'exposition à 7 285 489 patients.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été détecté. Durant cette période, le laboratoire a décidé de réaliser une évaluation spécifique sur le risque d'insuffisance rénale suite à une publication récente tirant l'hypothèse d'une néphropathie liée à un traitement par warfarine⁵⁸. Les interactions médicamenteuses continuent d'être étroitement surveillées.

A noter qu'en décembre 2015 l'ANSM a demandé au laboratoire une revue exhaustive portant sur les données de sécurité de la warfarine chez les patients atteints d'une fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Cette demande fait suite à la publication de 2 cas d'exacerbation de FPI d'issue fatale chez des patients sous warfarine et de l'arrêt prématuré d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, conduite chez des patients atteints de FPI ayant montré que l'utilisation de la warfarine était associée à une surmortalité liée à une aggravation des symptômes respiratoires chez ces patients.

L'analyse des données de pharmacovigilance et de la littérature n'a pas montré de relation forte entre l'initiation d'un traitement par warfarine et une exacerbation aiguë de FPI sous-jacente. Seules trois études (2 études prospectives et une étude rétrospective) avaient pour objectif d'évaluer l'effet de l'utilisation d'anticoagulants chez des patients atteints de FPI, en dehors des indications approuvées de la warfarine. Deux de ces études ont montré une aggravation de la fonction respiratoire chez ces patients. Sur la base de ces données et le fait que la warfarine n'est pas indiquée dans la prévention de la FPI, le RCP n'a pas été modifié.

Acénocoumarol (SINTROM / MINISINTROM)

Les données du dernier PSUR (couvrant la période du 01/08/2011 au 31/07/2014) et de deux synthèses de données de pharmacovigilance (couvrant la période du 01/08/2014 au 31/12/2016) ont été présentées par le laboratoire.

Au cours de la période du 01/08/2011 au 31/07/2014, l'exposition a été estimée à 2,93 million de patients-année. Trois nouveaux signaux ont été détectés et classés comme risques potentiels : choc hypovolémique, interaction médicamenteuse avec les baies de goji (*Lycium barbarum*) et interaction avec la clindamycine. Sur proposition du PRAC, le risque d'interaction avec la clindamycine a été clos et ajouté à la rubrique « Interactions médicamenteuses » de l'information de référence. Les deux autres continuent d'être étroitement surveillés. Les risques potentiels toujours sous surveillance étroites sont : réactions d'hypersensibilité et interaction médicamenteuse avec la digoxine, terbinafine et le fosinopril.

Au cours de la période du 01/08/2014 au 31/12/2016, deux événements ont fait l'objet d'une surveillance étroite : calciphylaxie et interaction avec la digoxine, terbinafine et fosinopril. A la demande du PRAC, le risque de calciphylaxie a fait l'objet d'une modification du RCP et continue d'être étroitement surveillé.

7.2.2 Nouvelles données pour les AOD

7.2.2.1 Suivi national de pharmacovigilance des AOD

Depuis les derniers avis de la Commission, de nouveaux bilans des suivis nationaux de pharmacovigilance portant sur l'ensemble des AOD ont été présentés au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) de l'ANSM. Pour chacune des spécialités, seules seront présentées les nouvelles données non prises en compte par la Commission dans un avis précédent.

⁶² ANSM. Lettre aux professionnels de santé - Previscan® (fluindione) et Permixon® (Serenoa repens) : confusion pouvant être à l'origine de manifestations hémorragiques parfois graves. Avril 2016 Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Previscan-R-fluindione-et-Permixon-R-Serenoa-repens-confusion-pouvant-etre-a-l-origine-de-manifestations-hemorragiques-parfois-graves-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.

Dabigatran (PRADAXA)

Pour rappel (cf. avis de la Commission du 14 décembre 2016), l'ANSM a décidé en 2015 à l'issue du 6^{ème} bilan de modifier le périmètre du suivi national de pharmacovigilance de PRADAXA, afin qu'il ne porte désormais que sur les cas d'événements indésirables graves ou inattendus, non hémorragiques et non thromboemboliques.

Le 7^{ème} bilan couvrant la période entre le 1^{er} mars 2015 et le 29 février 2016 a été présenté en CTPV⁶³ le 14 juin 2016. Les effets rapportés étaient principalement digestifs (22%), de type « troubles généraux » (14%), hépatiques (10%), cutanés (10%) ou hématologiques (10%, hors hémorragies).

Après sept ans de suivi, les experts rapporteurs ont proposé d'interrompre le suivi national de pharmacovigilance et d'ouvrir des enquêtes ponctuelles par rapport à des problématiques qui seraient soulevées par le PRAC ou à l'occasion de cas marquants. Ils ont également proposé de réaliser une veille de la littérature et de donner un avis sur les PBRE et mises à jour des PGR.

Lors de cette séance, l'ANSM a informé le CTPV de la mise en place en mars 2016 d'un plan d'action concernant les anticoagulants pour les années 2016 et 2017. Parmi ses axes principaux, l'ANSM s'engage à poursuivre une surveillance renforcée des anticoagulants oraux directs, notamment par la poursuite des suivis nationaux de pharmacovigilance. L'ANSM a donc souhaité poursuivre le suivi national au moins jusqu'à la fin du plan d'action.

Le 8^{ème} bilan couvrant la période entre le 1^{er} mars 2016 et le 28 février 2017 a été présenté en CTPV⁶⁴ le 6 juin 2017. Le rapporteur a réitéré ses conclusions du bilan précédent. Après 8 ans de surveillance, le CTPV a approuvé l'arrêt du suivi national de PRADAXA.

Ces données n'ont pas mis en évidence de signal de sur-risque SCA sous dabigatran par rapport aux AVK.

Rivaroxaban (XARELTO)

Comme pour PRADAXA, le 7^{ème} bilan du suivi national de XARELTO a porté sur tous les cas d'effets indésirables graves et inattendus non hémorragiques et non thromboemboliques notifiés spontanément. Les effets rapportés étaient principalement cutanéomuqueux (17%), neuropsychiatriques (14%), de type « troubles généraux » (12%), hématologiques (10%, hors hémorragies) ou digestifs (9%).

Les propositions du rapporteur de suivi spécifique des douleurs musculo-squelettiques et des pancréatites avec une éventuelle mise à jour du RCP de XARELTO ont été approuvées par le Comité Technique. Comme pour PRADAXA, après 7 ans de suivi, il a été proposé d'interrompre le suivi national de pharmacovigilance mais son maintien a été décidé en raison du plan d'action de l'ANSM en cours.

A l'issue du 8^{ème} bilan, le Comité Technique a conclu que celui-ci ne faisait pas apparaître d'effets indésirables réellement nouveaux mais s'enrichissait de cas d'effets indésirables non listés dans le RCP actuel qui mériteraient de l'être. A cet effet, les syndromes de DRESS et les douleurs musculo-squelettiques feront l'objet de revues cumulatives de sécurité dans le prochain PSUR, suite à la demande faite au PRAC par l'ANSM.

En ce qui concerne les vascularites, les effets pris isolément ne donnent pas lieu à une disproportionnalité significative lors de la détection automatisée des signaux. Il serait intéressant de refaire la détection en regroupant les termes : vascularite cutanée, vascularite leucocytoclasique et purpura vasculaire. L'ANSM commentera ce point au prochain PSUR de XARELTO. Le Comité a approuvé l'arrêt du suivi national pour XARELTO.

⁶³ ANSM. Compte-Rendu de séance- Réunion du Comité Technique de Pharmacovigilance du 14 juin 2016. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f39cbcb91bb7ad3c79781ca8660ac932.pdf.

⁶⁴ ANSM. Compte-Rendu de séance- Réunion du Comité Technique de Pharmacovigilance du 6 juin 2017. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6096a22a593066139e91e2cde42e0498.pdf.

Apixaban (ELIQUIS)

Quatre bilans ont été publiés par l'ANSM depuis la précédente évaluation de l'apixaban par la Commission.

Le 2^{ème} bilan⁶⁵ portant sur tous les cas d'effets indésirables graves et non graves notifiés entre le 1^{er} août 2012 et le 31 août 2014 n'a mis en évidence aucun signal particulier. Peu de mésusage a été mis en évidence, avec des indications majoritairement conformes à l'AMM. Le rapporteur a suggéré une surveillance attentive des effets cutanés, hépatiques et rénaux.

Selon le rapporteur, le 4^{ème} bilan⁶⁶ portant sur les cas indésirables graves entre le 1^{er} septembre 2014 et le 28 février 2015 a montré une baisse du taux de notification. Les effets hémorragiques étaient les plus importants, notamment au niveau du SNC (35 %) et au niveau digestif (22 %). Peu de mésusage a été mis en évidence. Aucun nouveau signal n'a été observé dans ce suivi des cas graves.

Le 5^{ème} bilan⁶⁷, portant sur tous les cas d'effets indésirables graves et non graves d'intérêt (effets hépatiques, rénaux, hématologiques et cutanés) sur la période du 1^{er} mars 2015 au 29 février 2016, a également montré que les effets hémorragiques étaient les effets indésirables les plus fréquents (41% d'hémorragies du SNC et 24% d'hémorragies digestives). Les atteintes hépatiques (risque important potentiel dans PGR) restent à suivre. Il a été identifié 4 types d'effets graves inattendus nécessitant une surveillance attentive : les vascularites, les pneumopathies interstitielles/ fibroses pulmonaires, les atteintes hématologiques (agranulocytoses, neutropénies) et les atteintes rénales. Le taux de notification était en augmentation dans la fibrillation auriculaire, avec une augmentation importante des ventes.

Le rapporteur a proposé de poursuivre le suivi des effets graves et d'intérêts (effets hépatiques, cutanés, pulmonaires, rénaux et hématologiques). Les vascularites, pneumopathies interstitielles et agranulocytoses) seront analysées dans le cadre du prochain PBREER annuel.

Le 6^{ème} bilan⁶⁸ a porté sur tous les cas d'effets indésirables d'intérêt notifiés entre le 1^{er} mars 2016 et le 28 février 2017. Les conclusions du rapporteur ont été similaires à celles précédentes, avec une prédominance des événements hémorragiques (40% d'hémorragies du SNC et 24% d'hémorragies digestives). Il a été identifié 5 types d'effets graves inattendus nécessitant une surveillance attentive : les vascularites, les pneumopathies interstitielles / fibroses pulmonaires, les atteintes hématologiques (agranulocytoses, neutropénies) et les atteintes rénales. Deux autres types d'effets inattendus ont été identifiés dans ce suivi : les pancréatites et les alopecies. Les atteintes hépatiques (risque important potentiel dans PGR) restent à suivre.

Le Comité Technique a conclu que l'ajout des vascularites et des alopecies dans l'information produit allait être demandé au PRAC à l'occasion du prochain PSUR. A noter qu'une revue cumulative des cas d'alopecie avait déjà été réalisée lors du dernier rapport de PSUR, le PRAC avait conclu à un niveau de preuve insuffisant pour modifier le RCP. Le suivi national annuel est poursuivi et restreint aux effets graves et/ou d'intérêts (hépatiques, cutanés, pulmonaires, rénaux et hématologiques) hors cas hémorragiques et thromboemboliques.

7.2.2.2 Données des PSUR

Dabigatran (PRADAXA)

Les données des deux derniers PBREER, couvrant la période du 19/09/2015 au 18/09/2016, ont été présentées par le laboratoire.

Au cours de la période du 19/09/2015 au 18/03/2016, l'exposition a été estimée à 747 949 patients-années. Les signaux « atteintes rénales aiguës » (détecté lors du précédent PSUR) et « hémorragie alvéolaire pulmonaire » (demande du PRAC) ont été clos, sans modifications du

⁶⁵ ANSM. Compte-rendu de la réunion du Comité technique de Pharmacovigilance. Séance du 09 décembre 2014.

⁶⁶ ANSM. Compte-rendu de la réunion du Comité technique de Pharmacovigilance. Séance du 16 juin 2015.

⁶⁷ ANSM. Compte-rendu de la réunion du Comité technique de Pharmacovigilance. Séance du 14 juin 2016.

⁶⁸ ANSM. Compte-rendu de la réunion du Comité technique de Pharmacovigilance. Séance du 6 juin 2017.

RCP. Au cours de la période du 19/03/2016 au 18/09/2016, l'exposition a été estimée à 809 821 patients-années. Les événements « colite ischémique » seront étroitement surveillés en parallèle de l'évaluation continue des troubles gastro-intestinaux (risques importants identifiés).

S'agissant des événements hémorragiques rapportés, les localisations les plus fréquentes étaient gastro-intestinales (41,4% des événements), uro-génitales (10,2%), intracrâniennes (8,7%) et cutanées (7,1%).

Certains événements indésirables ont fait l'objet d'une évaluation particulière à la demande des Autorités de santé internationales, notamment les atteintes pulmonaires interstitielles, les réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et réactions cutanées de moindre sévérité) et la perte de cheveux. Ces analyses n'ont pas conduit à modifier le RCP.

Rivaroxaban (XARELTO)

Les données de pharmacovigilance internationales couvrant la période du 16 mars 2015 au 15 septembre 2015 ont été présentées. L'exposition au rivaroxaban a été estimée à 1 794 729 patients-années.

Le signal « chirurgie de pontage gastrique » détecté durant le précédent PSUR a été réfuté et clos. D'autres signaux, anciennement détectés, ont fait l'objet d'une surveillance particulière à la demande des Autorités de santé. Il s'agit notamment des insuffisances rénales, des hémorragies pulmonaires alvéolaires et des vascularites. Cette surveillance n'a pas été à l'origine de modification du RCP.

D'autres événements ont également fait l'objet d'une surveillance particulière, à savoir les décès, l'absence d'effet thérapeutique, les anaphylaxies, les thrombocytopenies, les aplasies médullaires et/ou anémies aplasiques, les effets indésirables hépatiques, les atteintes cutanées sévères, les surdosages et les erreurs médicamenteuses. Suite à l'analyse des données, le PRAC a recommandé d'inclure le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique en tant que effets indésirables très rares dans le RCP.

Apixaban (ELIQUIS)

Les données de 4 PBRER, couvrant la période du 18/11/2013 au 17/05/2016, ont été présentées par le laboratoire. Sur la dernière année, l'exposition à une dose journalière de 10 mg été estimée à 3 095 768 patients. Deux signaux identifiés dans le précédent PBRER (douleur abdominale et diarrhée) ont été clos sans modification du RCP.

Sur l'ensemble de cette période et à la demande du PRAC :

- les erreurs médicamenteuses ont été incluses comme risques potentiels important dans le PGR pour l'ensemble des indications de l'apixaban, de même que les atteintes hépatiques pour l'indication ETEV, en complément à l'indication FANV,
- une analyse détaillée des cas d'utilisations hors-AMM de l'apixaban (en particulier le sous-dosage) sera effectuée dans le prochain PBRER,
- des modifications de RCP ont été proposées notamment l'ajout des effets indésirables prurit et thrombocytopenie.
- le risque de pneumonie interstitielle, ajouté au RCP japonais, fait l'objet d'une surveillance particulière.

Edoxaban (LIXIANA)

Les données des derniers PBRER évalués par le PRAC couvrant la période du 22/10/2015 au 21/10/2016 ont été présentées par le laboratoire. Cet AOD est commercialisé dans treize pays de l'Union Européenne mais ne l'est pas encore en France. L'exposition cumulée à l'edoxaban depuis l'obtention de son AMM en 2011 au Japon (dans l'indication de prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou, LIXIANA n'ayant pas d'AMM en Europe pour cette indication) jusqu'à la fin du deuxième trimestre 2016 a été estimé à 394 813 patients dans le cadre d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et à 134 927 patients/année dans les indications fibrillation atriale et thrombose veineuse. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence durant cette période.

L'analyse du PSUR couvrant la période du 22/04/2016 au 21/10/2016 a identifié 3 nouveaux effets indésirables : céphalées, sensations vertigineuses et douleurs abdominales.

07.3 Modifications de RCP

7.3.1 AOD

Dabigatran (PRADAXA)

Depuis le dernier avis de la Commission du 14 décembre 2016, il n'a pas été apporté de modifications au RCP.

Une procédure est actuellement en cours pour la soumission de l'étude de pharmacocinétique 1160.173 évaluant la pharmacocinétique du dabigatran 75 mg 2 fois par jour chez des patients atteints de FA avec insuffisance rénale sévère.

Rivaroxaban (XARELTO)

Depuis le dernier avis de réévaluation de 2014, les principales modifications de RCP apportées ont concerné les rubriques :

- Précaution d'emploi et mise en gardes et effets indésirables: ajout du risque de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique.
- Propriétés pharmacodynamiques : ajout des résultats des études XALIA (indication TVP et EP) et XANTUS (indication FANV).

Il est à noter qu'après examen des données cliniques chez les patients cancéreux dans les indications traitement de la TVP et de l'EP, le CHMP n'a pas souhaité l'ajout d'une précaution d'emploi de XARELTO dans cette population, à la différence des autres AOD. Cette décision a été prise considérant l'effectif des patients ayant un cancer évolutif au regard de l'effectif total des études et la diversité des patients (différentes formes et sévérités des cancers). Selon le CHMP, la décision du traitement par rivaroxaban chez le patient cancéreux est laissée à la discrétion du médecin traitant (décision CHMP du 26 mars 2015).

Apixaban (ELIQUIS)

Depuis le dernier avis de la Commission de 2015, les principales modifications de RCP apportées ont été :

- Posologie et mode d'administration : ajout de précisions sur les modalités de réduction de dose en cas d'insuffisance rénale (demande du PRAC),
- Effets indésirables : ajout de l'effet prurit,
- Surdosage : ajout d'une recommandation en cas de saignement engageant le pronostic vital non contrôlé (administration d'un concentré de complexe prothrombinique),
- Risque hémorragique : ajout de l'information qu'il n'y a pas d'expérience clinique avec l'utilisation de produits PCC à 4 facteurs pour inverser les saignements chez les individus traités par l'apixaban.

Edoxaban (LIXIANA)

Depuis le dernier avis de la Commission de 2016, les effets indésirables céphalées, sensations vertigineuses et douleurs abdominales (fréquents) ont été ajoutés au RCP de LIXIANA, ainsi que les données de tolérance issues de l'étude ENSURE-AF (patients bénéficiant d'une cardioversion).

7.3.2 AVK

Des modifications de RCP communes à l'ensemble des AVK sont en cours afin que soit mentionnés :

- le risque de calciphylaxie, suite à une recommandation du PRAC,
- les risques hémorragique et thromboembolique artériel associés à l'utilisation d'un relais héparine-AVK chez les patients débutant un traitement pour une FANV stable en ambulatoire, à la demande de l'ANSM suite aux résultats de l'étude de Bouillon et *al.*⁸⁶.

Les autres modifications, propres à chacune des spécialités, sont présentées ci-après.

Fluindione (PREVISCAN)

Depuis le dernier avis de renouvellement d'inscription de 2011, les principales modifications de RCP apportées ont concerné les rubriques :

- Mises en garde et précautions d'emploi : ajout d'une information sur la nécessité d'interrompre le traitement par fluindione lors de manifestations immuno-allergiques.
- Effets indésirables : ajout du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS syndrome), de cas d'aggravations d'insuffisance rénale préexistante, d'hémorragies fatales et de pustulose exanthématique aiguë généralisée, embolie de cristaux de cholestérol
- Interactions médicamenteuses (associations faisant l'objet de précautions d'emploi) : ajout de l'interaction avec le ritonavir et les autres antiviraux à action directe (boceprevir, daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, simeprevir, sofosbuvir, velpatasvir) sur recommandation du PRAC.

Warfarine (COUMADINE)

Aucune modification du RCP n'est intervenue depuis le dernier avis de renouvellement d'inscription de 2012. Des demandes de variation sont actuellement en cours d'évaluation par l'ANSM :

- Effets indésirables et Mises en garde et précautions d'emploi : ajout du risque d'insuffisance rénale aiguë dans le cas d'une coagulation excessive chez les patients prédisposés afin d'alerter le prescripteur de la nécessité d'un suivi étroit de l'anticoagulation chez les patients avec des antécédents de glomérulopathie,
- Mise en garde spéciale et précautions d'emploi : ajout de précisions sur les facteurs pouvant influencer la réponse à la warfarine.

Acénocoumarol (SINTROM)

Aucune modification du RCP n'est intervenue depuis le dernier avis de renouvellement d'inscription de 2015.

08 DONNEES D'UTILISATION

Seront présentées ci-après les données documentant l'utilisation des anticoagulants oraux en France en pratique courante et répondant aux demandes de la Commission.

08.1 Evolution de l'utilisation des anticoagulants oraux entre 2012 et 2016

D'après les données de remboursement du DCIR⁶⁹, toutes indications confondues, on observe une constante augmentation de la prévalence⁷⁰ des patients sous anticoagulants oral depuis 2012 à fin 2016. Néanmoins la dynamique est différente selon la classe d'anticoagulant avec :

- une prévalence d'utilisation des AVK qui continue progressivement de diminuer (environ -10% depuis fin 2014)⁷¹
- tandis que celle des AOD continue d'augmenter, plus rapidement (environ +160% depuis fin 2014 et +360% depuis fin 2012).

L'augmentation globale de la prévalence est principalement portée par la tranche d'âge \geq à 80 ans.

Au 3^{ème} trimestre 2016, le nombre de patients prévalents utilisateurs d'AVK reste supérieur à celui des utilisateurs prévalents d'AOD (928 772 *versus* 569 004).

⁶⁹ Courbes fournies par la CNAMTS.

⁷⁰ Définie par le nombre de patients ayant eu au moins un remboursement du traitement considéré dans le trimestre.

⁷¹ Entre le dernier trimestre de 2012 et le 3^{ème} trimestre de 2016.

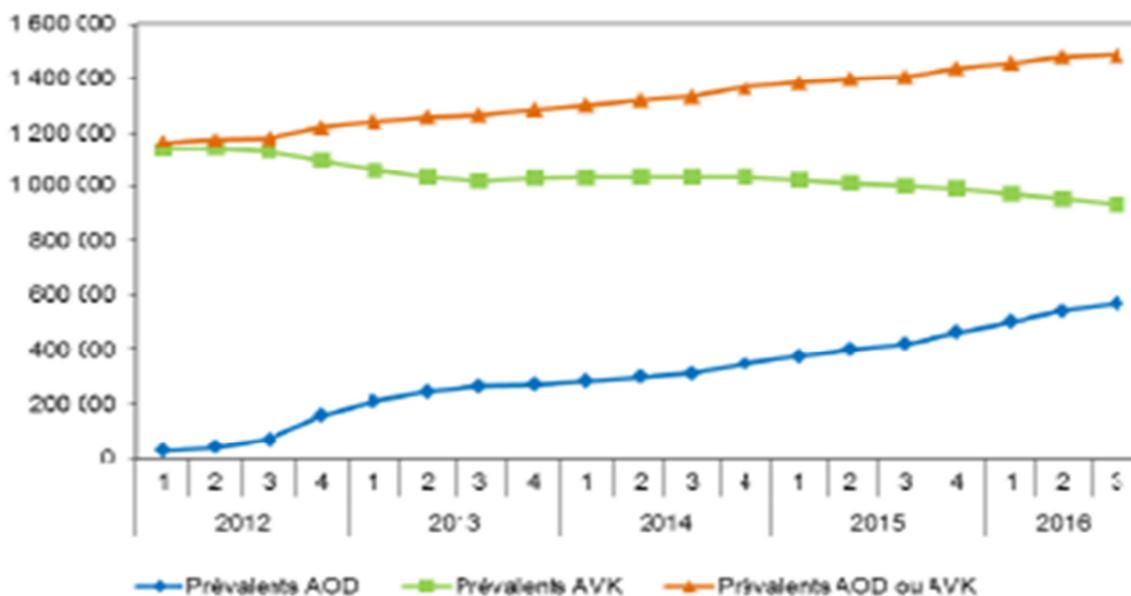


Figure 1. Prévalences trimestrielles des traitements AOD et AVK entre janvier 2012 et septembre 2016 (données inter-régimes, source DCIR)

La prévalence des patients traités par AOD au 3^{ème} trimestre 2016 était de 569 004, avec une majorité (52 %) de patients traités par rivaroxaban, 32% par apixaban et 16% par dabigatran. La prévalence des patients traités par dabigatran est en légère décroissance depuis fin 2013, tandis que l'on observe une tendance inverse pour les deux autres AOD (cf. figure 2).

S'agissant des AVK, la fluindione (PREVISCAN) reste la molécule la plus utilisée en France en 2016⁵⁹ : 82% des patients traités par AVK recevaient de la fluindione, 13% de la warfarine (COUMADINE) et 5% de l'acénocoumarol (MINISINTROM et SINTROM). D'après l'ANSM, 62% des patients sous anticoagulant oral étaient traités par la fluindione en 2014⁷².

⁷² ANSM. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Rapport avril 2014.

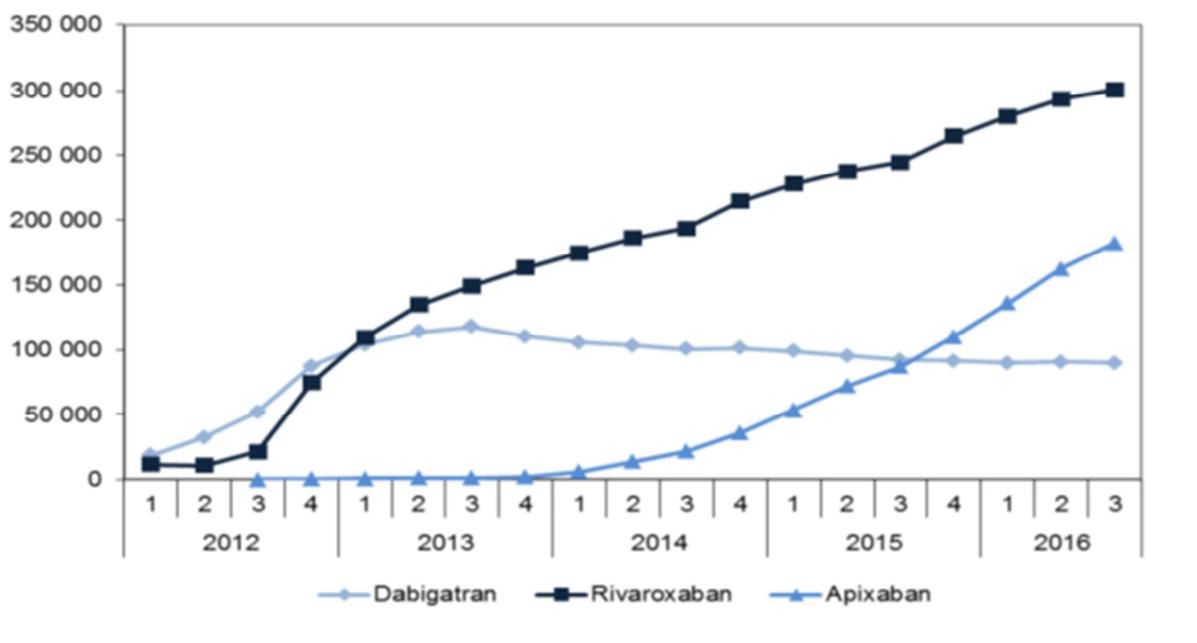
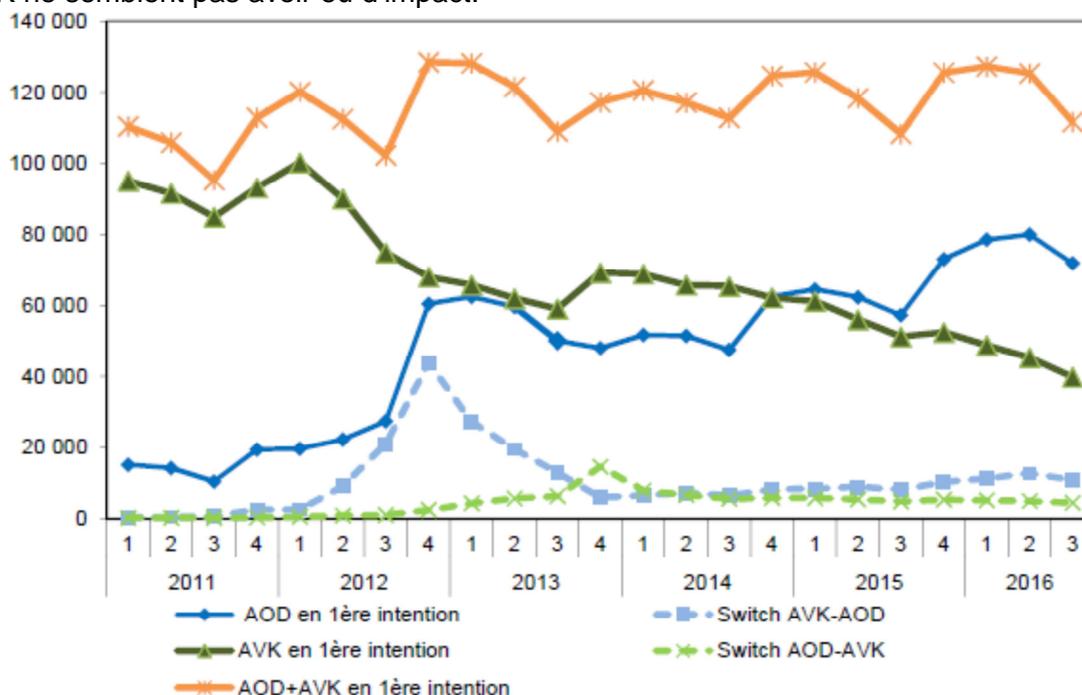


Figure 2. Prévalences trimestrielles du traitement par molécule d'AOD entre janvier 2012 et septembre 2016 par AOD (données inter-régimes, source DCIR)

Néanmoins, on constate depuis le dernier trimestre 2014 un recours aux AOD en 1^{ère} intention⁷³ plus fréquent qu'aux AVK, avec un écart de plus en plus net depuis fin 2015 (cf. figure 3). Depuis sa mise sur le marché, le rivaroxaban reste l'AOD le plus fréquemment prescrit en 1^{ère} intention (cf. figure 4), suivi de l'apixaban.

Les recommandations de la Commission⁷⁴ de prescrire ces traitements en seconde intention après les AVK ne semblent pas avoir eu d'impact.



⁷³ AOD (AVK) en 1^{ère} intention : pas de remboursement d'AVK (AOD) dans les 6 mois précédant la première délivrance retrouvée d'AOD (AVK) dans la période d'étude.

⁷⁴ Cf. les avis de réévaluation des différents AOD du 17 décembre 2014.

Figure 3. Evolution trimestrielle du nombre de patients débutant un traitement par AOD ou AVK entre janvier 2011 et septembre 2016 (données inter-régimes, source SNIIRAM)

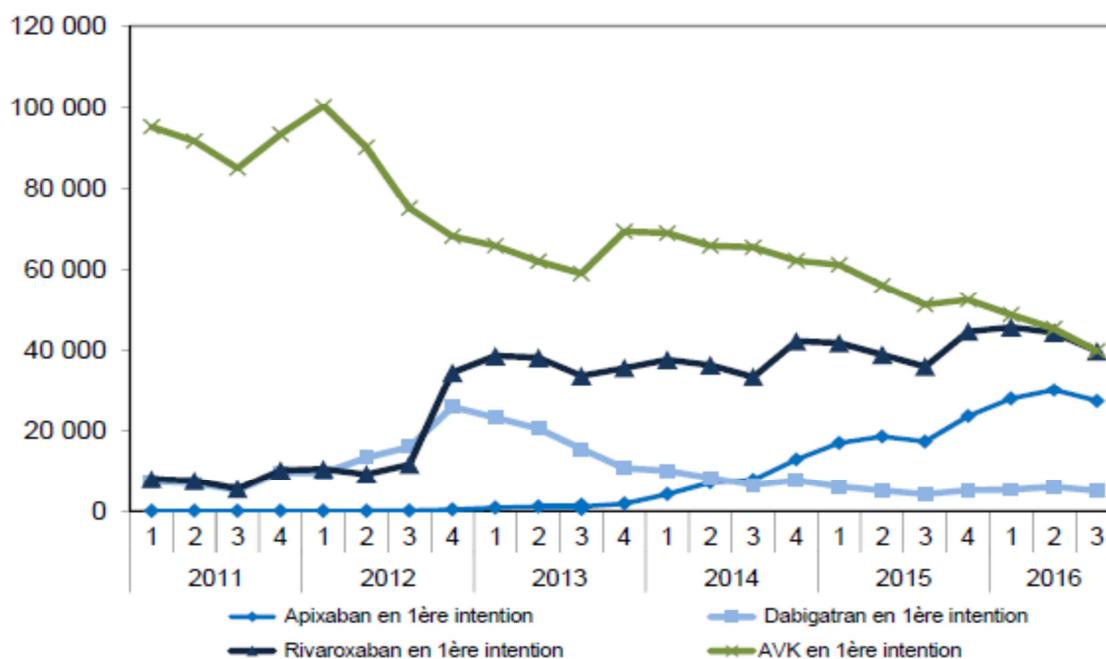


Figure 4. Evolution trimestrielle du nombre de patients débutant un traitement par AOD ou AVK en 1ère intention (par molécule d'AOD) entre janvier 2011 et septembre 2016 (données inter-régimes, source SNIIRAM)

Après un nombre important de changement de traitement AVK vers AOD⁷⁵ lors de l'autorisation de mise sur le marché du dabigatran dans la FANV en 2012, leur fréquence est depuis relativement faible et constante. Les données par molécule montrent depuis 2014 un nombre assez constant de patients passant d'un AVK vers rivaroxaban ou dabigatran, tandis que l'on observe une augmentation du nombre de patients changeant vers apixaban. Sur l'année 2016, la majorité des patients ayant changé d'un AVK vers un AOD s'est vue prescrire l'apixaban ou le rivaroxaban (fréquences similaires).

08.2 Caractéristiques des patients traités et modalités d'utilisation des anticoagulants oraux en France

8.2.1 Prévention de l'AVC et de l'ES en cas de FANV

En réponse à la demande de la CT de documenter les caractéristiques des patients traités par AOD ainsi que les modalités de leur utilisation par rapport à la prise en charge habituelle en France, les laboratoires ont déposé les études observationnelles suivantes :

- **Données déposées pour le dabigatran (PRADAXA) :**
 - o Etude rétrospective ENGEL 2 à partir du SNIIRAM,
 - o Etude rétrospective ENGEL 1 AVK à partir de l'EGB,
 - o Etude SPA à partir du PGRx,
- **Données déposées pour le rivaroxaban (XARELTO) :**
 - o Etude rétrospective XAFRAN à partir de l'EGB (objectif principal),
 - o Etude rétrospective BROTHER à partir du SNIIRAM,
 - o Etude prospective GARFIELD-AF (objectif principal).

⁷⁵ Switch AVK (AOD) vers AOD (AVK) : présence d'un remboursement d'AVK (AOD) dans les 6 mois précédant la première délivrance retrouvée d'AOD (AVK) dans la période d'étude.

- **Données déposées pour l'apixaban (ELIQUIS) :**
 - o Etude rétrospective REACT-AF 2 à partir de la base *IMS Longitudinal Patient Database* (objectif secondaire).

A noter que l'edoxaban (LIXIANA) n'est pas commercialisé.

Ne seront pas décrites :

- Les études non comparatives : étude ENGEL 1 AVK ;
- Les études qui ne permettent pas de répondre de façon pertinente à la question des modalités de prescription en pratique courante, en particulier celles ayant sélectionné les patients :
 - o Etude REACT-AF 2 France : étude de cohorte rétrospective ayant pour objectif principal l'évaluation de la persistance. Seuls 1 251 patients traités par apixaban, à une posologie conforme au RCP, ont été inclus dans l'étude, à partir d'un panel limités aux médecins généralistes ;
 - o Etude GARFIELD-AF : il s'agit d'une étude réalisée par l'Institut de Recherche en Thrombose de Londres à partir d'un « registre » international, prospectif et partiellement rétrospectif, financé par le laboratoire BAYER. Le laboratoire a présenté les données intermédiaires de la cohorte française (n = 1 387/39 670 inclus). Seuls les patients présentant au moins un facteur de risque d'AVC, et après recueil du consentement, étaient inclus.
- L'étude SPA : l'approche méthodologique de cette étude cas/témoins ne permet pas de répondre aux demandes de la Commission portant sur les conditions d'utilisation du dabigatran et les caractéristiques des patients traités en pratique courante en France. Les études exposés/non exposés sont en effet à privilégier.

Une étude de cohorte prospective française a par ailleurs été déposée par le laboratoire exploitant la fluindione (étude CACAO⁷⁶). Cette étude transversale avait pour objectif de décrire les caractéristiques cliniques d'une cohorte de 7 000 patients traités par AOD ou AVK en France et suivis par un médecin généraliste. Ces données, moins exhaustives que celles disponibles à partir du SNIIRAM, ne seront pas détaillées. Globalement, le profil des patients observé dans cette étude est concordant avec celui observé dans les autres études observationnelles françaises.

S'agissant des études BROTHER et ENGEL 2 qui documentent l'usage du dabigatran, du rivaroxaban et des AVK, toutes deux sur le SNIIRAM, seuls les résultats de l'étude BROTHER seront présentés. Ces études ont en effet étudié les mêmes patients (critères de sélection identiques). BROTHER présente néanmoins l'avantage de couvrir une période de recrutement plus large incluant 2014, donc plus à distance de la mise sur le marché des AOD (ENGEL 2 s'est limitée à 2013) et d'avoir distingué les différents dosages. Seules les caractéristiques des patients pour les dosages les plus faibles (hors AMM) seront issues d'ENGEL 2, car non analysées dans l'étude BROTHER. Les principales caractéristiques des patients inclus dans l'étude ENGEL 2 sont présentées au chapitre 6.1.1.2.1 du présent rapport.

A noter que la plupart des laboratoires ont analysé les données issues des panels IMS-EPPM. Celles-ci ne seront pas présentées si des données pertinentes issues du SNIIRAM sont disponibles, plus représentatives.

8.2.1.1 Etude BROTHER sur le SNIIRAM (rivaroxaban, dabigatran, AVK)

Pour rappel, cette étude a identifié 220 011 patients avec une FANV ayant débuté l'un des anticoagulants oraux suivants sur la période 2013/2014 :

- Un AVK pour 49,4% (n = 108 666),
- Le rivaroxaban (10 mg, 15 mg ou 20 mg) pour 31,7% (n = 69 736),
- Le dabigatran (75 mg, 110 mg ou 150 mg) pour 19,9% (n = 41 609).

⁷⁶ Frappé, P. & Cogneau, J. Areas of improvement in anticoagulant safety. Data from the CACAO study, a cohort in general practice. PLoS ONE.2017;12(4).

Dosage d'AOD prescrit

Le dabigatran a été principalement prescrit à la dose réduite de 110 mg, tandis que pour le rivaroxaban il s'agissait du dosage standard à 20 mg. Une faible proportion des patients s'est vue prescrire le dosage le plus faible, dabigatran 75 mg ou rivaroxaban 10 mg, qui n'ont pas l'AMM dans la fibrillation atriale.

Tableau 15. Répartition selon le dosage d'AOD prescrit à l'instauration (cohorte totale 2013/2014)

	Dabigatran n=41 609		Rivaroxaban n=69 736	
	Dosage	% de patients	Dosage	% de patients
Dosage le plus faible (hors AMM)	75 mg	2 %	10 mg	4 %
Dosage réduit	110 mg	57 %	15 mg	35 %
Dosage standard	150 mg	41 %	20 mg	61 %

Principales caractéristiques des patients (cohorte totale 2013/2014)

Globalement les patients mis sous AVK étaient plus à risque hémorragique et thrombo-embolique que les patients mis sous AOD :

Par rapport à la population sous AVK, la population débutant le rivaroxaban ou le dabigatran :

- était plus jeune, avec une proportion nettement inférieure de patients ≥ 80 ans,
- avait un score de risque artériel thrombotique CHA₂DS₂-VASc⁷⁷ et une proportion de patients présentant un score ≥ 2 plus faibles,
- avait un score de risque hémorragique HAS-BLED et une proportion de patients présentant un score ≥ 2 plus faibles,
- présentait moins de co-morbidités,
- avaient connu moins d'hospitalisations dans les années précédentes.

Les caractéristiques des patients sous rivaroxaban et dabigatran sont apparues similaires.

De plus, que ce soit pour le rivaroxaban ou le dabigatran, on peut observer un profil de patients nettement différent selon que ce soit le dosage réduit ou le dosage standard qui ait été prescrit. Il apparaît que les dosages les plus faibles étaient prescrits aux patients les plus à risques thromboembolique et hémorragique (cf. tableau ci-après) : patients nettement plus âgés, plus souvent des femmes, avec des scores de risque cliniques plus élevés et davantage de co-morbidités.

Le profil des patients recevant les dosages réduits d'AOD étaient proche de celui des patients sous AVK en termes d'âge et de score CHA₂DS₂-VASc, mais étaient moins à risque hémorragique.

⁷⁷ Scores modifiés, adaptés aux données du SNIIRAM.

Tableau 16. Principales caractéristiques des patients à la date index (population spécifique totale avant appariement)⁷⁸

	Dabigatran 75 mg*	Dabigatran n=41 609		Rivaroxaban 10 mg*	Rivaroxaban n=69 736		AVK n=108 659
		110 mg n=23 666	150 mg n=16 836		15 mg n=24 540	20 mg n=42 499	
Femmes (%)	55,2 %	50,6	30,6	53,0	52,8	35,6	48,1
Age (ans)							
Moyen	78,9	78,6	65,2	77,4	79,8	68,6	78,4
Médian	82,0	80,0	66,0	79,0	81,0	69,0	81,0
[65-79]	28,2 %	36,8 %	54,1 %	36,6 %	33,2 %	53,1 %	33,7 %
≥ 80	57,6 %	54,7 %	4,1 %	49,1 %	60,1 %	15,5 %	54,4 %
Au moins 1 ALD au cours des 3 dernières années	69,2	70,3 %	60,1 %	70,5 %	71,7 %	63,0 %	78,4 %
CHA2DS2-VASc modifié** (%)							
Moyenne	-	3,5	2,0		3,5	2,3	3,8
0	4,8	2,6	17,6	5,3	2,2	13,1	2,9
1	5,7	6,2	24,9	9,0	5,5	20,7	6,4
≥ 2	89,4	91,2	57,5	85,7	92,3	66,1	90,7
HAS-BLED modifié** (%)							
Moyenne	-	2,2	1,5	-	2,2	1,6	2,5
0	5,0	3,2	19,8	5,8	2,6	14,4	2,6
1	24,8	22,6	34,1	25,0	21,6	31,7	15,9
2	38,6	39,1	30,1	36,1	39,6	33,6	33,7
3	23,5	26,8	13,2	23,3	27,4	16,5	31,2
> 3	8,1	8,3	2,9	9,8	8,8	3,9	16,6
Facteurs de risque (%)							
Insuffisance cardiaque		22,7	13,0		22,8	12,4	35,5
Hypertension		45,1	31,8		45,2	33,6	55,7
Age ≥ 75		78,2	17,5		78,1	32,2	69,4
Diabète		21,1	20,6		21,1	20,5	27,0
Antécédent d'AVC ou AIT		10,9	8,7		10,9	8,8	14,9
Antécédent maladie vasculaire		16,5	9,1		16,5	10,9	23,0
Insuffisance rénale		4,8	1,4		6,8	2,1	18,0
Insuffisance hépatique		1,6	1,3		1,6	1,4	3,2
Médicament majorant le risque hémorragique		59,2	48,6		62,2	53,2	66,5

* Ces données sont issues de l'étude ENGEL 2, car non disponibles dans BROTHER.

** Scores modifiés adaptés aux données du SNIIRAM. Évalués à partir des caractéristiques des patients, des ALD, des antécédents d'hospitalisation et des traitements remboursés. N'ont pu être pris en compte pour le HAS-BLED : prise d'alcool, INR labile.

Les caractéristiques des patients recevant les dosages hors AMM dabigatran 75 mg ou rivaroxaban 10 mg n'ont pas été présentées dans l'étude BROTHER et sont issues de l'étude ENGEL 2.

Prescripteurs (cohorte totale 2013/2014)

Pour le rivaroxaban et le dabigatran, le primo-prescripteur était le plus fréquemment un cardiologue (32 à 39%, principalement libéral), ou un praticien hospitalier (environ 30%), moins souvent un médecin généraliste (environ 17 à 24 % des prescriptions). D'après l'étude ENGEL 2, sur 2013 les plus faibles dosages utilisés hors AMM (dabigatran 75 mg ou rivaroxaban 10 mg) étaient prescrits principalement par des généralistes (36 à 40%) et plus rarement par des cardiologues libéraux (18 à 20%).

Les cardiologues représentaient 17% des primo-prescripteurs d'AVK et les médecins généralistes 26%.

⁷⁸ Après exclusion des patients présentant un SPHd extrême.

Changements de traitement (« switch »)

Les patients sous AOD ayant switché vers un autre anticoagulant oral passaient plus fréquemment sous AVK que sous AOD. Plus de la moitié des patients sous rivaroxaban ayant changé de traitement ont switché vers un AVK, environ un quart vers un autre AOD et environ 20% vers une héparine. La moitié des patients sous dabigatran ont changé de traitement pour un AVK et 1/3 pour un AOD.

Les motifs d'arrêts ou de switch ne sont pas connus dans la base.

Tableau 17. Etude BROTHER : persistance et observance au traitement à 1 an (population spécifique totale)

	Rivaroxaban		Dabigatran		AVK n=108 641
	15 mg n=24 549	20 mg n=42 514	110 mg n=23 666	150 mg n=16 363	
Pourcentage de switch	18,6 %	16,0 %	23,9 %	20,7 %	9,4 %
Délai moyen	105 jours	99 jours	111 jours	109 jours	123 jours
Vers AVK	55,1 %	48,1 %	48,5 %	41,2 %	-
Héparine	20,7 %	21,8 %	16,3 %	16,9 %	35,0 %
Dabigatran	12,7 %	18,8 %	-	-	14,8 %
Rivaroxaban	-	-	29,0 %	34,9 %	38,9 %
Apixaban	11,4 %	11,3 %	6,2 %	6,9 %	11,2 %

A noter que l'ensemble des observations faites dans cette étude sont superposables à l'étude ENGEL 2.

Traitements concomitants

Les traitements délivrés concomitamment à l'anticoagulant oral n'ont pas été détaillés dans les rapports d'étude, aussi bien pour ENGEL 2 et BROTHER. En particulier le pourcentage de patients co-traités par antiagrégants plaquettaires, AINS, ou amiodarone, n'ont pas été présentés.

8.2.1.2 Etude XAFRAN sur l'EGB (rivaroxaban et dabigatran)

Cette étude observationnelle rétrospective a été mise en place par le laboratoire Bayer Healthcare SAS en réponse à certaines demandes de la Commission. Elle a été réalisée par la CRO CEMKA à partir de la base de données EGB (échantillon général des bénéficiaires au 100^{ème} de la population générale) de l'Assurance Maladie, couplée au PMSI.

Son objectif principal était de décrire les caractéristiques et les conditions d'utilisation de XARELTO, ainsi que les cas d'usage non conformes (cf. chapitre mésusage), chez des patients avec une FANV ayant eu une première délivrance de XARELTO sur la période d'août 2012 à décembre 2014. Les patients étaient suivis sur une période maximale de 12 mois.

A la différence des études ENGEL 2 et BROTHER réalisées à partir du SNIIRAM, cette étude a inclus les patients ayant débuté un traitement par XARELTO ou PRADAXA dans le cadre d'une FA, qu'ils aient ou non été traités par un autre anticoagulant auparavant. Elle apporte peu d'informations pertinentes par rapport aux données de BROTHER/ENGEL 2, s'agissant d'un échantillon de patients et ne fournissant pas de comparaison des patients traités en 1^{ère} ou 2^{nde} intention (si autre traitement dans les 6 derniers mois). On pourra simplement noter que sur la période de l'étude il s'agissait d'un traitement de 1^{ère} intention pour 60,8% des patients de la cohorte XARELTO et de 2^{nde} intention pour 39,2% (33,9% avaient déjà reçu un AVK, 6,8% PRADAXA et 1 patient ELIQUIS). Ces pourcentages ont été très similaires pour la cohorte PRADAXA.

8.2.2 Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de leur récurrence

Il n'a pas été présenté de données pertinentes issues d'études observationnelles permettant de décrire les modalités d'utilisation des AOD en France dans cette indication.

L'étude de cohorte prospective XALIA apporte quelques informations concernant les caractéristiques des patients pour une TVP ou une EP. Néanmoins son intérêt est limité en raison du faible nombre de patients inclus dans la sous-cohorte française et du fait qu'elle imposait aux investigateurs de prescrire le rivaroxaban conformément au RCP.

Au total 56 centres en France ont inclus 1 179 patients (dont 24 centres d'angiologie, 21 centres de médecine interne et 10 centres de cardiologie). Un total de 1 097 a été pris en compte dans la population d'analyse de la tolérance.

On notera que les patients de la cohorte XARELTO (n=566) étaient plus jeunes que ceux de la cohorte « traitement standard » (âge moyen 57 ans *versus* 67 ans). L'IMC était de 26,6 dans la cohorte XARELTO *versus* 27,3. L'ETEV était secondaire⁷⁹ chez 30% des patients du groupe rivaroxaban et 49% des patients du groupe traitement standard. Les patients présentant au moins une co-morbidité ou un facteur de risque d'ETEV étaient moins nombreux dans la cohorte XARELTO (86,3% *versus* 71,9% pour le traitement standard), en particulier ceux ayant un cancer actif (5% *versus* 27%), une affection rénale (8% *versus* 13%), une affection cardiovasculaire (22% *versus* 34%) ou un antécédent d'AVC ou de saignement majeur.

Le choix du traitement était laissé à la discrétion de l'investigateur. Les principales raisons de ce choix ont été évaluées. En France, la principale raison de recours à un traitement par rivaroxaban était l'âge du patient (58%) ou ses conditions de vie (36%) et pour le traitement standard, les comorbidités (59%) ou l'âge du patient (37%).

La durée moyenne du traitement de l'étude a été de 212 jours dans le groupe rivaroxaban et 223 jours dans le groupe traitement standard, avec 50% des patients de chaque groupe traités pour une durée > 180 jours.

8.2.3 Prévention des ETEV en chirurgie orthopédique

Deux nouvelles études menées sur le SNIIRAM/PMSI ont été présentées :

- Pour le rivaroxaban : **étude ERITHREA** (étude Bayer),
- Pour l'apixaban : **étude ATTOS** (étude BMS).

Pour le dabigatran, une étude de cohorte française (étude PETRA de Boehringer Ingelheim) ayant inclus des patients opérés pour PTH ou PTG ou ayant eu une intervention majeure du membre inférieur après fracture a déjà été examinée par la Commission (avis du 17 décembre 2014).

8.2.3.1 Etude ERITHREA : données pour le rivaroxaban

Pour rappel, une étude de cohorte internationale (XAMOS) ayant inclus des patients opérés pour PTH ou PTG ou ayant eu une intervention majeure du membre inférieur après fracture (dans les pays où XARELTO a l'AMM dans cette indication) avait déjà été examinée par la Commission (avis du 17 décembre 2014).

A la différence de XAMOS, cette nouvelle étude ERITHREA est rétrospective et a porté exclusivement sur la population française (SNIIRAM-PMSI). L'objectif étant d'évaluer la consommation de soins dans les 6 mois suivant l'hospitalisation, seule des informations descriptives sur les modalités d'utilisation du rivaroxaban en chirurgie orthopédique sont

⁷⁹ Patients présentant au moins 1 des facteurs de risque suivants : chirurgie récente (< 3 mois), traumatisme/fracture, post-partum ou hospitalisation, ou contraception orale, grossesse, traitement hormonal substitutif, cathéter veineux central, syndrome post-thrombotique et immobilisation.

disponibles, sans comparaison au traitement standard. En l'absence d'autres données plus pertinentes, celles-ci seront présentées.

Au total, 18 674 patients ayant été hospitalisés pour une chirurgie orthopédique et traités par XARELTO entre septembre 2011 et février 2012 ont été identifiés. Ces patients étaient âgés en moyenne de 65 ans et 53% étaient des femmes. Trente-deux patients (0,2%) étaient âgés de moins de 18 ans. La part des patients > 75 ou 80 ans n'est pas précisé. Le diagnostic principal associé était le plus souvent une coxarthrose (54%) et une gonarthrose (30%).

La majorité des patients a bénéficié d'une prothèse totale de hanche (56%), 30% ont bénéficié d'une prothèse totale de genou et 5% d'une reprise. XARELTO a été prescrit hors-AMM (autres chirurgies orthopédiques) chez 9% des patients : intervention sur les ligaments croisés sous arthroscopie (12,7%), le rachis (9,4%), le pied (9,1%), la jambe (6,2%), pour prothèses de hanche pour traumatismes récents (7,0%) ou de ménisectomie sous arthroscopie (5,7%).

Les 2/3 des interventions ont été réalisées en établissement privé, la durée moyenne du séjour a été de 7,8 jours. 31% des patients ont été hospitalisés en soins de suite et de réadaptation pendant en moyenne 20,2 jours.

Seul 1 patient a été traité avec un dosage XARELTO 15 mg. Pendant la période ayant suivi l'hospitalisation, XARELTO a été délivré pour une période moyenne de 26 jours après une pose de PTG et de 31 jours après une pose de PTH. Ces données montrent, comme dans l'étude XAMOS, un allongement de la durée de prescription après PTG par rapport aux recommandations du RCP (14 jours de traitement recommandés) et après PTH (5 semaines de traitement recommandées). Dans les « autres chirurgies », XARELTO a été délivré pour une période moyenne de 28 jours.

A noter que dans la population dite « cible », représentée par l'ensemble des patients opérés pour PTH ou PTG ou une reprise, les patients de la cohorte XARELTO étaient plus jeunes (en moyenne 66 ans *versus* 69 ans) et moins souvent pris en charge au titre d'une ALD que ceux de la cohorte HBPM/AVK (29% *versus* 38%).

8.2.3.2 Etude ATTOS : données pour l'apixaban

Cette étude rétrospective réalisée à partir du SNIIRAM fournit des informations sur les patients hospitalisés pour une chirurgie orthopédique en France entre le 1^{er} Janvier 2013 et le 30 septembre 2014, avec une délivrance de traitement antithrombotique par AOD ou HBPM à la sortie d'hôpital et avec un retour à domicile.

Pour rappel, le pourcentage de patients hospitalisés pour PTH ou PTG qui n'ont pas été inclus dans l'étude en raison d'un transfert vers une autre structure de soins après l'hospitalisation index a été important, respectivement 39,4% et 62,1%.

Traitement anticoagulant prescrit

- Cohorte PTH

Parmi les 118 724 patients retenus dans l'étude, le 1^{er} antithrombotique délivré dans la semaine suivant la sortie d'hospitalisation a été principalement une HBPM (55,6%), puis un AOD (26,6 %, avec rivaroxaban 17,9%, dabigatran 6,0% et apixaban 2,8%), ou un autre antithrombotique (3,4%) dont les AVK (2,5%) ou une association d'anticoagulants (0,9%). Aucun antithrombotique n'a été délivré la semaine suivant la sortie d'hôpital pour 14,4 % des patients.

- Cohorte PTG

Parmi les 60 901 patients retenus dans l'étude, le 1^{er} antithrombotique délivré dans la semaine suivant la sortie d'hospitalisation a été principalement une HBPM (55%). ELIQUIS a été délivré à 2,9% des patients et un autre AOD à 23,0%. Aucun antithrombotique n'a été délivré la semaine suivant la sortie d'hôpital pour 16% des patients.

Patients sous apixaban

Au total 5 344 patients ayant eu une délivrance d'apixaban en sortie d'hospitalisation pour une chirurgie orthopédique ont été identifiés. L'indication de la chirurgie était :

- PTH pour 63% des patients,
- PTG pour 33%,
- Autre chirurgie pour environ 4%.

Plus des 2/3 des patients ont été hospitalisés dans des structures privés, davantage pour les PTG.

Plus de 99% des patients ont reçu une dose de 2,5 mg/jour d'apixaban, conformément au RCP.

Globalement la durée de traitement était comprise entre 32 et 36 jours selon le type de chirurgie et le groupe de traitement (apixaban ou HBPM), avec une durée > 39 jours pour 15 à 20% des patients. Le traitement antithrombotique a été prescrit principalement par un médecin hospitalier, notamment un spécialiste en chirurgie orthopédique pour les HBPM (environ 50% versus 30% pour l'apixaban). L'apixaban était plus souvent prescrit par des anesthésistes que les HBPM (17% versus 6%).

Par rapport aux patients traités par HBPM, les patients recevant de l'apixaban étaient globalement plus jeunes, en particulier ceux opérés pour PTH, et présentaient davantage de co-morbidités.

Tableau 18. ATTOS : Principales caractéristiques des patients à la date index (population spécifique totale)

	PTG		PTH	
	Apixaban N= 1 759	HPBM N=33 497	Apixaban N=3 381	HPBM N=65 966
Dose, %	2,5 mg : 99,1% 5,0 mg : 0,9%	4000/4500 UI : 91 %	2,5 mg : 99,6% 5,0 mg : 0,4%	4000/4500 UI : 92 %
Age				
Moyen	67,3 ans	68,5 ans	65,3 ans	69,8 ans
≥ 75 ans	22,4 %	28,8 %	20,4 %	36,8 %
≥ 85 ans	2,1 %	3,1 %	2,1%	10,2 %
Femmes, %	54,6	53,0	48,7	52,1
Au moins une ALD, %*	34,0	41,8	29,4	42,1
Score de risque IMPROVE, moyenne				
Risque d'ETEV	2,0 (±0,8)	2,0 (±0,8)	1,9 (±0,8)	2,0 (±0,8)
Risque hémorragique	3,2 (±1,3)	3,4 (±1,3)	3,1 (±1,3)	3,3 (±1,4)
Autres facteurs de risque*, %				
Cancer actif	8,4	9,6	9,1	10,6
Fibrillation atriale	2,0	5,5	2,0	6,6
Traitement antithrombotique récent	18,7	27,4	15,6	28
Antécédents d'ETEV	0,1	0,4	0,2	0,5
ALD 19 ou CI Cr < 30 mL/min	0,1	0,1	0,2	0,4
Durée d'hospitalisation (jours)				
Moyenne (min-max)	7,6 (2,0 - 22,0)	8,0 (0,0 - 99,0)	6,9 (1,0;22,0)	7,9 (0,0;126,0)
Durée de traitement théorique**, moyenne (jours)	34,9 (±7,8)	32,6 (±9,0)	36,3 (±6,1)	33,9 (±8,5)

* sur une période de 3 ans avant la date d'inclusion.

** en prenant en compte la durée de l'hospitalisation avec comme hypothèse un début de traitement le lendemain de l'admission.

Changements de traitement (« switchs ») au cours du suivi

Cohorte PTH :

- 4,2% des patients sous apixaban ont changé d'anticoagulant, majoritairement vers une HBPM (68%) et pour 11% vers un autre AOD,
- 8,1% des patients sous HBPM ont changé d'anticoagulant, majoritairement vers un antithrombotique autre que les AOD ou les HBPM (65%). Environ 17% ont switché vers une autre HBPM et 17% vers un AOD.

Cohorte PTG :

- 5,1% des patients sous apixaban, majoritairement vers une HBPM (61%) et pour 18% vers un autre AOD,
- 9,3% des patients sous HBPM, majoritairement vers un antithrombotique autre que les AOD (62%). Environ 16% ont switché vers une autre HBPM et 20% vers un AOD.

Qu'il s'agisse de la cohorte PTG ou PTH, le délai moyen avant le changement a été similaire pour les 2 groupes (23 à 25 jours).

A noter que les caractéristiques et modalités de traitement pour le rivaroxaban et le dabigatran ne sont pas encore disponibles.

08.3 Usages non conformes des AOD

Pour rappel, une étude de l'Assurance Maladie réalisée à partir du SNIIRAM au dernier trimestre 2012⁸⁰ avait mis en évidence des usages non conformes des AOD parmi les patients débutant un traitement, avec notamment l'absence de surveillance de la fonction rénale chez 10% des patients de plus de 80 ans, la prescription chez des patients présentant une fibrillation auriculaire avec valvulopathie ou un usage concomitant de médicaments augmentant le risque d'hémorragies.

En 2014, des cas de « mésusages » associés à des accidents hémorragiques et thromboemboliques dans la FANV ont déjà été rapportés par la pharmacovigilance française pour le dabigatran et le rivaroxaban, avec principalement des cas de posologies non conformes, d'usages dans des indications non validées ou en cas d'insuffisance rénale < 30 mL/min pour le dabigatran.

Cette problématique fait l'objet d'un suivi particulier par les autorités de santé compétentes (cf. ci-après).

8.3.1 Cas de sous-dosages intentionnels issus de la pharmacovigilance

Des cas de sous-dosage intentionnels associés à des accidents thromboemboliques ont été rapportés avec les anticoagulants oraux directs. Cette problématique a été abordée en Comité Technique de Pharmacovigilance en juillet 2016, suite en particulier à deux cas de sous-dosages intentionnels rapportés de PRADAXA. A cette occasion, il avait été considéré nécessaire de demander une revue de sécurité sur ce sujet aux laboratoires pour l'ensemble des AOD et d'envisager éventuellement une communication auprès des professionnels de santé afin de leur rappeler les règles de bon usage de ces médicaments.

Ce mésusage ne peut être quantifié avec précision. A titre indicatif, d'après l'ANSM les sous-dosages concerneraient environ 10% des patients sous AOD.

Point sur les données de pharmacovigilance

Un point sur la problématique du « **mésusage de la dose** » des AOD a été fait lors du Comité technique de pharmacovigilance du 6 juin 2017⁶⁴. D'après ce compte rendu :

⁸⁰ Nouveaux anti-coagulants oraux : une étude de l'Assurance Maladie souligne la dynamique forte de ces nouveaux médicaments et la nécessité d'une vigilance accrue dans leur utilisation. 27 novembre 2013. Consultable sur http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/27_11_13_DP_Etude_Cnam_NACO_def.pdf

« Des cas de sous-dosage intentionnels associés à des accidents thromboemboliques ont été rapportés avec les anticoagulants oraux directs. Ces cas rapportent l'utilisation de PRADAXA 110 mg ou 150 mg une fois par jour au lieu de deux par jour dans le traitement de la fibrillation auriculaire.

Le CRPV ayant signalé ces cas (CRPV de Nice) a précisé que cette utilisation était également rapportée avec ELIQUIS, avec l'utilisation d'une posologie à 1 comprimé par jour au lieu de 2 par jour dans cette même indication.

Cette problématique a été discutée au Comité Technique de Pharmacovigilance de juillet 2016 à l'occasion du tour de table des cas marquants, et il a été considéré nécessaire de réaliser une revue de sécurité sur ce sujet, et d'envisager éventuellement une communication auprès des professionnels de santé afin de leur rappeler les règles de bon usage de ces médicaments.

A cet effet, des commentaires ont été envoyés au PRAC lors des procédures de PSUSA du dabigatran et de l'apixaban afin de demander aux laboratoires une revue de sécurité au niveau européen.

Par ailleurs, des courriers d'usage non conforme ont été adressés aux laboratoires titulaires d'AMM de PRADAXA, XARELTO et ELIQUIS afin de leur demander de fournir une analyse de risque comprenant :

- une estimation du nombre de patients concernés en France par cet usage hors-AMM et de la part qu'ils représentent au sein de la population totale traitée par ce produit (en précisant la méthodologie ou les sources d'information utilisées) ;
- une synthèse des données existantes issues de la littérature, des congrès, de la pharmacovigilance, d'expériences à l'étranger, de bases de données disponibles, etc., sur le bénéfice et le risque liés à cet usage,
- une estimation des conséquences possibles en termes de santé publique,
- une conclusion sur le rapport bénéfice/risque estimé pour les patients et sur la nécessité ou non de prendre des mesures adaptées pour limiter ou rendre conforme l'usage identifié.

Les données apportées par les différents laboratoires ont fait l'objet d'une évaluation par la Direction Produit CARDIO conjointement avec les CRPV en charge des suivis des AOD et du CRPV de Nice.

Ce dossier a été discuté lors du Groupe de Travail « Médicaments du système cardiovasculaire et médicaments indiqués dans la thrombose » le 4 mai 2017. Les membres du Groupe de Travail ont jugé que nous disposons de peu de données permettant de mesurer l'impact de cette pratique hors AMM en termes de risques de santé publique. Par conséquent, aucune mesure n'a été jugée nécessaire afin de limiter ce mésusage. Les mesures déjà mises en place par les différents laboratoires dans le cadre des Plans de Gestion des Risques européens sont jugées suffisantes.

En particulier, la proposition de communication aux professionnels de santé, telle qu'évoquée par le CTPV en juillet 2016, n'a pas été retenue.

L'argument avancé est le risque voir apparaître de nombreux cas d'hémorragie en cas de changement de pratique. Ces données ont également été présentées aux membres du Comité Technique de Pharmacovigilance, qui s'alignent sur l'avis du Groupe de Travail. »

Evaluation de la faisabilité d'une étude sur le SNIIRAM par la CNAMTS

L'ANSM a informé la HAS avoir questionné la CNAMTS en 2017 sur la faisabilité d'une étude sur les données de l'Assurance Maladie afin d'évaluer cette pratique de sous-dosage à l'échelle nationale (cas initiaux rapportés par le CRPV de Nice). Les cas de sous-dosage faisant l'objet de la demande étaient à type d'une prescription d'un comprimé par jour au lieu de deux (dabigatran).

Il a été conclu⁸¹ que l'absence des données telles que la posologie prescrite ou les quantités réellement consommées par le patient ainsi que l'impossibilité de pouvoir distinguer ce type de prescription de la non-observance et dans une moindre mesure la perte de vue administrative sont autant de facteurs qui rendent l'exploration de ce potentiel signal dans les bases de données de L'Assurance Maladie difficile. Au cours de la réunion il a été proposé de recourir possiblement à d'autres bases comme celle d'IMS.

⁸¹ Informations communiquées à la HAS par la CNAMTS.

Etude du CRPV de Nice

Une équipe française (CHU de Nice) a mené une étude de cohorte sur 552 patients dont 138 patients sous dabigatran et 414 sous rivaroxaban traités dans l'indication de prévention des accidents thromboemboliques en cas de FA. Dans cette étude non publiée (présentée au congrès de la SFPT en avril 2017), une non-conformité en termes de posologies recommandées a été observée dans 29% des prescriptions d'AOD, avec majoritairement des sous-dosages (71% des prescriptions non conformes) liés à des adaptations de doses non correctes dans 81% des cas et des posologies hors recommandations dans 19%. La non-conformité était plus élevée chez les patients sous rivaroxaban versus dabigatran (32% *versus* 12%). Les auteurs supposent que les sous-dosages pourraient être liés à la crainte des effets hémorragiques.

Des prescriptions non conformes aux posologies recommandées, sous-dosages mais également surdosage en l'absence d'adaptation posologique, sont également observés à l'étranger notamment aux Etats-Unis⁸². Les données issues de la littérature ne permettent pas d'estimer l'impact de ces pratiques, les données étant pour le moment limitées et hétérogènes.

8.3.2 Données issues des études observationnelles françaises

8.3.2.1 Prévention des AVC/ES en cas de FANV

Données pour le rivaroxaban et le dabigatran

Les données issues des études menées sur le SNIIRAM mettent en évidence des usages non conformes au RCP pour le dabigatran et le rivaroxaban. Les principales situations identifiées dans l'étude BROTHER ont été :

- Une proportion importante des patients ayant débuté un traitement par AOD à dose standard ne présentait pas de facteur de risque thrombo-embolique (score CHA2DS2-VASc = 0), population qui d'après le libellé d'AMM ne devrait pas recevoir un AOD : environ 17% des patients sous dabigatran 150 mg et 13% des patients sous rivaroxaban 20 mg. Cette proportion était nettement inférieure, de l'ordre de 2%, pour les dosages les plus faibles (rivaroxaban 15 mg et dabigatran 110 mg). A noter que les patients avec un score CHA2DS2-VASc = 1, pour qui un traitement anticoagulant doit être considéré au cas par cas, ont représenté entre 2% et 25% des patients selon l'AOD et le dosage.
- Les dosages les plus faibles, rivaroxaban 10 mg et dabigatran 75 mg, qui n'ont pas l'AMM dans la fibrillation auriculaire, ont été dispensés chez respectivement 4% et 2%.
- Environ 4% des patients débutant un traitement par dabigatran 150 mg étaient âgés d'au moins 80 ans, population relevant d'une réduction posologique à 110 mg d'après le RCP.

Une analyse de la conformité des prescriptions selon le degré d'insuffisance rénale ne peut être réalisée à partir de cette base de données, l'insuffisance rénale étant peu documentée les résultats des examens biologiques n'étant pas renseignés.

Ces pourcentages ont été similaires dans l'étude ENGEL 2 qui n'a inclus que des patients sur l'année 2013.

Dans l'étude XAFRAN menée à partir de l'EGB, dont l'un des objectifs était l'évaluation du bon usage de XARELTO, au moins un usage non conforme a été observé chez 12,5% des patients pendant la période de suivi de 1 an :

- le plus souvent il s'agissait d'une délivrance de XARELTO à la dose de 10 mg (9,6%),
- il existait un antécédent de pathologie valvulaire pour 2,3% des patients,
- 2 anticoagulants ont été remboursés à la même date pour 1% des patients.

Dans cette étude il n'a pas été identifié de délivrance chez une femme enceinte.

⁸² Xiaoxi Yao, Nilay D. Shah, Lindsey R et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2017;69(23):2779-2790.

Données pour l'apixaban

Les études mises en place par le laboratoire en vue de décrire les modalités d'utilisation d'ELIQUIS sont toujours en cours. Néanmoins, les données issues des autres études déposées mettent en évidence :

- Des réductions de posologie chez des patients ne répondant pas aux critères définis par le RCP, non-conformité identifiée dans l'étude REACT-AF conduite sur le 1^{er} semestre 2016 (objectif exploratoire). Parmi les 1 251 patients ayant débuté un traitement par apixaban pour une FANV, 37,7% se sont vus prescrire apixaban 2,5 mg x2/jour et 60,3% apixaban 5 mg x2/jour. Pour environ 40% (n=188) des patients ayant débuté l'apixaban au faible dosage 2,5 mg 2x/jour, les informations cliniques disponibles étaient suffisantes pour évaluer si cette prescription était conforme au RCP. Parmi eux, seuls 33 % répondaient aux critères de réduction de posologie à savoir une clairance de la créatinine entre 15 et 29 mL/min, ou au moins deux des critères suivants : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg, créatinine sérique ≥ 1.5 mg/dL. Parmi les patients ayant débuté un traitement par 5 mg 2x/jour, 59 % (n=445) ont pu être évalués. Seuls 4 (< 1 %) patients avaient une prescription non conforme et auraient dû être traités par une faible dose.
- Des prescriptions à la posologie d'1 prise par jour au lieu de 2, identifiées dans une étude CELTIPHARM sur la base d'ordonnances de patients se présentant en pharmacie (période novembre/décembre 2015 en France métropolitaine ; 750 ordonnances analysées). Ce mésusage a été observé pour 5% des ordonnances. A noter que cette étude ne distinguait pas les indications, mais que 90% des prescriptions concernaient une FANV.

Ces études ne permettent néanmoins pas de quantifier précisément ces mésusages, s'agissant d'études sur de très faibles effectifs et ayant sélectionné les patients.

8.3.2.2 Thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique programmée

Les deux études réalisées sur le SNIIRAM, ERITHREA et ATTOS, fournissent quelques informations sur les usages non conformes au RCP rivaroxaban et de l'apixaban en pratique :

- Prescriptions hors AMM : environ 4% des délivrances d'apixaban et 9 % pour le rivaroxaban ont fait suite à une chirurgie orthopédique autre que la PTH ou la PTG ;
- Allongement de la durée de traitement : les durées de traitement, en particulier pour les PTG, sont plus longues que celles évaluées dans les essais et donc validées dans le RCP. Cet usage est en conformité avec certaines recommandations savantes.
- Une prescription hors AMM du dosage à 5 mg d'apixaban inférieure à 1 % dans l'étude ATTOS.

Cette base de données ne permet pas de documenter le délai d'administration du médicament après l'opération.

8.3.2.3 Etude 1160.144 pour le dabigatran (prévue dans le PGR)

Une étude observationnelle visant à évaluer l'usage hors-AMM du dabigatran en conditions réelles d'utilisation a été mise en place par le laboratoire Boehringer Ingelheim à la demande de l'EMA. Le rapport final de cette étude, daté du 15 décembre 2016, a été versé à la demande de la HAS en complément du dossier déposé par le laboratoire.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive ayant inclus des patients débutant un traitement par dabigatran⁸³, toutes indications confondues, menée distinctement dans 3 pays européens, la France, le Danemark et le Royaume-Uni, à partir des bases de données nationales.

En France, cette étude a inclus les nouveaux utilisateurs de dabigatran entre la date d'obtention de l'AMM dans la FANV (1^{er} août 2011) et le 30 juin 2014, identifiés à partir de la base de données

⁸³ Absence de prescription de dabigatran dans l'année précédant la date index d'inclusion correspondant à la date de 1^{ère} prescription.

longitudinales de prescriptions en ville CSD-LPD (CEGEDIM)⁸⁴. Les patients inclus pouvaient avoir été précédemment traités par un AVK.

L'analyse a été stratifiée selon le type de prescripteur (généraliste ou cardiologue). L'usage hors-AMM était défini comme une utilisation dans une pathologie ou une situation médicale différente des indications mentionnées au RCP. L'évolution de celui-ci au cours de la période d'inclusion a été prise en compte dans les analyses (i.e. la liste des facteurs de risque considérés dans la FANV, contre-indications,...).

Plusieurs définitions d'usages conformes à l'AMM ont été retenues notamment :

- Une définition large utilisant le code principal (par exemple « fibrillation atriale »),
- Une définition plus restrictive, sous-population de la première, qui excluait les patients qui pouvait présenter une pathologie pour laquelle le dabigatran n'était pas indiqué (ex : pathologie valvulaire ou patients avec FANV à faible risque thrombotique).

Principaux résultats

Sur la période de l'étude, un total de 1 705 nouveaux utilisateurs de dabigatran ont été identifiés depuis le panel de cardiologues et 2 813 depuis le panel de généralistes.

Les patients étaient âgés en moyenne de 75 ans, majoritairement traités pour une fibrillation atriale (plus des 2/3), classée comme non valvulaire pour 74% des patients du panel de cardiologues et 64% du panel de généralistes. L'utilisation dans le cadre d'une chirurgie orthopédique aurait concerné 1% des patients suivis par un médecin généraliste.

Les primo-prescriptions (toutes indications confondues) ont concerné majoritairement le dosage à 110 mg aussi bien par les généralistes que les cardiologues (environ 70%).

Dans le panel de cardiologues, la prévalence de l'utilisation hors-AMM a été estimée entre 24,1% (définition « large ») et 37,5% (définition plus restrictive). Dans le panel de médecins généralistes, celle-ci a été estimée respectivement entre 34,0% et 44,1%. Aucune utilisation pédiatrique n'a été identifiée.

Selon la définition « large », les diagnostics les plus fréquemment associés à une utilisation hors-AMM ont été : autres arythmies ou une cardioversion (18% des mésusages parmi les cardiologues et 27,6% parmi les généralistes), flutter auriculaire (respectivement 11,9% et 6,6%), cardiomyopathie obstructive (respectivement 9,2% et 0,3%), IDM/angine instable/revascularisation coronarienne (respectivement 7,3% et 5,7%) ou maladie valvulaire (respectivement 7,1% et 3,9%). Il n'a pas pu être identifié de diagnostic pouvant être associé à une indication relevant d'une anticoagulation pour près de 40% des utilisateurs potentiellement hors-AMM.

Il a par ailleurs été observé dans cette étude d'autres cas d'usages non conformes du dabigatran :

- Chez des patients ayant un score CHAD₂S₂-VASc=0. Selon le type de prescripteur, au moins un facteur de risque a été retrouvé pour 82% à 84% des nouveaux utilisateurs de dabigatran traités pour une FANV ;
- Prescriptions à des posologies ne respectant pas les recommandations du RCP, qui ont notamment concernées environ 5% des patients relevant systématiquement d'une réduction de posologie⁸⁵. Quelques cas de prescriptions en une seule prise par jour au lieu de deux ont été rapportés (1 patient dans le panel de cardiologues et 24 (0,9%) patients dans le panel de généralistes) ;
- Chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère, à savoir une clairance de la créatinine < 30 mL/min (11 patients parmi les 369 patients pour lesquels une mesure de la clairance de la créatinine dans les 30 jours précédant ou suivant l'instauration du dabigatran était disponible).

⁸⁴ Panel incluant 1200 médecins généralistes et 150 cardiologues.

⁸⁵ Patients âgés d'au moins 80 ans et / ou traités concomitamment par vérapamil.

Commentaires :

Les résultats de cette étude ont été évalués par l'EMA qui a conclu que le rapport bénéfice/risque de PRADAXA restait positif. Dans son rapport d'évaluation, elle souligne la grande hétérogénéité des résultats selon le pays. Ainsi, les proportions les plus élevées d'usages hors-AMM potentiels ont été rapportées en France et au Danemark, les plus faibles au Royaume-Uni (5,7% à 17,4% selon la définition de l'usage hors-AMM retenue). Une part non quantifiable de ces différences pourrait s'expliquer par les différences structurelles des bases de données utilisées. Les principales limites de la base CSD-LPD, pouvant conduire à une surestimation des utilisations hors-AMM, ont été soulignées par l'EMA (données parfois incomplètes en particulier sur l'indication clinique, caractéristiques cliniques des patients limitées, doublons possibles entre les 2 panels). L'estimation des usages hors-AMM issue de cette étude doit donc être interprétée avec prudence.

8.3.3 Relais héparinique à l'introduction d'un traitement par AVK (étude ANSM)

Une étude de pharmaco-épidémiologie réalisée par l'ANSM a évalué les risques associés à la double anticoagulation AVK/héparinothérapie par HBPM, lors de l'introduction d'un traitement par AVK en milieu ambulatoire. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication (Bouillon et al. 2016⁸⁶).

Méthode

Cette étude de cohorte rétrospective a inclus des patients débutant une anticoagulation orale entre janvier 2010 et novembre 2014 pour une FANV prise en charge en ville. Ceux-ci ont été sélectionnés à partir des données médico-administratives de l'assurance maladie française (SNIIRAM). Les événements d'intérêt (saignements et AVC ischémiques/ES) ont été identifiés à partir des données d'hospitalisation (PMSI). Les Hazard ratios ajustés avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été estimés à l'aide du modèle de Cox au cours du premier et des deux mois suivant l'anticoagulation.

Résultats

La population d'étude était constituée de 90 826 individus et 30% d'entre eux avaient eu un relais héparine-AVK. Au total, 318 (0,35%) cas de saignements et 151 (0,17%) cas d'AVCi/ES ont été identifiés au cours du premier mois de suivi, et 231 (0,31%) et 122 (0,16%), respectivement, au cours des deux mois suivants. A un mois de suivi, l'incidence de saignements a été plus élevée dans le groupe « relais » (héparine-AVK) par rapport au groupe « sans relais » (0,47% versus 0,30% ; $p < 0,0001$). Cette augmentation de risque a persisté après ajustement sur les co-variables (HR=1,60 ; IC95% [1,28-2,01]). Cependant, cette différence a disparu au cours des deux mois suivants. Aucune différence significative dans la survenue d'AVCi/ES n'a été observée ni à un mois de suivi ni plus tard.

Conclusions

Les auteurs concluent qu'au début du traitement anticoagulant par AVK pour FANV prise en charge en milieu ambulatoire, le relais héparine-AVK est associé à un risque plus élevé de saignement et un risque similaire pour AVC ischémique / ES par rapport à l'absence de relais. Cette pratique, qui semble très répandue (30%), n'a jamais été étayée par des études scientifiques et ne fait l'objet d'aucune recommandation chez les patients ayant une FA stable.

Selon l'ANSM⁸⁷ « les résultats de cette étude constituent un argument supplémentaire en défaveur d'une héparinothérapie par HBPM lors de l'initiation d'un traitement par AVK, le temps d'équilibrer le traitement par AVK (INR cible). Cette pratique, sauf pour des cas particuliers (patients à haut risque thrombotique requérant une anticoagulation efficace sans délai) devrait être évitée dans la

⁸⁶ Bouillon K, Bertrand M, Boudali L, et al. Short-Term Risk of Bleeding During Heparin Bridging at Initiation of Vitamin K Antagonist Therapy in More Than 90 000 Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Managed in Outpatient Care. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(11).

⁸⁷ Risques hémorragique et thromboembolique associés à la double anticoagulation par AVK et héparinothérapie (HBPM) lors de l'initiation de l'AVK dans la fibrillation auriculaire sans complication : les résultats d'une étude de l'ANSM - Point d'Information. 9 janvier 2017.

mesure où dans ce contexte elle n'est pas indiquée et qu'elle augmente le risque hémorragique sans diminuer le risque thromboembolique artériel ».

08.4 Consommation de soins

8.4.1 Prévention des ES et AVC chez les patients avec FANV

Dans cette indication, les consommations de soins ont été estimées à titre exploratoire et de façon descriptive dans les études BROTHER et ENGEL 2 réalisées à partir du SNIIRAM. Seules des données à 1 an sont disponibles pour les patients débutant un traitement par rivaroxaban, dabigatran ou AVK :

- ENGEL 2 : données regroupant les différents dosages, pour des patients ayant débuté leur traitement en 2013 ;
- BROTHER : données distinctes pour les différents dosages, pour des patients ayant débuté leur traitement en 2013 ou 2014.

Le choix a été fait de présenter les données sur la population totale en raison de la perte importante d'informations liées à l'appariement. Ces données descriptives sont difficiles à interpréter, en raison notamment de la non comparabilité des groupes, avec des patients plus à risque hémorragique et thromboembolique sous AVK que sous AOD. Sur la période la plus récente (2013/2014) ces données suggèrent globalement un moindre recours aux analyses biologiques, ce qui était attendu, mais pas de différence sur le nombre de consultations médicales. Les données disponibles après appariement pour le rivaroxaban 15 mg et 20 mg versus AVK sont similaires. Le niveau de preuve de ces données ne permet aucune conclusion solide.

Tableau 19. Etude ENGEL 2 : consommations de soins au cours de la 1^{ère} année de suivi (population spécifique totale)

	Dabigatran n = 27060	Rivaroxaban n =31 388	AVK n = 44653
Au moins 1 hospitalisation, %	66,1	64,3	67,4
Pour troubles vasculaires	89,1	87,8	89,2
Au moins une consultation médicale, %	99,2	99,2	98,4
Généraliste	97,9	97,5	97,8
Spécialiste	68,9	68,8	59,5
Cardiologue	68,3	68,3	50,6
Nombre moyen de consultations	14,4	14,4	14,9
Au moins une analyse biologique, %	94,9	94,7	98,1
Hématologie	92,8	92,6	99,8
Biochimie clinique	97,5	97,4	92,8
Nombre de médicaments dispensés			
Moyenne	8,1 (4,7)	8,7 (4,8)	7,9 (4,0)
Médiane	9,0	11,0	8,0

Tableau 20. Etude BROTHER : consommations de soins au cours de la 1^{ère} année de suivi (population spécifique totale)

	Rivaroxaban		Dabigatran		AVK n=108 641
	15 mg n=24 540	20 mg n=42 514	110 mg n=23 666	150 mg n=16 363	
Au moins 1 hospitalisation, %	55,4	57,0	54,9	59,8	62,1
Au moins une consultation médicale, %	96,6	96,6	96,5	96,5	97,0
Généraliste	92,3	91,4	92,1	91,4	94,0
Cardiologue	53,0	61,5	51,4	63,1	42,7
Nombre moyen de consultations	10,6	10,3	10,1	9,6	12,1
Au moins une analyse biologique, %	87,8	86,8	86,6	85,5	97,2
Hématologie	79,0	76,6	77,0	74,3	97,0
Biochimie clinique	85,0	83,3	83,7	82,0	86,4

8.4.2 Prévention des ETEV en chirurgie orthopédique programmée

Une étude française, mise en place pour évaluer spécifiquement la consommation de soins, a été présentée pour le rivaroxaban par le laboratoire Bayer : l'étude ERITHREA.

Des données issues de l'étude ATTOS sont également disponibles pour l'apixaban (critère secondaire).

8.4.2.1 Etude ERITHREA (rivaroxaban *versus* HBPM/AVK)

Etude ERITHREA	
Objectif principal	Evaluer en France l'impact du rivaroxaban par rapport au traitement standard HBPM/AVK, en termes de consommation de soins au cours des 6 mois suivant la date d'hospitalisation pour pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou.
Parmi les objectifs secondaires	Décrire les conditions d'utilisation et les caractéristiques des patients traités par rivaroxaban.
Schéma	Etude observationnelle rétrospective comparative sur base de données.
Source	SNIIRAM couplé à la base PMSI.
Populations d'analyse	Trois populations ont été définies : <ul style="list-style-type: none"> - Population principale : <ul style="list-style-type: none"> o patients opérés pour pose de PTH ou PTG ou une reprise entre 09/2011 et 02/2012 ; o traités par rivaroxaban ou HBPM ou AVK (au moins une délivrance pendant les 180 jours suivant l'intervention) ; o naïfs d'anticoagulant pendant les 60 jours précédant la date d'hospitalisation. - Population cible : patients opérés pour pose de PTH ou PTG ou une reprise, entre 09/2011 et 02/2012 ; - Population rejointe : <ul style="list-style-type: none"> o patients ayant subi une chirurgie orthopédique entre 09/2011 et 02/2012 ; o traités par rivaroxaban (au moins une délivrance pendant les 180 jours suivant l'intervention).
Critère principal d'évaluation	Consommation de soins pendant les 180 jours suivant la date d'hospitalisation (date index), par rapport aux patients traités par HBPM/AVK. Ce critère était constitué de 9 variables : <ul style="list-style-type: none"> - Nombre d'hospitalisations, - Nombre d'actes infirmiers, - Nombre d'actes associés à la surveillance de la thromboprophylaxie (dosage des plaquettes, taux de prothrombine/temps partiel de thromboplastine/INR, D-dimères, urée/créatinine, échodoppler veineux, angio-scanner/ IRM (pulmonaire, membres inférieurs), scintigraphie pulmonaire, ECG principalement), - Pourcentage de patients ayant au moins un acte ou un diagnostic suggérant la prise en charge d'une complication de la thromboprophylaxie (saignements, troubles de la coagulation, transfusions, recours à un antidote, AVC, événements veineux thrombo-emboliques, et autres complications (insuffisance rénale aiguë et insuffisance hépatique), - Fréquence des consultations médicales, quelle que soit la spécialité du médecin, - Pourcentage de patients ayant été exposés à un AINS, à un antiagrégant plaquettaire, à un anticoagulant autre que celui identifié à l'inclusion ou à un antidote du traitement anticoagulant⁸⁸.
Analyses statistiques	Les comparaisons rivaroxaban / HBPM-AVK ont été réalisées en population d'analyse principale et dans les sous-groupes suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Patients ayant subi une PTH (ou reprise) en établissement privé ou public, - Patients ayant subi une PTH (ou reprise) en établissement privé, - Patients ayant subi une PTG (ou reprise) en établissement privé. <p>Les comparaisons ont été réalisées après appariement par un score de propension. Ont notamment été considérés comme variables pour le calcul du score de propension le statut de l'hôpital (privé/public), l'âge, l'existence d'une reprise et la durée d'hospitalisation.</p> <p>L'inflation du risque alfa liée aux comparaisons multiples a été prise en compte par la méthode de Bonferroni : l'erreur de type I retenue pour chaque comparaison a été de 0,002 afin de conserver un risque α de 0,05.</p>

⁸⁸ Vitamine K ou facteurs de la coagulation (facteurs IX, II, VII et X en association).

Résultats sur l'analyse principale

Au total, 47 584 patients exposés au rivaroxaban ou à une HBPM/AVK, ayant bénéficié d'une PTH ou d'une PTG ou d'une reprise, et n'ayant pas été traités par anticoagulant pendant les 60 jours précédant l'hospitalisation index (population principale) ont été identifiés : 15 310 patients étaient traités par rivaroxaban et 32 274 par HBPM/AVK.

Après appariement par score de propension, 15 310 patients de la cohorte rivaroxaban et 15 364 patients de la cohorte HBPM/AVK (soit 47% de la cohorte totale) ont été considérés pour l'analyse comparative.

Caractéristiques des patients de l'analyse principale

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-après. Dans la population analysée, les interventions pour pose de PTH ont été plus fréquentes que celles pour PTG, et les révisions ont été rares (environ 1% dans les deux cohortes).

Après appariement, ces deux cohortes étaient globalement comparables, notamment en termes de durée d'hospitalisation, sauf (différence standardisée > 0,10) en termes :

- de signes de TVP pendant le séjour hospitalier, plus fréquents dans la cohorte HBPM/AVK,
- de traitement au long cours par un autre anticoagulant pendant le séjour, plus fréquent dans la cohorte rivaroxaban.

Tableau 21. Caractéristiques des patients inclus dans l'analyse principale (cohortes appariées)

	Rivaroxaban N=15 310	HBPM AVK N=15 364
Age moyen, ans (ET)	65,99 (10,34)	65,95 (10,84)
Sexe : femmes, n (%)	53,0%	53,1%
ALD, %	29,1%	29,1%
Type de chirurgie, %		
PTH	67,3%	67,0%
PTG	31,5%	31,7%
Reprise	1,2%	1,2%
Antécédents personnels d'utilisation au long cours d'anticoagulants pendant le séjour hospitalier, %	2,5%	1,3%
Signes de TVP pendant le séjour hospitalier, %	0,5%	1,5%
Durée du séjour hospitalier, jours (ET)	8,09 (2,48)	8,12 (2,36)
Type d'établissement, %		
Privé	66,3%	67,0%
Public	33,7%	33,0%
Pendant les 60 jours précédant l'hospitalisation index :		
Remboursement d'un antiagrégant plaquettaire, %	2,3%	2,4%
Remboursement d'un AINS, %	47,9%	47,5%
Remboursement d'aspirine, %	14,3%	15,2%
Nombre moyen de consultations (ET)	4,93 (3,2)	5,00 (3,1)

Consommation de soins (critère principal)

Pendant les 6 mois qui ont suivi l'hospitalisation index, il a été observé un nombre statistiquement plus faible dans la cohorte rivaroxaban que dans la cohorte HBPM/AVK de ré-hospitalisations, de visites médicales ou infirmières, du nombre d'actes liés au suivi du traitement et d'événements définis comme potentiellement liés à une complication du traitement. Il n'a pas été mis en évidence de différence sur les autres critères.

Néanmoins les différences absolues entre les groupes apparaissent très faibles s'agissant du nombre de ré-hospitalisation, d'actes liés au suivi ou du nombre de consultations médicales. Les différences les plus importantes ont été observées sur le nombre de visites infirmières, moindre avec rivaroxaban, comme cela avait été observé dans l'étude XAMOS.

La durée de traitement a été supérieure dans la cohorte HBPM/AVK (32,6 ± 42,3 jours) par rapport à la cohorte rivaroxaban (22,2 ± 30,4 jours). Les durées selon le type de chirurgie n'ont pas été présentées dans le rapport d'étude.

Tableau 22 : Critère principal de jugement (population principale, cohortes appariées par un SP)

Variable	XARELTO (N=15310)	HBPM/AVK (N=15364)	p
Nombre d'hospitalisations après l'hospitalisation index			<0,001*
Moyenne (ET)	0,07 (0,31)	0,11 (0,39)	
Médiane [interquartile]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	
Visites infirmières			<0,001*
Moyenne (ET)	8,7 (29,9)	31,3 (40,3)	
Médiane [interquartile]	4 [1; 7]	29 [11; 40]	
Nombre d'actes liés au suivi du traitement			<0,001*
Moyenne (ET)	1,28 (2,88)	1,95 (4,54)	
Médiane [interquartile]	0 [0; 1]	0 [0; 2]	
Patients ayant présenté un événement potentiellement lié à une complication (%)	0,6%	1,2%	<0,001*
Fréquence des consultations médicales			<0,001*
Moyenne (ET)	2,8 (1,8)	2,9 (1,8)	
Médiane [interquartile]	2,5 [1,7; 3,6]	2,5 [1,7; 3,8]	
Patients exposés à un AINS (%)	55,7%	55,6%	0,981*
Patients exposés à un agent antiplaquettaire (%)	2,3%	2,4%	0,392*
Patients exposés à un autre anticoagulant (%)	7,6%	4,0%	<0,001*
Patients exposés à un antidote (%)	0,0%	0,1%	0,801*

* Méthode de Bonferroni : seuil de significativité $p < 0,002$.

Ces résultats ont été comparables dans les différents sous-groupes, notamment selon le type chirurgie dans le privé.

8.4.2.2 Etude ATTOS (apixaban *versus* HBPM)

Les consommations de soins durant la période de suivi de 3 mois après une chirurgie pour PTG ou PTH ont été évaluées dans l'étude ATTOS à titre exploratoire et de façon descriptive, ne permettant aucune conclusion robuste (cf. tableau ci-dessous à titre informatif). Pour rappel, seuls les patients ayant eu un retour à domicile ont été inclus dans cette analyse (40% à 60% des patients de la cohorte totale selon le type d'intervention).

Tableau 23. Etude ATTOS : consommations de soins pendant les 3 mois de suivi (cohortes appariées par un SP)

Variable	PTG		PTH	
	Apixaban N=1 752	HBPM N=1 752	Apixaban N=3 380	HBPM N=3 380
Nombre d'hospitalisations après l'hospitalisation index				
Moyenne (ET)	1,3 (0,7)	1,4 (1,0)	1,4 (0,8)	1,4 (1,2)
Médiane [interquartile]	1,0	1,0	1,0	1,0
Visites ou soins infirmiers				
Moyenne (ET)	7,5 (10,7)	25,1 (13,3)	7,1 (9,2)	26,1 (12,4)
Médiane [interquartile]	5,0	27,0	5,0	28,0
Nombre de tests de laboratoire				
Moyenne (ET)	2,1 (2,2)	5,5 (3,0)	2,2 (2,1)	5,8 (2,8)
Médiane [interquartile]	1,0	5,0	1,0	6,0
Consultations médicales				
Moyenne (ET)	3,5 (2,2)	3,8 (2,3)	3,1 (2,0)	3,3 (2,2)
Médiane [interquartile]	3,0	3,0	3,0	3,0

8.4.3 Traitement des TVP/EP et prévention des récidives

Il n'a pas été présenté de données françaises pertinentes. Les données déposées issues d'études étrangères^{89,90,91} rétrospectives, qui soulèvent des problèmes de transposabilité au contexte français, ne seront pas détaillées.

08.5 Adhésion au traitement anticoagulant oral (observance et persistance)

Les données disponibles sur l'observance et la persistance⁹² au traitement anticoagulant oral des patients traités pour une FANV en conditions réelles d'utilisation en France reposent principalement sur les études observationnelles suivantes, réalisées ad-hoc :

- pour le rivaroxaban et le dabigatran : une étude de la CNAMTS / INSERM réalisée à partir du SNIIRAM, publiée en 2017,
- pour l'apixaban : les études AEGEAN⁹³ et REACT-AF 2.

Les études BROTHER et ENGEL 2 ont également évalué ces paramètres à titre exploratoire (critères secondaires).

L'étude AEGEAN ne sera pas décrite en raison de son caractère non comparatif.

De nombreuses études observationnelles conduites à l'étranger ont été présentées par les laboratoires. Celles-ci sont de qualité et de méthodologies disparates, menées sur des populations différentes et soulèvent des problèmes de transposabilité. L'un des objectifs de cette réévaluation étant de disposer de données observationnelles françaises, les résultats de ces études ne seront donc pas décrits.

8.5.1 Etudes de la CNAMTS en collaboration avec l'INSERM dans la FANV

La CNAMTS a fourni à la HAS un rapport de synthèse sur ses travaux conduits en collaboration avec l'INSERM Bordeaux Population Health Research Center (UMR 1219) sur l'adhésion (observance, persistance) des patients avec FANV aux traitements anticoagulants oraux en vie réelle en France.

Pour rappel, l'adhésion⁹⁴ à un traitement médicamenteux oral peut être décrite comme le processus par lequel les patients prennent leurs médicaments comme prescrits par leur médecin.

Pour évaluer si l'adhésion aux AOD et en particulier si leur utilisation a permis une amélioration de l'adhésion des patients avec FANV au traitement anticoagulant oral, deux études ont été menées sur les données médico-administratives de l'Assurance Maladie (SNIIRAM/PMSI) afin :

- d'une part de mesurer l'observance à un an des patients avec FANV débutant un traitement par dabigatran ou rivaroxaban (résultats publiés)⁹⁵,

⁸⁹ Merli GJ, et al. Rates of hospitalization among patients with deep vein thrombosis before and after the introduction of rivaroxaban. *Hosp Pract* 2015;43(2):85-93.

⁹⁰ Deitelzweig S, et al. Hospitalizations and Other Health Care Resource Utilization Among Patients with Deep Vein Thrombosis Treated with Rivaroxaban Versus Low-molecular-weight Heparin and Warfarin in the Outpatient Setting. *Clin Ther* 2016;38(8):1803-1816.

⁹¹ Coleman CI, et al. Is Rivaroxaban Associated With Shorter Hospital Stays and Reduced Costs Versus Parenteral Bridging to Warfarin Among Patients With Pulmonary Embolism? *Clin Appl Thromb Hemost* 2016.

⁹² La persistance est définie comme le délai entre le début du traitement et l'arrêt du traitement.

⁹³ Bristol-Myers Squibb. Study report. Assessment of an Education and Guidance program for Eliquis Adherence in Non-Valvular Atrial Fibrillation (AEGEAN). Clinical study CV185220.

⁹⁴ L'adhésion à un traitement médicamenteux oral est constituée de trois composantes :

- le fait de débuter un traitement (prendre sa première prise du traitement),
- l'implémentation du traitement ou observance (respect de la posologie prescrite entre la première et la dernière prise du traitement),
- l'arrêt du traitement ou la non-persistance.

- d'autre part de comparer la persistance à un an au traitement par ces deux AOD à celle des AVK chez les mêmes patients.

L'objectif secondaire était de déterminer les caractéristiques des patients à l'inclusion susceptibles d'expliquer un défaut d'observance à un an.

Méthodologie

Cette étude de cohorte a identifié dans le SNIIRAM les patients atteints d'une FANV, naïfs de tout traitement anticoagulant oral et sans contre-indication à ce traitement, ayant initié le dabigatran, un AVK ou le rivaroxaban au cours du 1^{er} semestre 2013.

Mesure de l'observance au dabigatran et au rivaroxaban

L'observance à un an a été définie à l'aide de l'indicateur « proportion de jours couverts de 80% ou plus » (PJC \geq 80%), mesuré sur une période fixe de un an de suivi après l'initiation du traitement⁹⁶. Un patient a donc été considéré comme non observant si sa PJC était strictement $<$ 80%⁹⁷.

Mesure de la persistance

La non-persistance au traitement a été définie de deux façons :

- présence d'un arrêt prolongé (période de 60 jours sans couverture médicamenteuse après la dernière période de traitement de 30 jours), avec un critère supplémentaire pour les patients AVK, à savoir de ne pas avoir eu de remboursement pour la surveillance de l'INR pendant cette période d'arrêt ;
- par le critère composite suivant : passage d'une classe à l'autre (*switch*) d'anticoagulants oraux ou présence d'un arrêt prolongé avec le même critère additionnel pour les patients AVK.

Les patients ont été suivis au maximum 360 jours à compter du lendemain du début du traitement.

Les analyses de l'observance étaient descriptives. Pour la persistance des analyses comparatives ont été menées après ajustement en utilisant un score de propension. Différentes analyses de sensibilité ont été réalisées de même que des analyses en sous-groupe afin de tester la robustesse des résultats.

Résultats

Après restriction aux patients traités pour FANV et exclusion des patients avec contre-indications, la population d'étude était composée de 11 998 patients débutant un traitement par AVK, 11 141 patients débutant par dabigatran (63% à la dose de 110 mg) et 11 126 par rivaroxaban (61% au dosage 20 mg).

Comparativement aux patients de la cohorte AOD, ceux de la cohorte de patients débutant un AVK étaient plus âgés (77,7 ans dont 52% \geq 80 ans pour les AVK *versus* 74 ans dont 35% \geq 80 ans pour les AOD) avec plus de comorbidités. Le score CHA2DS2-VASc était en moyenne de 3,6 dans la cohorte AVK et de 3,0 dans chacune des cohortes AOD. La spécialité cardiologue libéral était celle la plus fréquente chez le primoprescripteur des deux AOD *versus* médecin salarié (médecins des hôpitaux publics principalement) chez les AVK.

Un changement de traitement vers un AVK a été observé chez 14,5% des nouveaux utilisateurs de dabigatran et 12% des nouveaux utilisateurs de rivaroxaban, avec respectivement 10% et 6% des patients qui ont changé pour un autre AOD au cours de l'année de suivi.

Environ 4% des patients sont décédés dans chacun des deux groupes.

⁹⁵ Maura G, Pariente A, Alla F et al. Adherence with direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation new users and associated factors: a French nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;1–11.

⁹⁶ Calculée en divisant la somme des comprimés délivrés sur un an, obtenue à partir des remboursements retrouvés et ajustée à la posologie théorique (2 comprimés par jour pour dabigatran *versus* un par jour pour rivaroxaban), par 360.

⁹⁷ D'après le rapport fourni, cette définition fait consensus dans la littérature sur base de données et paraît cohérente d'un point de vue clinique pour un traitement chronique et préventif par anticoagulant oral.

Observance à un an après le début du traitement par AOD

La proportion de patients observant à un an (PJC \geq 80%) a été de 53% dans le groupe débutant le dabigatran et 60% dans le groupe rivaroxaban.

Après exclusion des patients décédés au cours du suivi, l'observance a été de 55% dans le groupe dabigatran et de 62% dans le groupe rivaroxaban. Chez les patients non décédés ou qui n'ont pas changé de traitement pendant le suivi, l'observance à un an était de 70% pour le dabigatran et de 72% chez les patients débutant le rivaroxaban.

Une meilleure observance a été retrouvée chez les patients plus sévères : les co-variables retrouvées communément dans l'ensemble des modèles significativement associées à une meilleure observance reflétaient toutes la gravité de l'état de santé du patient (âge plus avancé, antécédents d'AVC, présence d'un traitement de prévention cardiovasculaire, indice de privation). L'existence d'une maladie rénale chronique et d'une cardiopathie ischémique concomitante à la FANV était un facteur de risque de mauvaise observance retrouvé dans les deux cohortes d'AOD ; seule la présence d'une cardiopathie ischémique concomitante est restée significative après exclusion des décès et/ou des *switch*.

Persistance comparative aux AOD versus AVK à un an après le début du traitement

La proportion de patients non-persistants à un an a été plus élevée chez les nouveaux utilisateurs de dabigatran et de rivaroxaban que chez les nouveaux utilisateurs d'AVK, quelle que soit la définition retenue.

En considérant uniquement les arrêts prolongés de traitement, l'incidence de la non-persistance a été :

- dabigatran versus AVK : 23,4% versus 19,5% (différence de 3,9% IC95% [2,9 - 4,8]) ;
- rivaroxaban versus AVK : 22,8% versus 19,6 % (différence de 3,3% IC95% [2,4 - 4,2]).

En considérant les arrêts de traitement et les *switchs*, les différences absolues entre les groupes ont été plus élevées (environ 6%), toujours en défaveur du dabigatran et du rivaroxaban.

Des résultats comparables ont été obtenus en considérant les *switch* et/ou les décès comme risques compétitifs de l'arrêt du traitement. Les résultats de l'analyse de sensibilité définissant l'arrêt avec une période de 90 jours sans remboursement ont été dans le même sens que l'analyse principale.

Seule une faible part des patients non persistants (arrêt prolongé ou *switch*), ont été hospitalisés pour hémorragie entre le dernier remboursement d'anticoagulant et la date estimée de non-persistance soit 4,8%, 3,6% et 4,7% pour les patients non-persistants des cohortes AVK, dabigatran et rivaroxaban, respectivement.

Commentaires

- Mise en perspective des résultats par les auteurs

En termes de comparaison AOD versus AVK, ces résultats suggérant une meilleure persistance avec les AVK sont cohérents avec ceux obtenus versus warfarine dans les essais cliniques du dabigatran (14,4% versus 10,2%) ou du rivaroxaban (23,7% versus 22,2%). En revanche, les résultats des études observationnelles sur bases de données et publiées dans la littérature ont été globalement plus favorables aux AOD versus AVK^{98,99,100}. Elles n'ont pas utilisé la méthodologie des risques compétitifs avec ajustement par pondération par l'inverse de probabilité de traitement avec scores de propension. Des études récentes et indépendantes menées sur trois grandes

⁹⁸ Zalesak M, Siu K, Francis K, et al. Higher Persistence in Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Treated With Dabigatran Versus Warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 567–574.

⁹⁹ Nelson WW, Song X, Coleman CI, et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 2461–2469.

¹⁰⁰ Coleman CI, Tangirala M, Evers T. Treatment Persistence and Discontinuation with Rivaroxaban, Dabigatran, and Warfarin for Stroke Prevention in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation in the United States. Pizzi C (ed.). *PLOS ONE* 2016;11.

bases de données de trois pays différents (Angleterre, Japon, Suède) retrouvent cependant des résultats comparables à cette étude^{101,102,103}.

- Limites de l'étude

Parmi les limites soulevées par les auteurs : données limitées à 1 an, confusion résiduelle qui ne peut être écartée, impossibilité de vérifier si les données de remboursement correspondent aux consommations réelles, absence de données sur certains facteurs sociodémographiques et comorbidités qui pourraient influencer l'adhésion, et absence de données sur les motifs d'arrêt de traitement.

8.5.2 Autres données françaises

Etude REACT-AF 2 FRANCE¹⁰⁴ (étude BMS pour l'apixaban)

Cette étude de cohorte rétrospective réalisée à partir de la base de données IMS Longitudinal Patient Database (panels de médecins généralistes) avait pour objectif principal d'évaluer la persistance au traitement chez des patients débutant un traitement anticoagulant oral (AOD ou AVK) pour une FANV.

La comparaison de la persistance des différents AOD entre eux était un objectif secondaire.

Parmi les critères de non inclusion figuraient une dose d'AOD non conforme au RCP, l'existence d'une maladie valvulaire ou la prise antérieure du même AO reçu au cours de l'étude.

La persistance était définie par l'absence de changement de traitement (c.à.d. *switch* vers un autre anticoagulant) ou l'absence d'arrêt de traitement (pas d'anticoagulant dans les 60 jours après la fin de la dernière prescription) au cours du suivi.

Entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 janvier 2016, un total de 5 214 patients débutant un premier anticoagulant oral ont été inclus et 4 400 retenus pour l'analyse. Sur cette période de suivi, 33% (n=1 600) des patients ont reçu uniquement un AVK, 31% (n=1 373) du rivaroxaban, 21% (n=977) de l'apixaban, 9% (n=450) du dabigatran et 6,3% plusieurs AO.

Le suivi médian était de 6,8 mois pour l'apixaban, 10,1 mois pour le rivaroxaban, 13,3 mois pour le dabigatran et 9,6 mois pour la cohorte AVK.

D'après les comparaisons réalisées (analyses secondaires) après ajustement sur certaines caractéristiques initiales¹⁰⁵ des patients et sur la durée de suivi :

- il n'a pas été mis en évidence de différence sur la non-persistance entre l'apixaban et les AVK (HR=0,88 ; IC95% [0,77-1,01] ; p=0,064),
- la non-persistance au dabigatran (HR=1,37 ; IC95% [1,17-1,62] ; p<0,001) ou au rivaroxaban (HR=1,22 ; IC95% [1,07-1,38] ; p=0,003) serait plus élevée que la non-persistance à l'apixaban.

Ces résultats restent néanmoins exploratoires et ne permettent aucune conclusion robuste, en raison notamment d'un faible nombre de patients évalués, suivis sur une période variable selon l'anticoagulant et courte au regard de la pathologie concernée.

¹⁰¹ Shiga T, Naganuma M, Nagao T, et al. Persistence of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in Japanese patients with atrial fibrillation: A single-center observational study. J Arrhythmia 2015; 31: 339–344.

¹⁰² Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur J Clin Pharmacol 2016; 72: 329–338.

¹⁰³ Johnson ME, Lefèvre C, Collings S-L, et al. Early real-world evidence of persistence on oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in UK primary care. BMJ Open 2016;6:e011471.

¹⁰⁴ Bristol-Myers Squibb. Study report. Real World Evidence of Anticoagulation Treatment in Non-Valvular Atrial Fibrillation in France : REACT-AF 2 FR. Study CV185-371.

¹⁰⁵ Age, région géographiques, antécédents d'AVC ou d'AIT, maladie vasculaire, hypertension, maladie hépatique, traitement concomitant par aspirine, autre antiplaquettaire, AINS.

Etudes BROTHER et ENGEL 2 sur le SNIIRAM

Les études BROTHER et ENGEL 2 n'ont évalué ces critères qu'à titre exploratoire et n'ont fourni que des analyses descriptives. En raison de la perte importante de patients après appariement, la présentation des données sur la cohorte totale a été privilégiée.

Dans l'étude BROTHER, les données selon l'année d'inclusion ne sont pas disponibles.

Tableau 24. Etude BROTHER : persistance et observance au traitement à 1 an (population spécifique totale données brutes – définition arrêt : 60 jours sans nouvelle dispensation)

	Rivaroxaban		Dabigatran		AVK n=108 641
	15 mg n=24 549	20 mg n=42 514	110 mg n=23 666	150 mg n=16 363	
Durée moyenne d'exposition au traitement initiale	240 jours	253 jours	233 jours	241 jours	261 jours
MPR					
80 - <100 %	28,8%	33,3 %	23,6 %	26,2 %	14,1 %
100 %	65,1 %	61,7 %	69,4 %	69,0 %	77,8 %
Pourcentage d'arrêt ou de switch	43,0 %	42,6 %	47,8 %	49,3 %	37,5 %
Délai moyen	111 jours	113 jours	116 jours	119 jours	154 jours
Pourcentage d'arrêt	24,4 %	26,6 %	23,9 %	28,6%	28,1 %
Délai moyen	115 jours	122 jours	120 jours	126 jours	164 jours
Pourcentage de switch	18,6 %	16,0 %	23,9 %	20,7 %	9,4 %
Délai moyen	105 jours	99 jours	111 jours	109 jours	123 jours
Vers AVK	55,1 %	48,1 %	48,5 %	41,2 %	-
Héparine	20,7 %	21,8 %	16,3 %	16,9 %	35,0 %
Dabigatran	12,7 %	18,8 %	-	-	14,8 %
Rivaroxaban	-	-	29,0 %	34,9 %	38,9 %
Apixaban	11,4 %	11,3 %	6,2 %	6,9 %	11,2 %

Tableau 25. Etude ENGEL 2 : persistance et observance au traitement à 1 an (population spécifique totale données brutes - définition arrêt : 30 jours sans nouvelle dispensation)

	Dabigatran	Rivaroxaban	AVK
MPR			
≥ 80 %	21,9 %	22,0 %	11,8 %
100 %	75,2 %	76,0 %	84,6 %
Pourcentage d'arrêt ou de switch	59,7 %	52,6 %	56,7 %
Délai moyen	125 jours	121 jours	149 jours
Pourcentage d'arrêt	38,6 %	36,0 %	46,5 %
Délai moyen	132 jours	129 jours	156 jours
Pourcentage de switch	21,0 %	16,5%	10,2 %
Délai moyen	111 jours	105 jours	116 jours

Dans l'étude ENGEL 2, d'après les analyses de sensibilité retenant la même définition de l'arrêt de traitement que l'étude BROTHER et l'étude de la CNAMTS (60 jours sans nouvelle dispensation) :

- l'incidence cumulée des arrêts de traitements à 12 mois (Kaplan Meyer – cohorte totale) a été de :

- o 32,2% [31,6 ; 32,3] sous dabigatran,
- o 30,7% [30,1 ; 31,2] sous rivaroxaban,
- o 33,9% [33,4 ; 34,4] sous AVK.

Les résultats après appariement sur score de propension ont été de : 30,9% sous dabigatran, 29,5% sous rivaroxaban et aux alentours de 32,9% sous AVK,

- l'incidence cumulée des arrêts de traitements/*switchs* à 12 mois (Kaplan Meyer – cohorte totale) a été de :
 - o 49,7% sous dabigatran,
 - o 44,3% sous rivaroxaban,
 - o 41,7% sous AVK.

Dans les études BROTHER et ENGEL 2, il a été observé une proportion de patients observant (MPR \geq 80%) proche de 100% quel que soit l'anticoagulant.

Dans ces deux études, il a été observé des taux d'arrêts de traitements¹⁰⁶ ou de *switchs* (critère combiné) sous rivaroxaban ou dabigatran globalement similaires à ceux observés sous AVK, voire plus élevés. Ces arrêts ou changements de traitement ont été plus précoces sous AOD. Ces données suggèrent une fréquence un peu moindre d'arrêts définitifs sous dabigatran 110 mg et rivaroxaban 15 mg que sous AVK, mais davantage de *switchs* quel que soit le dosage. Ceci a été observé aussi bien dans les cohortes totales qu'après appariement. Les différences observées varient selon la population considérée (avant/après appariement) et l'étude.

Ces résultats doivent être considérés à titre exploratoire et interprétés avec grande prudence.

Commentaires :

- L'observance (adhésion au traitement, compliance) étant un phénomène dynamique, elle est très difficile à appréhender. On peut la considérer en binaire (observant vs. non observant), en continue (observance partielle) ou en tant que variable dépendante du temps. Elle peut être évaluée en intention de traiter (comme dans ces études menées sur le SNIIRAM) via des auto-questionnaires ou via des mesures pharmacologiques. La grande hétérogénéité de la mesure de l'observance dans les études observationnelles (mais aussi dans les essais cliniques) rend les résultats très difficiles à interpréter. Les indicateurs de l'observance utilisés dans ces études à partir du SNIIRAM (MPR et PJC) ont les mêmes limites : il s'agit d'une mesure indirecte de l'observance, basée sur le nombre de comprimés délivrés et non sur le nombre de comprimés réellement pris.
- S'agissant de la persistance, il semble difficile de tirer des conclusions solides de ces études sachant qu'elles ont inclus des patients sur des périodes différentes, ont utilisé une définition des arrêts de traitement différente et ont choisi ou non d'analyser les dosages d'AOD de façon distinctes. De plus, différentes définitions sont habituellement utilisées pour l'évaluer, certaines prenant en compte uniquement les arrêts de traitements, d'autres également les changements de traitements.

08.6 Satisfaction et qualité de vie des patients (rivaroxaban)

Deux études ont été mises en place en France par le laboratoire BAYER en réponse à la demande de la Commission de documenter spécifiquement l'impact du rivaroxaban sur la qualité de vie en comparaison aux traitements standard, l'une dans la FANV (étude SAFARI), l'autre dans le traitement des TVP / EP (étude SATORI).

Ces deux études avaient une méthodologie similaire : études multicentriques prospectives menées en France, dont l'objectif était d'évaluer l'impact sur la satisfaction et la qualité de vie des patients d'un traitement par rivaroxaban en relais d'un traitement par AVK en raison de difficultés rencontrées sous AVK.

Le traitement par rivaroxaban était instauré conformément à son RCP en relais d'un traitement par au moins 4 semaines d'AVK. Le critère principal de jugement était la variation, par rapport à sa valeur initiale, du score de satisfaction ACTS (Anti Clot Treatment Scale)¹⁰⁷ à 3 mois de traitement.

¹⁰⁶ Définis par une période de 60 jours sans nouvelle dispensation d'anticoagulant.

¹⁰⁷ Score spécifique d'évaluation de la satisfaction aux traitements anticoagulants, il comporte 15 questions : 12 évaluant le fardeau (score 12 à 60) et 3 les bénéfices du traitement (score 3 à 15). Il comporte également deux questions générales sur l'impact positif et négatif du traitement. La réponse à chaque question est notée par une échelle de Likert de 1 « pas du tout » à 5 « extrêmement ».

Les patients ont été inclus par des cardiologues à partir de 2013. Seules des analyses à visée descriptives ont été réalisées.

Etude SAFARI

Au total, 422 patients ont été inclus, âgés en moyenne de 75 ans, avec un score HAS-BLED ≥ 3 pour 57% (score moyen $2,9 \pm 1,2$) et un score CHA2DS2-VASc ≥ 2 pour 87,3% (score moyen $3,4 \pm 1,4$). Un arrêt prématuré du rivaroxaban a été observé chez 13,1% des patients, motivé dans environ 2/3 des cas par la survenue d'un événement indésirable. Le principal motif de remplacement d'un AVK par le rivaroxaban était l'instabilité de l'INR.

Après 3 mois sous rivaroxaban (population PP, n=385), le score de la dimension « fardeau » du traitement a été de 54,9 points *versus* 46,5 à l'inclusion (score maximal de 60 points). Le score de la dimension « bénéfiques » du traitement était de 10,4 à l'inclusion (score maximal de 15 points) et de 10,9 à 3 mois. Il n'a par ailleurs pas été observé d'amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie selon le questionnaire SF-36 (critère secondaire).

Etude SATORI

Au total, 111 patients ont été inclus et 93 retenus pour l'analyse (population PP). Ils étaient âgés en moyenne de 59 ans et 90% étaient traités pour une TVP. Le diagnostic d'ETEV remontait en moyenne à 6 mois.

Après 3 mois sous rivaroxaban, le score moyen de la dimension « fardeau » du traitement a été de 52,9 points *versus* 46,1 à l'inclusion. Le score moyen de la dimension « bénéfiques » du traitement était de 11,0 à l'inclusion et de 10,9 à 3 mois. Il n'a par ailleurs pas été observé d'amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie selon le questionnaire SF-36 (critère secondaire).

Conclusions

Au total, ces études ne permettent de tirer aucune conclusion robuste en raison de leurs faiblesses méthodologiques : faibles effectifs, caractère descriptif des résultats, problème de représentativité des centres lié aux difficultés de recrutement des cardiologues notamment.

08.7 Autres données d'utilisation

D'autres études ont été présentées dans le dossier fluindione afin de documenter les modalités de son utilisation:

- une étude évaluant les performances de 6 cliniques d'anticoagulants françaises²⁵ pour la gestion des traitements par AVK. Les principaux résultats ont montré un TTR de 72,4% pour les patients sous warfarine, 72,2% pour la fluindione et 67,4% pour l'acénocoumarol (n=2 400 au total). Ils sont néanmoins à interpréter avec prudence, cette population suivie dans des centres spécialisés n'étant pas représentative de l'ensemble de la population traitée par AVK en France, d'autant que 50% d'entre eux étaient traités par warfarine.
- une étude prospective (INRPlus)¹⁰⁸ visant à démontrer que l'utilisation d'une calculatrice d'aide à la prescription de la fluindione en pratique courante permettait d'améliorer le TTR des patients (n=595).
- une étude monocentrique de 2009 comparant le TTR des patients réalisant l'auto-mesure de l'INR par rapport aux patients suivis en laboratoire médical¹⁰⁹ (n=206).
- le bilan à 1 an du dispositif d'accompagnement pharmaceutique des patients sous traitement chronique par AVK mis en place par la CNAMTS en 2014¹¹⁰, qui fait état d'un « premier bilan globalement positif en termes d'adhésion et de satisfaction ».

¹⁰⁸ Imbert P, Pernod G, Jacquet JP et al. Evaluation of a mobile electronic assistant to aid in fluindione prescription : the INRPlus cluster randomized trial. *Thrombosis Research*. 2014;133:756-761.

¹⁰⁹ Azarnoush K, Camilleri L, Aublet-Cuvelier B et al. Results of the first randomized French study evaluating self-testing of the International Normalized Ratio. *The Journal of Heart Valve Disease*. 2009;20:518-525.

¹¹⁰ CNAMTS. Accompagnement pharmaceutique des patients sous traitement par AVK : premier bilan à un an. (2014).

09.1 Gestion des hémorragies sous anticoagulant oral

Les AOD exposent, comme les AVK, à des complications hémorragiques, spontanées ou secondaires à un traumatisme, à un surdosage ou à une chirurgie.

La prise en charge des surdosages et des hémorragies sous AVK, anticoagulants pour lesquels on dispose d'une expérience importante, est actuellement bien définie dans différentes recommandations¹¹¹. Elle doit notamment être guidée par la mesure de l'INR, biomarqueur de l'effet anticoagulant, et repose sur l'administration de concentré de complexe prothrombinique (CCP) et de vitamine K. La conduite à tenir pour prévenir le risque hémorragique en cas de chirurgie est également bien définie.

S'agissant des hémorragies sous AOD, leur prise en charge est plus complexe et moins bien définie, s'appuyant actuellement sur des consensus d'experts. Le risque d'hémorragies graves est l'une des principales préoccupations liée à leur mise sur le marché en l'absence d'antidote et de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante. Le dabigatran est le seul AOD disposant désormais, depuis 2016, d'un agent de neutralisation spécifique (PRAXBIND).

Les propositions de prise en charge^{112,113}, communes aux AOD en l'absence d'agent de réversion, reposent sur des mesures symptomatiques (compression mécanique, embolisation, vasoconstricteur, agents hémostatiques,...) et sur l'utilisation hors AMM, dans les cas les plus graves, de facteurs de la coagulation insuffisamment évalués dans ces situations et relevant d'un cadre spécialisé. L'hémodialyse pourrait avoir un intérêt pour le dabigatran.

Pour rappel l'indication de l'idarucizumab (PRAXBIND) validée par son autorisation de mise sur le marché est la neutralisation rapide des effets anticoagulants du dabigatran en cas de saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital, ou pour une urgence chirurgicale. Lors de son évaluation initiale, la Commission a considéré qu'il représentait un traitement de 1^{ère} intention, complémentaire aux traitements symptomatiques non spécifiques utilisés, mais ne doit pas retarder leur mise en œuvre. Les données dont on dispose sont limitées (123 patients lors de l'analyse intermédiaire), fondées sur des paramètres biologiques, et ne permettent pas d'estimer son impact sur la morbi-mortalité des patients par rapport à la prise en charge habituelle. A noter que les résultats finaux de l'étude REVERSE-AD, sur un plus grand nombre de patients, sont en cours d'évaluation par la Commission et feront l'objet d'un prochain avis.

Notamment en raison du développement des agents de neutralisation, les stratégies de prise en charge sont en pleine évolution. En septembre 2016, le GIHP a mis à jour ses propositions de 2013^{113,114} pour la prise en charge des hémorragies graves et de la chirurgie urgente avec un AOD. Les propositions de 2013 ne concernaient que le rivaroxaban et le dabigatran, et la mise à jour de 2016 ne concernait que le dabigatran pour lequel un agent de neutralisation spécifique est désormais disponible. Globalement, le mode de prise en charge proposé dépend du type

¹¹¹ HAS. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Avril 2008.

¹¹² Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. ANSM, rapport, avril 2014.

Fibrillation auriculaire non valvulaire - Quelle place pour les anticoagulants oraux ? Fiche BUM – HAS – Juillet 2013 – Mise à jour septembre 2015.

¹¹³ Pernod G. et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase périopératoire (GIHP) - mars 2013. Ann Fr Anest Reanim.

¹¹⁴ Albaladejo, et al. Prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs urgents chez les patients recevant un anticoagulant oral et direct anti-IIa (dabigatran). Réactualisation des propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - septembre 2016.

http://site.geht.org/wp-content/uploads/2017/01/nouvelles_propositions_GIHP_urgences_dabigatran_septembre2016.pdf

d'hémorragie et pourra être guidé par les concentrations plasmatiques en AOD pour les hémorragies graves en dehors d'un organe critique. D'après la mise à jour récente de 2016 :

- La tolérance des agents hémostatiques non spécifiques (concentrés de complexe prothrombinique non activés ou activés) en situation critique (hémorragie ou acte invasif urgent) chez les patients traités par un AOD n'ont pas été formellement démontrées. La littérature est contradictoire et conclut à une hétérogénéité des résultats et souligne la difficulté de les interpréter. Ils exposent à un risque thrombotique potentiel, non évalué dans ces situations spécifiques.
- Les tests de laboratoire permettant de mesurer la concentration des AOD, proposés pour guider la prise en charge, sont maintenant assez largement répandus. Néanmoins leur mise en œuvre sans délai n'est pas possible dans tous les établissements accueillant les urgences. Les tests d'hémostase conventionnels (TCA et TQ) ont des sensibilités généralement faibles et variables suivant l'AOD et le réactif utilisé, ce qui empêche leur standardisation et leur utilisation dans ce contexte. A l'inverse, le temps de thrombine classique (TT) et l'activité anti-Xa, sont très sensibles au dabigatran et aux anti-Xa respectivement. Aucun de ces tests ne peut se substituer de façon fiable à la mesure de leur concentration.

S'agissant plus précisément de la place de PRAXBIND dans la prise en charge des hémorragies graves sous AOD, les auteurs précisent notamment que :

- « En l'absence d'évaluation clinique précise, compte tenu de l'absence de comparaison *versus* les stratégies alternatives de réversion (CCP), il est proposé empiriquement de neutraliser l'effet anticoagulant du dabigatran à l'aide de cet antidote, ou en l'absence d'antidote avec des CCP activés ou non ».
- « La mise à disposition de l'antidote spécifique au dabigatran ne doit pas amener à un excès d'utilisation. Sa prescription doit se faire dans les situations où l'indication de CCP aurait été envisagée. Dans le cas par exemple de l'hémorragie digestive, qui est une complication observée sous dabigatran, il convient de garder la même attitude et de n'envisager l'utilisation de l'antidote spécifique qu'aux saignements actifs avec hémodynamique instable. Le plus souvent, la prise en charge se limite au geste endoscopique et éventuellement une transfusion de concentrés globulaires ».

Ces propositions prennent notamment en compte les résultats intermédiaires de l'étude REVERSE-AD.

Des préconisations de prise en charge spécifiques des hémorragies intracérébrales sous AOD ont également été émises par la Société Française Neuro-Vasculaire¹¹⁵, élaborées en collaboration avec le GFHT (Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose).

La gestion spécifique des hémorragies sous AOD reste donc assez complexe en l'absence de possibilité de suivi de leur activité anticoagulante et d'agent de neutralisation pour les anti-Xa. Les tests biologiques peuvent être utilisés pour orienter la prise en charge mais ne permettent pas d'évaluer précisément le risque hémorragique qui en dépend. Pour le dabigatran, bien qu'il dispose d'un agent de neutralisation, l'efficacité et la tolérance clinique de celui-ci sont encore mal documentées¹¹⁶. Les propositions de prises en charge devraient encore se préciser et évoluer à l'arrivée de nouveaux agents de neutralisation. Actuellement deux sont en développement :

- l'andexanet alfa : agent de neutralisation des anti-Xa (demande d'AMM en cours d'évaluation par l'EMA) ;
- le ciraparantag : agent de neutralisation des anti-Xa dont le fondaparinux, des inhibiteurs de la thrombine (anti-IIa) et des héparines.

¹¹⁵ Hémorragie intracérébrale sous anticoagulants oraux directs. Préconisation pour une prise en charge en urgence. Société Française Neuro-Vasculaire. Mai 2014. Réactualisation juin 2016.

¹¹⁶ Les résultats finaux de l'étude REVERSE-AD, sur un plus grand nombre de patients, sont en cours d'évaluation par la Commission et feront l'objet d'un prochain avis.

A noter que le GIHP et d'autres groupes d'experts ont également émis des propositions en vue de prévenir la survenue des hémorragies en cas de chirurgie programmée ou urgente^{117,118}.

09.2 Surveillance biologique des AOD

L'utilisation du dabigatran, du rivaroxaban, de l'apixaban et de l'edoxaban ne requiert pas de suivi de l'activité anticoagulante en routine.

Néanmoins, lors de la réévaluation de PRADAXA en décembre 2014, la Commission a considéré que les données issues de l'étude de Reilly¹¹⁹ et de différentes publications^{120,121,122} posaient la question de la nécessité de la surveillance biologique du traitement par un dosage plasmatique du dabigatran, en particulier chez les sujets à risque (patients très âgés, insuffisants rénaux et/ou de petits poids) du fait de la variabilité intra- et interindividuelle des taux plasmatiques.

Ces différentes publications ont également interpellé l'EMA. Une procédure réglementaire portant sur la question de la surveillance biologique du dabigatran en vue d'améliorer son rapport bénéfice/risque a été ainsi ouverte par le CHMP en juillet 2014. Cette réflexion a ensuite été élargie à l'ensemble des AOD pour lesquels des procédures réglementaires ont également été lancées. Une réflexion sur d'éventuelles recommandations pour la surveillance biologique d'un traitement par AOD en dehors des situations d'urgence est actuellement conduite par l'EMA.

Le CHMP a ainsi adressé plusieurs requêtes d'informations complémentaires aux différents laboratoires. L'objectif était d'évaluer si l'ensemble des données disponibles soutenait le fait qu'une surveillance biologique permettrait d'améliorer le rapport bénéfice/risque des AOD, par rapport aux ajustements de posologie actuellement recommandés dans le RCP.

Les différentes procédures sont désormais closes depuis début 2017. Le CHMP a notamment conclu que le suivi biologique de routine n'était pas recommandé, estimant que les données étaient insuffisantes pour permettre l'élaboration de recommandations générales pour l'ensemble des patients sous AOD¹²³. Le CHMP a néanmoins souligné qu'il pourrait exister des sous-groupes de patients chez qui le risque hémorragique ou thromboembolique pourrait être diminué par un suivi biologique limité en début de traitement ou dans des situations cliniques particulières.

D'après les éléments qui ont été communiqués à la Commission, l'EMA a été confrontée à certains obstacles ne lui permettant pas de statuer définitivement sur cette problématique. A l'issue de ces procédures, le CHMP a décidé d'effectuer lui-même les différentes analyses nécessaires, avec l'aide des pays Membres. Un protocole d'étude est en cours d'élaboration. Le calendrier prévisionnel d'avancement de ce travail n'est pas disponible.

Pour aucun des AOD il n'a été établi de corrélation entre un paramètre biologique d'hémostase et l'effet clinique du traitement (hémorragique ou thrombotique).

¹¹⁷ Gestion des Anticoagulants Oraux Directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP). Septembre 2015.

¹¹⁸ Sié P. et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-lia ou anti-Xa direct. *Ann Fr Anesth Reanim* (2011).

¹¹⁹ Reilly PA, et al. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *JACC* 2014;63:321-8.

¹²⁰ Cohen D.. Concerns over data in key dabigatran trial. *BMJ* 2014;349:g4747.

¹²¹ Deborah Cohen investigations editor, The BMJ. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ* 2014;349:g4670.

¹²² Zosia Kmietowicz. Boehringer Ingelheim withheld safety analyses on new anticoagulant, The BMJ investigation finds. *BMJ* 2014;349:g4756.

¹²³ Ces éléments étaient disponibles pour le dabigatran et ont été mentionnés dans l'avis de réévaluation isolée de PRADAXA en décembre 2016.

Cf. annexe 5.

011 RESUME & DISCUSSION

011.1 Prévention des AVC/ES en cas de FANV

Dans la prévention des AVC et ES chez des patients ayant une FANV, la Commission a considéré les données précédemment analysées ainsi que les nouvelles données cliniques reposant principalement sur les études observationnelles réalisées à la demande de la Commission afin de documenter l'impact de morbi-mortalité des AOD et les modalités d'utilisation en conditions réelles.

Pour rappel, les études pivots réalisées dans la prévention des AVC et ES chez les patients ayant une FANV ont démontré, en comparaison à la warfarine, en termes de prévention des AVC et ES chez des patients ayant une FANV (critère de jugement principal) :

- la supériorité du dabigatran 150 mg x 2/j et la non-infériorité du dabigatran 110 mg x 2/j, dans une étude réalisée selon un schéma en ouvert pouvant conduire à une sur-estimation de la quantité d'effet du dabigatran. Il est rappelé que l'ensemble des patients a été randomisé dans l'un des 3 groupes de traitement sans critère prédéfini d'éligibilité pour le dosage à 110 mg ;
- la non-infériorité du rivaroxaban (20 mg/j, ou 15 mg/j en cas d'insuffisance rénale modérée) ;
- la supériorité de l'apixaban (5 mg x 2/j, ou 2,5 mg x 2/j pour les patients de plus de 80 ans, de moins de 60 kg ou ayant une insuffisance rénale modérée) ;
- la non-infériorité de l'edoxaban (60 mg x 1/j, ou 30 mg x 1/j pour les patients avec un poids ≤ 60 kg, une insuffisance rénale modérée ou un traitement concomitant par certains inhibiteurs de la P-gp).

En termes de risque hémorragique, ces études avaient montré, en comparaison à la warfarine :

- une incidence plus faible des hémorragies majeures de tout type avec le dabigatran 110 mg, l'edoxaban et l'apixaban. Seule la supériorité de l'apixaban a été formellement établie par une méthodologie robuste. Il n'a pas été mis en évidence de différence avec le dabigatran 150 mg et le rivaroxaban ;
- une incidence plus faible des hémorragies intracrâniennes avec l'ensemble des AOD ;
- une incidence plus élevée des hémorragies gastro-intestinales avec le rivaroxaban, le dabigatran (aux deux dosages) et l'edoxaban.

Au regard de ces données, la Commission a considéré que l'apixaban était l'AOD qui présentait le meilleur niveau de preuve dans la démonstration de son intérêt *versus* warfarine sur les critères principaux d'efficacité et de tolérance.

Les principales études observationnelles françaises mises en place par les laboratoires pour documenter l'impact de morbi-mortalité des AOD en réponse à la demande de la Commission sont les études BROTHER et ENGEL 2 réalisées sur le SNIIRAM. Ces études fournissent des données observationnelles à plus long terme (12 mois) que celles déjà disponibles, uniquement pour le rivaroxaban et le dabigatran (études en cours pour l'apixaban). Les analyses ont porté sur des patients naïfs d'un traitement anticoagulant oral et débutant un traitement par rivaroxaban, dabigatran ou AVK en 2013 (ENGEL) ou en 2013/2014 (BROTHER).

Dans ces études, les comparaisons entre le rivaroxaban (tous dosages) et les AVK suggèrent un moindre risque d'hémorragies majeures (dont les AVC hémorragiques) sous rivaroxaban, et n'ont pas mis en évidence de différence sur le risque d'AVC ischémique/ES à l'exception de l'étude BROTHER où il a été observé un risque moindre sous rivaroxaban 20 mg que sous AVK. Ces résultats sont globalement concordants avec ce qui a été observé dans l'étude pivot. S'agissant des comparaisons entre le dabigatran (tous dosages confondus) et les AVK issues de l'étude

ENGEL 2, il a notamment été observé un risque moindre d'hémorragies majeures (dont les AVC hémorragiques) et d'AVC ischémique/ES avec le dabigatran. Ces analyses, sans distinguer les deux dosages de dabigatran, restent difficiles à interpréter en l'absence de test d'interaction ou a minima d'analyses selon le dosage, au regard des résultats de l'étude RE-LY. Il en est de même pour les comparaisons entre le dabigatran et le rivaroxaban issues de l'étude BROTHER en raison de choix méthodologiques discutables (comparaisons des dosages faibles entre eux et des dosages standards entre eux, absence d'analyses de sensibilité). Ces deux comparaisons, dosages faibles puis dosages standards entre eux, suggèrent un risque plus élevé d'hémorragies majeures (dont les AVC hémorragiques) sous rivaroxaban par rapport au dabigatran, mais leurs résultats divergent sur le critère AVC ischémique/ES. Par ailleurs on peut s'interroger sur le fait que l'étude ENGEL 2 ne prévoyait aucune comparaison du dabigatran au rivaroxaban et regretter que l'étude BROTHER n'ait pas inclus l'apixaban alors que celui-ci était déjà disponible. Les résultats à 2 et/ou 3 ans de ces deux études sont attendus prochainement.

Les données de morbi-mortalité issues de ces études observationnelles sont à interpréter avec prudence. Elles sont d'un moindre niveau de preuve que celles issues des études pivots randomisées disponibles en raison de leurs différentes limites méthodologiques (biais d'indication difficilement contrôlable, défaut d'informations sur des variables médicales ou biologiques concernant certains facteurs de risque obligeant à approcher certaines variables d'intérêt connues ou suspectées d'être des facteurs de confusion de façon indirecte, exclusion de nombreux patients des analyses en cas d'appariement, multiplicité des tests).

Globalement, ces études n'ont pas mis en évidence de risque hémorragique supplémentaire par rapport à qui a été observé dans les études, en comparaison aux AVK.

Les nouvelles données disponibles sur le risque de SCA ne sont pas de nature à remettre en cause les conclusions précédentes de la Commission sur le sur-risque associé au dabigatran en comparaison à la warfarine identifié dans l'étude RE-LY, conclusions étayées par des méta-analyses de comparaisons directes dont les résultats sont concordants. Le dabigatran est le seul AOD pour lequel ce sur-risque a été observé.

Aucune nouvelle méta-analyse n'a été retenue pour cette évaluation.

A ce jour, il n'a pas été établi de corrélation entre un paramètre biologique d'hémostase et l'effet clinique du traitement pour l'ensemble des AOD. La question de la mesure du degré d'anticoagulation des patients sous AOD est toujours en discussions à l'EMA. Un protocole d'étude visant à évaluer la possibilité de cette mesure et l'intérêt d'une surveillance dans certaines populations est en cours.

Bien qu'un antidote au dabigatran soit désormais disponible, aucune nouvelle donnée pertinente ne permet d'évaluer l'impact de l'agent de neutralisation du dabigatran sur la morbi-mortalité des patients en cas d'hémorragies menaçant le pronostic vital par rapport à la prise en charge habituelle¹²⁴.

Les données d'utilisation actualisées (toutes indications confondues) montrent une progression constante des prescriptions d'AOD depuis 2012. Bien qu'aujourd'hui 62% des patients traités par un anticoagulant oral reçoivent un AVK, les AOD sont désormais, depuis 2015, davantage prescrits en 1^{ère} intention (rivaroxaban et l'apixaban en tête), contrairement aux recommandations de la Commission de 2014.

L'ensemble des données épidémiologiques disponibles pour le rivaroxaban et le dabigatran confirment un profil de patients différent selon l'anticoagulant prescrit à l'instauration du traitement. On observe ainsi une prescription préférentielle d'un AVK aux patients les plus à risque thrombotique et hémorragique. Les AOD ont été plus fréquemment instaurés par des cardiologues

¹²⁴ Les résultats finaux de l'étude REVERSE-AD, sur un plus grand nombre de patients, sont en cours d'évaluation par la Commission et feront l'objet d'un prochain avis.

que les AVK, à l'exception des faibles dosages utilisés hors-AMM (sous-dosages) davantage prescrits par des médecins généralistes. Les études sur le SNIIRAM montrent également un profil de patients différents selon le dosage de l'AOD, les faibles dosages étant prescrits à une population plus à risque hémorragique et thrombotique que celle mise sous dosage standard. Le dosage standard à 20 mg du rivaroxaban a été le plus prescrit, tandis qu'il s'agissait du dosage faible à 110 mg pour le dabigatran. Le SNIIRAM ne permet pas de savoir si ces dosages ont été prescrits à bon escient, notamment en l'absence de données sur la clairance rénale des patients.

Les nouvelles études observationnelles montrent l'existence d'usages non conformes des anticoagulants oraux en France. Pour les AOD, les principaux usages non conformes observés sont la prescription chez des patients sans facteur de risque thromboembolique (score CHADS-VASC=0) et des pratiques de sous-dosage (prescription d'un comprimé par jour au lieu de deux ou de faibles dosages hors-AMM). Les sous-dosages font l'objet d'un signal de pharmacovigilance, particulièrement surveillé par l'ANSM, dont l'évaluation est difficile. Les données actuelles ne permettent pas d'estimer l'impact de telles pratiques sur le risque thrombotique ou hémorragique des patients. Des pratiques similaires existent également sous AVK, bien qu'elles semblent moins fréquentes : leur prescription chez des patients CHA2DS2-VASC=0 a été observée dans ces mêmes études et des cas de sous-dosages intentionnels ont également été signalés par des experts. Par ailleurs, d'après ces études, les patients avec un score CHADS2-VASC=1 pour qui un traitement anticoagulant n'est pas systématique représenteraient une part substantielle des patients traités, en particulier parmi les patients sous AOD. Il a également été observé des cas de surdosage, en l'absence d'adaptation posologique chez des patients relevant d'une diminution de dose d'après les RCP. Ce constat conduit à des recommandations de bon usage par la Commission.

Le suivi de pharmacovigilance national des AOD a par ailleurs mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance, notamment les risques de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique sous rivaroxaban, qui ont été ajoutés au RCP. Une demande de la France sera par ailleurs faite pour l'ajout des risques de vascularite et d'alopecie au RCP de l'apixaban. En juin 2017, l'arrêt du suivi national du dabigatran et du rivaroxaban a été décidé par l'ANSM.

S'agissant des données spécifiques aux AVK, aucune nouvelle donnée d'efficacité pertinente n'est disponible depuis les dernières évaluations de la Commission. On ne dispose actuellement d'aucune étude de comparaison directe des différents AVK entre eux.

Une enquête de pharmacovigilance de 2014 a confirmé que l'utilisation de la fluindione est plus fréquemment associée à la survenue d'atteintes immuno-allergiques que celles des autres AVK. Il s'agit d'atteintes rares mais souvent sévères, en particulier rénales, hépatiques, hématologiques ou cutanées à type de DRESS. Ces réactions immuno-allergiques survenaient habituellement au cours des 6 premiers mois de traitement. L'enquête montre qu'une altération de la fonction rénale persiste chez certains patients (43%) notamment avec l'apparition d'une insuffisance rénale chronique ou l'aggravation d'une insuffisance rénale chronique préexistante. Ces séquelles sont généralement observées en cas de retard au diagnostic et d'arrêt tardif du traitement par la fluindione. Afin de limiter ce risque d'atteinte immuno-allergique, l'ANSM recommande aux professionnels de santé de privilégier la prescription d'un AVK de la famille des coumariniques en première intention lors de l'instauration d'un traitement.

La CNAMTS a évalué spécifiquement la persistance et à l'observance des patients débutant un anticoagulant oral pour une FANV au cours du 1^{er} semestre 2013, au travers d'études ad-hoc réalisées à partir du SNIIRAM.

Une étude a montré une proportion relativement faible de patients observants (PJC \geq 80% pour 53% des patients du groupe dabigatran et pour 60% du groupe rivaroxaban). Les résultats suggèrent que l'existence d'une maladie rénale chronique ou d'une cardiopathie ischémique concomitante à la FANV serait un facteur de risque de mauvaise observance, retrouvé dans les deux cohortes d'AOD. Une meilleure observance a été retrouvée chez les patients les plus sévères. L'observance a par ailleurs été l'un des nombreux critères exploratoires évalués dans les études BROTHER et ENGEL 2, en utilisant une autre méthode de calcul (MPR). La proportion de

patients observants a été proche de 100% pour les deux AOD. La grande hétérogénéité de la mesure de l'observance dans les études observationnelles rend les résultats très difficiles à interpréter. Les indicateurs utilisés ont la même limite, à savoir qu'il s'agit d'une mesure indirecte de l'observance, basée sur le nombre de comprimés délivrés et non sur le nombre de comprimés réellement pris. Bien que largement utilisé dans la littérature, le MPR présente par ailleurs l'inconvénient de souvent surestimer l'observance des patients.

Les études réalisées par les laboratoires sur le SNIIRAM ou celles de la CNAMTS ne mettent pas en évidence une meilleure persistance du dabigatran ou du rivaroxaban par rapport aux AVK, de même que l'étude menée sur la base IMS qui a inclus l'apixaban. Les arrêts ou les changements de traitement ont été observés plus précocement sous rivaroxaban ou dabigatran que sous AVK. Néanmoins ces données restent difficiles à interpréter.

011.2 Traitement des TVP/EP et prévention des récives

Depuis la dernière réévaluation des AOD en 2014 (dabigatran et rivaroxaban), deux nouveaux AOD ont obtenu une AMM dans cette indication en 2015 : l'apixaban et l'edoxaban. Le rivaroxaban a également été réévalué dans cette indication en 2016. L'ensemble des études randomisées ayant évalué l'un de ces traitements ont déjà été prises en compte par la Commission. L'ensemble des nouvelles données disponibles ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions issues de ces études cliniques.

Il n'a pas été réalisé de nouvelle étude comparant les AOD en conditions réelles d'utilisation en France.

Aucune nouvelle méta-analyse n'a été retenue pour cette évaluation.

Une nouvelle étude (PADIS-PE) randomisée en double aveugle a évalué, *versus* placebo, le bénéfice de la poursuite d'un traitement anticoagulant par warfarine pendant 18 mois supplémentaires après un traitement initial de 6 mois par AVK pour une embolie pulmonaire. Le taux de survenue d'un nouvel épisode d'embolie pulmonaire ou d'hémorragie majeure au cours des 18 mois de traitement additionnel (critère principal) a été plus faible sous warfarine que sous placebo. Néanmoins à 42 mois, soit 2 ans après l'arrêt du traitement, ce bénéfice n'était plus observé. Cette étude pose donc la question de la durée de traitement par AVK après une EP provoquée.

Aucune nouvelle donnée d'efficacité pertinente n'a été versée pour la fluindione ni l'acénocoumarol.

Le risque d'atteinte immuno-allergique sous fluindione concerne également cette indication.

011.3 Thromboprophylaxie en chirurgie programmée PTH/PTG

Depuis la dernière réévaluation des AOD en 2014 (PRADAXA, XARELTO, ELIQUIS), aucun nouvel anticoagulant oral n'a obtenu l'AMM dans cette indication.

Aucune nouvelle étude randomisée n'est disponible. Aucune nouvelle méta-analyse n'a été retenue pour cette évaluation. Les nouvelles données observationnelles françaises ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions tirées des essais randomisés.

Une étude française (ATTOS) sur le SNIIRAM, visant à documenter en conditions réelles d'utilisation l'impact à long terme de l'apixaban sur la morbi-mortalité par rapport à la prise en charge habituelle, a inclus les patients hospitalisés pour une chirurgie orthopédique en France entre janvier 2013 et septembre 2014 avec un retour à domicile à la sortie d'hôpital. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre l'apixaban et le traitement HBPM sur le risque d'ETE, le

risque hémorragique ou le risque de décès, aussi bien pour la PTH que la PTG. Néanmoins, cette étude présente des limites importantes, notamment la non-inclusion des patients redirigés vers une autre unité de soins à la sortie d'hospitalisation (40 à 50% selon l'indication), qui représentaient les patients les plus à risque.

Les nouvelles données observationnelles françaises montrent une utilisation du rivaroxaban et du dabigatran pour des durées plus longues que celles testées dans les essais, surtout en chirurgie du genou, comme cela avait déjà été observé pour le dabigatran et conformément aux recommandations par certaines sociétés savantes. Elles confirment également une prescription préférentielle d'un traitement par HBPM chez les patients les plus à risque. Une prescription dans une indication de chirurgie orthopédique non validée a été observée aussi bien pour l'apixaban que le rivaroxaban (respectivement pour 4% et 9% des patients).

012 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

012.1 Prévention de l'AVC et de l'ES dans la FA

La stratégie thérapeutique se fonde sur les données disponibles à ce jour et sur le rapport de l'ANSM¹²⁵ sur les anticoagulants disponibles en France, actualisée en avril 2014.

Les anticoagulants oraux antivitamines K (AVK) sont indiqués dans la prévention des accidents thrombo-emboliques, notamment en cas de fibrillation auriculaire, y compris non valvulaire. Trois spécialités sont disponibles :

- deux dérivés coumariniques : la warfarine (COUMADINE) et l'acénocoumarol (SINTROM et MINISINTROM) ;
- un dérivé de l'indanedione : la fluindione (PREVISCAN).

Leur utilisation nécessite une surveillance régulière de leur effet anticoagulant par la mesure de l'INR (International Normalized Ratio) pouvant conduire à des ajustements de dose.

Quatre anticoagulants oraux non antivitamines K (AOD), l'apixaban (ELIQUIS), le rivaroxaban (XARELTO), l'edoxaban (LIXIANA) et le dabigatran (PRADAXA), ont également l'AMM en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire, lorsque celle-ci est associée à au moins un des facteurs de risque suivants, soit un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 pour les hommes et ≥ 2 pour les femmes :

- antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT)
- âge ≥ 75 ans
- insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II),
- diabète,
- hypertension artérielle.

Les trois premiers sont des inhibiteurs directs du facteur Xa et le quatrième est un inhibiteur direct de la thrombine (facteur IIa). Tous les AOD ont été comparés à la warfarine. Aucune étude de haut niveau de preuve n'a été réalisée spécifiquement à ce jour dans les populations les plus fragiles (patients âgés, de petits poids ou insuffisants rénaux). Ces populations ont été incluses dans les essais pivots, en particulier les personnes d'au moins 75 ans qui ont représenté 31% à 44% des patients et celles de plus de 80 ans qui ont représenté entre 13% et 17%¹²⁶. Dans les études observationnelles françaises réalisées à partir du SNIIRAM, la proportion des patients âgés d'au moins 80 ans à l'instauration du traitement était d'environ 35%, mais variable selon l'AOD et le dosage : entre 4% pour le dabigatran 150 mg (posologie non conforme au RCP) et 60% pour le rivaroxaban 15 mg (posologie recommandée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère).

Ces quatre médicaments ont en commun l'absence de surveillance de l'anticoagulation en routine. Ils ne nécessitent pas de contrôle biologique. La dose à administrer est fixe. Bien que moins

¹²⁵ Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. ANSM, rapport, avril 2014.

¹²⁶ Donnée non disponible pour l'étude ROCKET-AF ayant évalué le rivaroxaban.

nombreuses qu'avec les AVK, des interactions médicamenteuses entre les AOD et d'autres médicaments sont possibles et susceptibles d'augmenter ou de diminuer les concentrations plasmatiques (cf. RCP des différentes spécialités).

On ne dispose pour l'instant d'aucun moyen de mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation qu'ils induisent. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation.

Du fait de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, leur action est très sensible à l'oubli d'une prise.

Lors de l'instauration du traitement anticoagulant, la Commission considère qu'un AVK ou un AOD peut être prescrit en première intention¹²⁷. **Le choix entre ces deux familles d'anticoagulants sera fait au cas par cas en tenant compte d'un nombre important de critères**, notamment de l'âge, du poids, de l'état de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance et de la préférence du patient après information adaptée. Tous ces anticoagulants sont susceptibles d'induire des hémorragies graves. **A la différence des AOD, on dispose pour les AVK de davantage de recul dans leur utilisation et de la possibilité de surveiller le degré d'anticoagulation, en particulier chez les patients les plus fragiles.**

Si le choix se porte sur un AVK, au regard des atteintes immuno-allergiques rares mais graves plus fréquemment observées dans les 6 premiers mois avec la fluindione par rapport aux autres AVK, la Commission s'associe à l'ANSM pour recommander que :

- la prescription d'un AVK de la famille des coumariniques doit être privilégiée en instauration de traitement, en notant que la warfarine est l'AVK le mieux évalué ;
- chez les patients traités par fluindione au long cours (plus de 6 mois), bien équilibrés et avec une bonne tolérance au traitement, il n'y a pas de raison de modifier le traitement ;
- chez les patients ayant récemment débuté un traitement par fluindione (moins de 6 mois), la fonction rénale doit être surveillée régulièrement au cours des 6 premiers mois de traitement ainsi que tout signe pouvant évoquer un effet indésirable immuno-allergique de type cutané, hépatique ou hématologique. Le rôle potentiel de la fluindione doit être évoqué en cas d'altération de la fonction rénale et/ou du bilan hépatique, d'apparition d'une neutropénie brutale ou de manifestations cutanées, surtout dans les mois qui suivent l'initiation du traitement. En cas de confirmation de l'atteinte immuno-allergique, la fluindione doit être arrêtée rapidement et définitivement. Il est recommandé d'envisager le remplacement par un autre anticoagulant oral ainsi que la mise en place d'une corticothérapie à débiter dans les meilleurs délais.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument pour remplacer un traitement par antivitamine K efficace avec un INR bien équilibré et bien toléré par un autre anticoagulant oral.

Lorsqu'un AOD est envisagé (apixaban, dabigatran, edoxaban ou rivaroxaban), le choix doit tenir compte des caractéristiques du patient concerné ainsi que des profils pharmacologiques et des modalités de prescription propres à chaque médicament. Il convient de prendre en considération le fait que les AOD sont en partie éliminés par le rein. Parmi les quatre AOD, le dabigatran est celui qui est le plus éliminé par voie rénale (cf. chapitre 05.3) et le seul qui est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr entre 15 et 29 ml/min). Il est également le seul AOD exposant les patients à une majoration du risque de SCA par rapport à la warfarine. Il est à noter que c'est l'apixaban (ELIQUIS) qui a le meilleur niveau de preuve dans la démonstration de son intérêt *versus* warfarine (étude en double-aveugle, supériorité établie notamment sur les critères principaux d'efficacité et de tolérance). Pour le dabigatran, les données reposent sur une étude ouverte, donc de plus faible niveau de preuve que celles des trois autres AOD. L'intérêt thérapeutique de la dose réduite de dabigatran (110 mg), nécessaire chez certains patients pour

¹²⁷ Cette recommandation est en accord avec les recommandations américaines (2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2014;64(21):e1-76). La Commission ne souscrit pas à celles européennes qui recommandent, en instauration de traitement, l'un des quatre AOD préférentiellement à un AVK à dose ajustée (2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; 37: 2893–2962).

réduire le risque hémorragique, est moins bien étayé. Par ailleurs le dabigatran est actuellement le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique (PRAXBIND, idarucizumab). L'impact de celui-ci en termes de morbi-mortalité par rapport à la prise en charge habituelle ne peut cependant être estimé à partir des données cliniques disponibles. Lors de son évaluation initiale, la Commission a considéré que cet agent de neutralisation représentait un traitement de 1^{ère} intention, complémentaire aux traitements symptomatiques non spécifiques¹²⁸. En cas de surexposition au rivaroxaban, à l'apixaban ou à l'edoxaban, aucun agent de neutralisation spécifique n'est à ce jour disponible. Les propositions de prise en charge communes aux AOD reposent sur des mesures symptomatiques (compression mécanique, embolisation, vasoconstricteur, agent hémostatique,...). En l'absence d'agent de neutralisation spécifique, elle repose sur l'utilisation hors AMM de facteurs de la coagulation dans les cas les plus graves. L'hémodialyse pourrait avoir un intérêt pour le dabigatran.

Dans un contexte d'utilisation croissante et de mésusages observés en France pour l'ensemble des AOD disponibles, la Commission souhaite alerter les prescripteurs sur la nécessité de respecter les RCP de ces médicaments. Les mésusages identifiés, notamment dans les études observationnelles demandées par la Commission, ont été essentiellement des prescriptions à des posologies non conformes (sous-dosages ou absence de réduction posologique) ou dans des populations pour lesquelles un traitement anticoagulant par AOD n'est ni indiqué ni recommandé (dont CHADS2-VASC=0 et maladie valvulaire). L'impact de ces différentes pratiques sur le risque de survenue d'événements thromboemboliques ou hémorragiques ne peut être estimé. Les sous-dosages intentionnels, probablement motivés par la crainte des hémorragies, exposent les patients à une moindre efficacité du traitement sur la prévention des AVC et des embolies systémiques. Cette pratique préoccupante a également été signalée avec l'utilisation des AVK par des experts, bien que difficile à documenter dans les études observationnelles. Il apparaît néanmoins dans ces études que les AVK, comme les AOD, sont prescrits chez des patients avec un score CHADS2-VASC=0 pour lesquels une anticoagulation n'est pas recommandée. Par ailleurs, les patients avec un score CHADS2-VASC=1, pour qui un traitement anticoagulant n'est pas systématique, représenteraient une part substantielle des patients traités, en particulier parmi les patients sous AOD.

Ainsi la Commission rappelle, conformément aux recommandations européennes¹²⁹, que :

- chez les hommes avec un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 et les femmes avec un score ≥ 3 (Grade IA), un traitement anticoagulant oral est recommandé ;
- chez les hommes avec un score CHA₂DS₂-VASc égal à 1 et les femmes avec un score égal à 2, le traitement anticoagulant est à considérer en fonction des caractéristiques individuelles et des préférences du patient (Grade IIaB) ;
- chez les hommes et les femmes sans facteurs de risque supplémentaire, un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire pour la prévention des AVC n'est pas recommandé (Grade IIIB).

L'absence de nécessité en pratique courante de mesurer le degré d'anticoagulation sous AOD ne doit pas entraîner un suivi clinique moindre de ces patients. La question de l'utilité d'une surveillance des concentrations plasmatiques des AOD dans le but de diminuer les risques hémorragique et thrombotique reste posée.

¹²⁸ Avis d'inscription du 25 mai 2016. Les résultats finaux de l'étude REVERSE-AD sont en cours d'évaluation par la Commission et feront l'objet d'un prochain avis.

¹²⁹ Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; 37: 2893–2962.

012.2

Traitement des TVP/EP et prévention des récurrences

► Traitement des thromboses veineuses profondes et prévention des récurrences

Chez les patients ayant une thrombose veineuse profonde, l'objectif thérapeutique est d'éviter l'extension de la thrombose, de prévenir la survenue d'une embolie pulmonaire et de réduire le risque de survenue des complications à long terme (syndrome post-thrombotique, hypertension artérielle pulmonaire chronique).

Le traitement anticoagulant comprend par voie parentérale une HNF, une HBPM avec un relais précoce par AVK. Par rapport aux HNF, l'intérêt des HBPM réside dans leurs modalités d'administration, qui sont plus pratiques : 1 à 2 administrations quotidiennes par voie SC versus mise en place d'un abord veineux pour une perfusion IV continue, surveillance biologique simplifiée chez certains patients. Mais les HBPM exposent comme les HNF au risque de thrombopénie d'origine immuno-allergique et elles nécessitent une surveillance plaquettaire même si ce risque est moindre. En l'absence de risque hémorragique important (ce qui exclut les patients de petits poids, avec une insuffisance rénale modérée à sévère, très âgés), le fondaparinux par voie SC (ARIXTRA) représente une autre alternative.

L'apixaban (ELIQUIS), le rivaroxaban (XARELTO) et l'edoxaban (LIXIANA), anticoagulants d'action directe par voie orale, représentent des alternatives à ces traitements en 1^{ère} intention. Néanmoins, la Commission n'est pas favorable à leur utilisation dans certaines populations fragiles (patient > 75 ans ou insuffisant rénal ou de faible poids) en raison d'une possible majoration du risque hémorragique car peu représentés dans les études disponibles. A noter que pour le rivaroxaban les données reposent sur une étude pivot réalisée en ouvert, pouvant conduire à une sur-estimation de la quantité d'effet. En l'absence de comparaison directe, la place des AOD par rapport au fondaparinux n'est pas connue.

L'intérêt de l'apixaban et du rivaroxaban dans la prévention des récurrences d'ETEVE au long cours a été évalué *versus* placebo jusqu'à 24 mois, essentiellement chez des patients à faible risque hémorragique. Les critères de sélection des patients pouvant bénéficier de cette stratégie ne sont pas clairement définis et les données ne permettent pas de conclure sur la durée optimale de traitement. L'expérience de l'utilisation de l'edoxaban pour une durée de traitement supérieure à 12 mois reste limitée. On ne dispose pas de données permettant de les situer par rapport aux autres anticoagulants oraux. Si la poursuite du traitement semble pertinente, le report du traitement initial efficace et bien toléré vers un autre anticoagulant oral n'est pas justifié.

La durée du traitement ainsi que la décision de poursuivre le traitement, doivent être étudiées au cas par cas après évaluation du bénéfice thérapeutique par rapport au risque hémorragique.

La durée optimale de traitement doit être discutée en fonction du contexte de survenue de l'événement initial et des caractéristiques des patients. Une durée de traitement courte (3 mois) est envisagée en présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation). Une durée de traitement plus longue peut être envisagée en présence de facteurs de risques permanents (par ex. : cancer en cours de traitement) ou d'une TVP idiopathique. Les recommandations de bonne pratique de l'Afssaps de 2009¹³⁰ suggèrent des facteurs de modulations pour un allongement ou une réduction de ces durées de traitement.

A noter que le dabigatran (PRADAXA) dispose d'une AMM dans cette indication mais n'a pas été évalué par la commission de la Transparence. Il n'est donc pas remboursable.

► Traitement des embolies pulmonaires et prévention des récurrences

Selon sa gravité, la prise en charge d'une embolie pulmonaire est hospitalière (en soins intensifs) ou ambulatoire. Le traitement anticoagulant de référence est une HNF administrée par voie IV, quel que soit le degré de gravité. Un relais par anticoagulant oral est mis en œuvre rapidement.

¹³⁰ Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Recommandations de bonne pratique. Afssaps. décembre 2009.

Chez les patients ayant une embolie pulmonaire non compliquée, sans défaillance hémodynamique, une HBPM (tinzaparine notamment) est une alternative aux HNF. En l'absence de risque hémorragique important (ce qui exclut les patients de petits poids, avec une insuffisance rénale modérée à sévère, très âgés), le fondaparinux par voie SC (ARIXTRA) est une autre alternative. Les HBPM et le fondaparinux sont plus faciles d'emploi et ont un risque moindre de thrombopénie que l'HNF. En cas d'embolie pulmonaire à haut risque d'instabilité hémodynamique, de risque hémorragique élevé, d'insuffisance rénale sévère et en périopératoire, l'HNF reste le traitement de choix.

L'apixaban, le rivaroxaban et l'edoxaban sont des alternatives à ces traitements en 1^{ère} intention. Comme dans le traitement des TVP, la Commission n'est pas favorable à leur utilisation dans certaines populations fragiles (patient > 75 ans ou insuffisant rénal ou de faible poids) en raison d'une possible majoration du risque hémorragique, car peu représentés dans les études. A noter que pour le rivaroxaban les données reposent sur une étude pivot réalisée en ouvert, pouvant conduire à une sur-estimation de la quantité d'effet. La place des AOD par rapport au fondaparinux n'est pas connue.

La durée du traitement, de 3 mois au moins, doit être définie au cas par cas en fonction de la situation clinique (survenue d'une HTAP, présence d'un facteur déclenchant majeur transitoire, forme idiopathique récidivante ...).

La décision de poursuivre le traitement ainsi que la durée du traitement doivent être étudiées au cas par cas après évaluation du bénéfice thérapeutique par rapport au risque hémorragique. On ne dispose pas de données permettant de situer l'apixaban, l'edoxaban et le rivaroxaban par rapport aux autres anticoagulants oraux dans la prévention des récurrences d'ETEVE au long cours.

A noter que comme pour la prise en charge des TVP, le dabigatran (PRADAXA) dispose d'une AMM dans cette indication mais n'a pas été évalué par la commission de la Transparence et n'est pas remboursable.

► Cas des patients ayant un cancer

Pour le traitement initial et jusqu'à 10 jours de traitement, tous les médicaments antithrombotiques injectables ayant l'AMM peuvent être utilisés, notamment HBPM à dose curative, HNF, fondaparinux. Au-delà des 10 premiers jours, des recommandations françaises et internationales préconisent de poursuivre le traitement par HBPM à dose curative pendant une durée optimale de 6 mois, ou à défaut 3 mois minimum. Seules la daltéparine et la tinzaparine ont l'AMM dans le traitement prolongé de la MTEV symptomatique et la prévention de ses récurrences, chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie.

La Commission n'est pas favorable à l'utilisation des différents AOD chez ces patients, car peu représentés dans les études.

012.3 Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée PTH/PTG

L'objectif de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse est d'éviter les deux complications que sont l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique ; elle est réalisée habituellement jusqu'à déambulation active du patient.

Après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur pour pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou, le risque thromboembolique est élevé et nécessite une thromboprophylaxie à court terme (dans les 10 jours suivant l'acte chirurgical). Les anticoagulants de 1^{ère} intention prescrit peuvent être une héparine de bas poids moléculaire (HBPM non inférieure par rapport aux HNF) ou le fondaparinux 2,5 mg (ARIXTRA 2,5 mg). Une héparine non fractionnée (HNF, données de morbi-mortalité disponibles pour les HNF) est préconisée en cas d'insuffisance rénale sévère.

La poursuite de la thromboprophylaxie est recommandée en cas de pose d'une prothèse totale de hanche. Seuls, les HNF, les anticoagulants oraux directs, le fondaparinux et deux HBPM, l'énoxaparine (LOVENOX) et la daltéparine (FRAGMINE) sont indiqués en prévention jusqu'à 35 jours. Un relais à la thromboprophylaxie court terme par anticoagulant oral (AVK) est aussi envisageable.

PRADAXA (dabigatran), XARELTO (rivaroxaban) et ELIQUIS (apixaban) sont des antithrombotiques actifs par voie orale. Leur efficacité et leur tolérance ont été comparées pour la thromboprophylaxie court terme (après prothèse de genou) et prolongée (après prothèse de hanche) à celles de l'énoxaparine (LOVENOX).

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère, le traitement de référence est l'HNF et l'utilisation des HBPM est déconseillée (contre-indiquée si $\text{ClCr} < 20 \text{ ml/min}$). Chez certains patients (ayant une insuffisance rénale modérée, sujets âgés de plus de 75 ans), PRADAXA est recommandé à la posologie de 150 mg/j pour la thromboprophylaxie mais les données cliniques sont limitées chez ces patients. L'administration de 2,5 mg SC de fondaparinux sodique (ARIXTRA) semble exposer ces patients à un risque hémorragique accru. Le fondaparinux sodique est contre-indiqué si la $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$, les données sont limitées pour une $20 < \text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$.

Le rivaroxaban (XARELTO) et l'apixaban (ELIQUIS) peuvent être prescrits sans nécessiter d'ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale ($\text{ClCr} > 15 \text{ ml/min}$). En cas d'insuffisance rénale sévère ($15 < \text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$), ces deux AOD sont à utiliser avec prudence tandis que PRADAXA est contre-indiqué. Les données cliniques sont néanmoins limitées chez ces patients. Du fait de son métabolisme, le risque d'accumulation de l'apixaban en cas d'insuffisance rénale modérée pourrait être moindre qu'avec le rivaroxaban et le dabigatran (dialysable). Cependant, son intérêt potentiel en cas d'insuffisance rénale liée à une faible excrétion rénale n'est pas démontré, les malades avec une insuffisance rénale sévère ayant été exclus des études.

Les AOD ne sont pas recommandés chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche en l'absence de donnée clinique.

Le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg voie SC), le dabigatran etexilate (PRADAXA per os), le rivaroxaban (XARELTO per os) et l'apixaban (ELIQUIS 2,5 mg per os) ne nécessitent pas de surveillance des paramètres de la coagulation en routine.

La prescription de l'énoxaparine ou d'un anticoagulant oral d'action directe peut être envisagée en 1^{ère} intention. Lorsqu'un AOD est envisagé, le choix doit tenir compte des caractéristiques du patient concerné ainsi que des profils pharmacologiques et des modalités de prescription propres à chaque médicament. Il convient de prendre en considération le fait que les AOD sont en partie éliminés par le rein. Parmi les trois AOD, le dabigatran est celui qui est le plus éliminé par voie rénale (cf. chapitre 05.3) et le seul qui est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr entre 15 et 29 ml/min). Il est à noter que dans les études pivots, l'apixaban (ELIQUIS) et le rivaroxaban (XARELTO) ont été plus efficaces que l'énoxaparine sur le critère ETEV + décès sans augmentation du risque hémorragique, ce qui leur confère un avantage sur le dabigatran (PRADAXA), seulement non-inférieur à l'énoxaparine et sans avantage sur le plan des hémorragies majeures. Par ailleurs le dabigatran est actuellement le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique (PRAXBIND, idarucizumab). L'impact de celui-ci en termes de morbi-mortalité par rapport à la prise en charge habituelle ne peut cependant être estimé à partir des données cliniques disponibles. En cas de surexposition au rivaroxaban, à l'edoxaban ou à l'apixaban, aucun agent de neutralisation de l'effet anticoagulant n'est disponible.

013.1 Prévention des complications thromboemboliques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV)

En l'absence de données épidémiologiques françaises de prévalence des patients ayant une FANV, cette population a été approchée à l'aide de données internationales de prévalence de la FA (valvulaire et non valvulaire), extrapolées à la population française.

L'étude de Charlemagne et *al.* publiée en 2011¹³¹ a identifié les données épidémiologiques internationales (Etats-Unis, Australie, Pays-Bas) disponibles entre 1995 et 2006. Après extrapolation à la population française, la prévalence de la FA en France était alors estimée entre 600 000 et 1 000 000 de personnes et l'incidence entre 110 000 et 230 000 nouveaux cas par an. Une étude similaire, non publiée¹³², a identifié dans la littérature des données épidémiologiques internationales plus récentes (Suède, Islande, Portugal, Italie, Allemagne, Etats-Unis), publiées entre 2006 et 2013. Après extrapolation de ces nouvelles données à la population française de 2016¹³³, la prévalence actualisée de la FA serait désormais comprise entre 900 000 et 1 500 000 personnes en France.

Les résultats de cette étude, aussi bien que ceux de l'étude de Charlemagne et *al.*, sont toutefois assortis d'une réserve majeure quant à la transposabilité des données internationales à la population française.

A noter que d'après les données de remboursement françaises issues du DCIR, toutes indications confondues, la prévalence des patients traités par un anticoagulant oral (population rejointe) est passée de 1 223 329 à la fin de l'année 2012 à 1 487 684 à la fin de l'année 2016 (928 772 patients sous AVK et 569 004 patients sous AOD), soit une augmentation de 22%.

Ainsi, l'estimation du nombre de patients atteints de FA (valvulaire ou non valvulaire) en France serait comprise entre 900 000 et 1 500 000 patients.

Estimation de la population cible des AOD

Conformément à l'indication des AOD, seuls les patients ayant un ou plusieurs facteur(s) de risque (score CHADS2 \geq 1), tels que antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT), âge \geq 75 ans, hypertension artérielle, diabète, insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II), sont éligibles au traitement. Cette population a été approchée à partir d'une étude observationnelle (non publiée¹³⁴), réalisée sur une base de données permanente alimentée par des médecins généralistes (Longitudinal Patient Data) sur une période de 12 mois jusqu'à mai 2014. Parmi les 19 772 patients de la base avec une FA, 86% avaient un score CHADS2 \geq 1.

A noter que les données issues des études réalisées à partir du SNIIRAM n'ont identifié que les patients traités par anticoagulant oral, ce qui ne permet pas d'estimer la prévalence des patients avec un score CHADS2=0 et ceux avec une forme valvulaire de FA.

Sur la base de ces éléments, la population cible des AOD en prévention des complications thromboemboliques chez les patients atteints de FANV est estimée entre 750 000 et 1 300 000 patients en France. Il s'agit toutefois d'une surestimation compte tenu de la prise en compte des

¹³¹ Charlemagne A. Blacher J. Cohen A. et Al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. Arch Cardiovasc Dis 2011;104:115-24 (étude réalisée par Cemka-Eval).

¹³² Cemka Eval. Estimations de la prévalence de la fibrillation atriale en France. Rapport pour BMS. Bourg-La-Reine; 2016. Référence : 2016-125.

¹³³ Les taux de prévalence observés selon l'âge et le sexe dans les études internationales ont été appliqués aux effectifs de la population française en 2016, estimés par l'INSEE. La borne inférieure correspond au taux observé dans l'étude portugaise et celle supérieure à celui observé dans l'étude suédoise.

¹³⁴ Etude réalisée par CEGEDIM Strategic Data (CSD) pour DAIICHI SANKYO France.

patients atteints de FA valvulaires, dont le pourcentage parmi la prévalence des FA n'est pas connu. Pour le dabigatran, cette estimation tend d'autant plus à surévaluer la population cible qu'il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère, plus fréquente dans les populations les plus âgées.

Estimation de la population cible des AVK

Le libellé de l'indication des AVK n'est pas restreint aux patients présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque. Ainsi, la population cible des AVK dans cette indication en France serait comprise entre 900 000 et 1 500 000 patients. Il s'agit toutefois d'une surestimation compte tenu de la prise en compte des patients atteints de FA valvulaires (non concernés par cette réévaluation), et dont le pourcentage parmi la prévalence des FA n'est pas connu.

013.2 Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire (TVP/EP) ainsi que la prévention de leurs récurrences

La population cible des anticoagulants oraux (AOD et AVK) est définie par les patients adultes présentant une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire hémodynamiquement stable. A noter que le dabigatran n'est pas remboursé dans cette indication.

Il n'existe pas de nouvelles données susceptibles de modifier l'estimation précédente de la Commission.

Conclusion : la population cible des anticoagulants oraux est estimée à environ 120 000 patients par an.

013.3 Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou

La population cible des anticoagulants oraux directs est définie par les patients adultes opérés pour la pose programmée d'une prothèse totale de hanche ou de genou. A noter que les AVK et l'edoxaban n'ont pas cette indication.

Estimation

L'étude observationnelle ATTOS réalisée à partir du SNIIRAM entre le 1^{er} janvier 2013 et le 30 septembre 2014 (21 mois) a identifié 412 075 hospitalisations pour une pose de prothèse de hanche ou de genou, avec 227 749 patients pour une pose de PTH et 184 326 patients pour une pose de PTG. Le nombre de personnes susceptibles d'être opérées pour une pose programmée d'une PTH ou d'une PTG peut donc être estimé à environ 235 000 personnes par an.

Conclusion

Sur la base de ces données, la population cible des AOD peut-être estimée à environ 230 000 patients par an.

A noter que cette estimation tend à surévaluer la population cible du dabigatran, compte tenu de sa contre-indication en cas d'insuffisance rénale sévère, dont la prévalence augmente avec l'âge des patients.

ANNEXE 1 : RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DES ANTICOAGULANTS ORAUX

Prévention des AVC et ES dans la FANV

PRADAXA

Date de l'avis (motif de la demande)	29 février 2012 (Inscription dans l'extension d'indication pour PRADAXA 150 mg et 110 mg)
SMR (libellé)	Important (rapport efficacité/effets indésirables important ; traitement de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention (en cas de mauvais contrôle de l'INR sous AVK) chez les patients à risque thromboembolique modéré à important tel que défini dans l'indication AMM ; un intérêt de santé publique faible est attendu).
ASMR (libellé)	<p>A la posologie de 150x2 mg/j, le dabigatran (PRADAXA) a été plus efficace que la warfarine pour prévenir la survenue d'un AVC chez des patients ayant une fibrillation atriale et au moins un facteur de risque. Le risque de survenue d'une hémorragie intracérébrale a été réduit sous dabigatran. Cependant, l'estimation de la quantité d'effet a pu être biaisée car l'étude a été réalisée en ouvert. A cette posologie, il y a eu davantage d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables avec notamment un risque accru d'hémorragies gastro-intestinales graves.</p> <p>A la posologie de 110 mg x2/j, seule la non-infériorité par rapport à la warfarine a été démontrée.</p> <p>L'absence de surveillance de l'hémostase avec dabigatran ne doit pas conduire à privilégier systématiquement sa prescription par rapport à celle d'un AVK en particulier lorsque la posologie recommandée est de 110 mgx2/j chez les patients les plus âgés (au-delà de 75-80 ans) et/ou à risque hémorragique élevé (insuffisance rénale, traitement concomitant par aspirine ou clopidogrel du fait d'une coronaropathie). Or, ce sont ces patients qui représentent une part substantielle des patients éligibles à un traitement anticoagulant dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et d'embolie systémique chez des patients adultes ayant une fibrillation atriale.</p> <p>En conséquence, la Commission considère que PRADAXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux AVK.</p>
Etudes demandées	<p>Eu égard aux résultats de l'étude RELY et des questions qu'elle pose, la Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires documentant l'intérêt thérapeutique du dabigatran (PRADAXA) en conditions réelles d'utilisation par rapport à la prise en charge habituelle des patients à risque ayant une FA non valvulaire. Ces données concernent :</p> <ul style="list-style-type: none">- les caractéristiques des patients traités, en particulier âge, sexe, antécédents et facteurs de risque cardio-vasculaires,- les conditions d'utilisation de PRADAXA : motifs de mise sous traitement (notamment prescription de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention et facteurs de risque associés à la FA), traitement anticoagulant antérieur éventuel et niveau de contrôle alors obtenu, traitements concomitants (en particulier antiagrégants plaquettaires et médicaments à risque d'interaction), posologie prescrite (dosage, quantité administrée quotidiennement et durée de prescription), fréquence et motifs des arrêts éventuels de traitement et traitements instaurés en relais,- l'impact sur la morbi-mortalité (événements évités et effets indésirables, en particulier hémorragiques), l'adhésion au traitement et la qualité de vie, à moyen et long termes.

Date de l'avis (motif de la demande)	17 décembre 2014 (Renouvellement de l'inscription et réévaluation des anticoagulants oraux d'action directe en application de l'article R-163-4 du Code de la Sécurité Sociale suite à une saisine de Madame la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé).
SMR (libellé)	Modéré (rapport efficacité/effets indésirables moyen ; pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique).
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de PRADAXA comme celle de XARELTO et d'ELIQUIS dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire, n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention , à savoir dans les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ; - chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.
Recommandations de la Commission	La commission de la Transparence souhaite réévaluer les anticoagulants d'action directe, dans un délai de 1 an, sur la base des études d'observations ainsi que des modifications éventuelles de la stratégie thérapeutique.

Date de l'avis (motif de la demande)	14 décembre 2016 (Réévaluation du SMR à la demande du laboratoire).
SMR (libellé)	Important. Cette évaluation doit être considérée comme provisoire, dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des anticoagulants oraux disponibles. (rapport efficacité/effets indésirables moyen ; pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique).
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que la prescription des anticoagulants oraux non AVK, dont PRADAXA, est préconisée en 2^{ème} intention , à savoir chez : <ul style="list-style-type: none"> - les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ; - les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

XARELTO 15 mg et 20 mg

Date de l'avis (motif de la demande)	14 mars 2012 (Inscription, nouveau dosage pour une nouvelle indication)
SMR (libellé)	Important (rapport efficacité important ; traitement 1^{ère} intention .)
ASMR (libellé)	Seule la non-infériorité du rivaroxaban a été démontrée par rapport à la warfarine. L'absence de possibilité de surveillance de l'hémostase en routine avec rivaroxaban ne doit pas conduire à privilégier systématiquement sa prescription par rapport à celle d'un AVK en particulier chez les patients les plus âgés (au-delà de 75-80 ans) et/ou à risque hémorragique élevé (insuffisance rénale, traitement concomitant par aspirine ou clopidogrel du fait d'une coronaropathie). Or, ce sont ces patients qui représentent une part substantielle des patients éligibles à un traitement anticoagulant dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et d'embolie systémique chez des patients adultes ayant une fibrillation atriale. En conséquence, la Commission considère que XARELTO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux AVK .

Date de l'avis (motif de la demande)	17 décembre 2014 (Renouvellement de l'inscription et réévaluation des anticoagulants oraux d'action directe en application de l'article R-163-4 du Code de la Sécurité Sociale suite à une saisine de Madame la Ministre des Affaires Sociale et de la Santé).
SMR (libellé)	Important (rapport efficacité/effets indésirables important ; pas attendu d'impact sur la santé publique).
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de XARELTO, comme celle de PRADAXA et d'ELIQUIS dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire, n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention , à savoir dans les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ; - chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.
Recommandations de la Commission	La commission de la Transparence souhaite réévaluer les anticoagulants d'action directe, dans un délai de 1 an, sur la base des études d'observations ainsi que des modifications éventuelles de la stratégie thérapeutique.

ELIQUIS 2,5 mg et 5 mg

Date de l'avis (motif de la demande)	12 juin 2013 (Inscription Sécurité Sociale et Collectivités)
SMR	Important (rapport efficacité/effets indésirables important ; il est attendu un intérêt sur la santé publique faible)
ASMR (libellé)	ASMR V Les patients qui seraient les plus susceptibles de bénéficier de l'apixaban, comme du rivaroxaban et du dabigatran, sont ceux chez lesquels le contrôle de l'INR n'est pas obtenu sous AVK. Ces patients requièrent une surveillance clinique étroite alors que l'absence de nécessité de mesurer le degré d'anticoagulation peut conduire à espacer les consultations de suivi ; le suivi étroit en pratique courante ne doit pas être oublié. Les données cliniques de l'apixaban chez les patients âgés (≥ 75 ans), insuffisants rénaux ou de faible poids corporel, qui sont à risque de saignements, sont actuellement limitées. De plus, les comparaisons indirectes, faites à partir des trois études RELY, ROCKET AF et ARISTOTLE dont la méthodologie et les caractéristiques des patients inclus diffèrent, ne permettent pas de hiérarchiser ces trois médicaments.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1^{ère} intention
Etudes demandées	Eu égard aux résultats des études ARISTOTLE et AVERROES et des questions qu'elles posent, la Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires documentant l'intérêt thérapeutique de l'apixaban (ELIQUIS) en conditions réelles d'utilisation par rapport à la prise en charge habituelle des patients à risque ayant une FA non valvulaire. Ces données concernent : <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients traités, - les conditions d'utilisation d'ELIQUIS, - l'impact sur la morbidité, l'adhésion au traitement et la qualité de vie, à moyen et long termes. - l'impact sur l'organisation des soins. Les données en vie réelle sur les ressources consommées pourraient permettre de compléter l'évaluation médico-économique.

Date de l'avis (motif de la demande)	17 décembre 2014 (Renouvellement de l'inscription et réévaluation des anticoagulants oraux d'action directe en application de l'article R-163-4 du Code de la Sécurité Sociale suite à une saisine de Madame la Ministre des Affaires Sociale et de la Santé).
SMR (libellé)	Important (rapport efficacité/effets indésirables important ; il est attendu un intérêt sur la santé publique faible)
ASMR (libellé)	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription des anticoagulants oraux non AVK est préconisée en 2^{ème} intention à savoir chez <ul style="list-style-type: none"> - les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ; - les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR. <p>Lorsqu'un de ces trois médicaments est prescrit et lorsque le choix entre ces trois médicaments est possible (absence de contre-indications comme une insuffisance rénale par exemple), c'est l'apixaban (ELIQUIS) qui a le mieux démontré, en termes de niveau de preuve, son intérêt en comparaison à la warfarine (ce que suggèrent les recommandations nord-américaines (USA) récemment actualisées).</p>
Recommandations de la Commission	La commission de la Transparence souhaite réévaluer les anticoagulants d'action directe, dans un délai de 1 an, sur la base des études d'observations ainsi que des modifications éventuelles de la stratégie thérapeutique.

LIXIANA

Date de l'avis (motif de la demande)	6 juillet 2016 (Inscription)
SMR (libellé)	Important (rapport efficacité/effets indésirables important ; pas attendu un intérêt sur la santé publique)
ASMR (libellé)	Prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"> - la non-infériorité et l'absence de supériorité de l'edoxaban par rapport à la warfarine en termes d'efficacité (prévention des AVC et des embolies systémiques) démontrées dans l'étude ENGAGE AF-TIMI, - l'absence de démonstration robuste d'une supériorité par rapport à la warfarine sur le risque hémorragique, - les comparaisons indirectes, faites à partir d'études dont la méthodologie et les populations incluses diffèrent, qui ne permettent pas de tirer de conclusion solide des comparaisons entre l'edoxaban et les autres anticoagulants oraux directs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban), <p>la Commission considère que LIXIANA n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque qui comprend les AVK et les anticoagulants non-AVK.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de LIXIANA dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention , à savoir dans les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ; - chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Prévention primaire des ETEV en chirurgie programmée pour PTG ou PTH

PRADAXA 75 mg et 110 mg

Date de l'avis (motif de la demande)	16 juillet 2008 (Inscription pour PRADAXA 75 mg et 110 mg)
SMR (libellé)	Important (rapport efficacité/effets indésirables important ; traitement de 1^{ère} intention ; il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique).
ASMR (libellé)	PRADAXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LOVENOX (énoxaparine) . La Commission note la mise à disposition d'une forme orale utile dans cette indication.
Etudes demandées	La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'un suivi de cohorte des patients traités en France par PRADAXA permettant de connaître : <ul style="list-style-type: none">- les caractéristiques des patients traités (âge, type de chirurgie, type d'anesthésie, comorbidités, etc.)- les conditions réelles d'utilisation de PRADAXA (posologie, durée du traitement, respect du schéma d'administration, etc.),- la fréquence de survenue des événements cliniques thrombo-emboliques veineux,- la tolérance en termes de saignements majeurs,- l'impact sur l'organisation des soins (niveau de prescription de surveillance plaquettaire, niveau de recours aux actes et déplacements infirmiers, etc.).

Date de l'avis (motif de la demande)	17 décembre 2014 (Renouvellement de l'inscription et réévaluation des anticoagulants oraux d'action directe en application de l'article R-163-4 du Code de la Sécurité Sociale suite à une saisine de Madame la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé).
SMR (libellé)	Modéré (rapport efficacité/effets indésirables moyen ; traitement de 1^{ère} intention ; pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique).
Recommandations de la Commission	La commission de la Transparence souhaite réévaluer les anticoagulants d'action directe, dans un délai de 1 an, sur la base des études d'observations ainsi que des modifications éventuelles de la stratégie thérapeutique.

Date de l'avis (motif de la demande)	14 décembre 2016 (Réévaluation du SMR à la demande du laboratoire).
SMR (libellé)	Important. Cette évaluation doit être considérée comme provisoire, dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des anticoagulants oraux disponibles. (rapport efficacité/effets indésirables moyen ; traitement de 1^{ère} intention ; pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique).

XARELTO 10 mg

Date de l'avis (motif de la demande)	21 janvier 2009 (Inscription)
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à LOVENOX (énoxaparine) pour la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1^{ère} intention

Date de l'avis (motif de la demande)	17 décembre 2014 (Renouvellement de l'inscription et réévaluation des anticoagulants oraux d'action directe en application de l'article R-163-4 du Code de la Sécurité Sociale suite à une saisine de Madame la Ministre des Affaires Sociale et de la Santé).
SMR (libellé)	Important (rapport efficacité/effets indésirables important ; il est attendu un impact sur la santé publique au mieux faible).
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1^{ère} intention
Recommandations de la Commission	La commission de la Transparence souhaite réévaluer les anticoagulants d'action directe, dans un délai de 1 an, sur la base des études d'observations ainsi que des modifications éventuelles de la stratégie thérapeutique.

ELIQUIS 2,5 mg

Date de l'avis (motif de la demande)	18 janvier 2012 (Inscription)
SMR (libellé)	Important (rapport efficacité/effets indésirables important ; il est attendu un intérêt sur la santé publique faible).
ASMR (libellé)	ELIQUIS apporte une ASMR IV par rapport à l'énoxaparine en termes d'efficacité pour la thromboprophylaxie après la pose d'une prothèse totale de genou ou de hanche.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1^{ère} intention [...] Au décours de l'intervention chirurgicale, une réduction du débit de filtration glomérulaire est possible. Du fait de son métabolisme, le risque d'accumulation de l'apixaban en cas d'insuffisance rénale modérée pourrait être moindre qu'avec le rivaroxaban et le dabigatran etexilate (dialysable). Cependant, son intérêt potentiel en cas d'insuffisance rénale lié à une faible excrétion rénale n'est pas démontré, les malades avec une insuffisance rénale sévère ayant été exclus des études.
Demande d'études	Les résultats des essais ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'apixaban reposent essentiellement sur la démonstration d'un bénéfice fondé sur un critère de jugement principal associant des événements cliniques et des événements asymptomatiques diagnostiqués par un examen phlébographique, peu utilisé en pratique clinique. Ces résultats ne sont par ailleurs disponibles que dans la population <i>per protocole</i> ou m-ITT excluant près de 30% de la population incluse. Enfin, la persistance au traitement et la compliance des patients traités par l'apixaban (2 prises orales par jour) n'est pas garantie en pratique courante et la prise en charge en situation hémorragique sous traitement est complexifiée en absence d'antidote. Aussi, la transposabilité des données présentées à la pratique courante est-elle discutable et il serait nécessaire de fournir des données complémentaires, en conditions réelles d'utilisation, comparant l'apixaban à la prise en charge habituelle des patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée et permettant de documenter les points suivants :

- les conditions d'utilisation des traitements entrepris lors de la prise en charge,
- les caractéristiques des patients traités,
- l'observance du traitement,
- l'impact sur la morbi-mortalité (survenue des événements cliniques thrombo-emboliques veineux, saignements majeurs).

Traitement des TVP et EP et prévention des récurrences

XARELTO 15 mg et 20 mg

Indication	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte.
Date de l'avis (motif de la demande)	14 mars 2012 (Extension d'indication)
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	ASMR V dans le traitement des TVP aiguës et la prévention de leurs récurrences sous forme de TVP et d'EP.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1^{ère} intention

Indication	Traitement des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences
Date de l'avis (motif de la demande)	12 juin 2013 (Extension d'indication)
SMR (libellé)	Important La Commission souligne que les données disponibles (étude EINSTEIN-EP) portent sur des patients ayant majoritairement reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux à la phase aiguë (24-36 ^{èmes} heures) de l'embolie pulmonaire.
ASMR (libellé)	ASMR V dans le traitement des EP et la prévention des récurrences
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1^{ère} intention

Indication	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.
Date de l'avis (motif de la demande)	17 décembre 2014 (Réévaluation du SMR et renouvellement d'inscription)
SMR (libellé)	Important (rapport efficacité/effets indésirables important ; pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique).
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1^{ère} intention

Date de l'avis (motif de la demande)	11 mai 2016 (Réévaluation de la place dans la stratégie thérapeutique ; évaluation des données au long cours)
SMR (libellé)	Le service médical rendu par XARELTO 15 mg et 20 mg : <ul style="list-style-type: none"> - reste important dans le traitement initial des TVP et EP et la prévention de leurs récurrences jusqu'à 12 mois ; - est important dans le traitement prolongé au-delà de 12 mois en prévention des récurrences d'EP et de TVP.

ASMR	ASMR V
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de XARELTO, comme celle d'ELIQUIS, dans le traitement des ETEV et la prévention de leurs récives, n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants</p> <ul style="list-style-type: none"> chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ; chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

ELIQUIS 2,5 mg et 5 mg

Date de l'avis (motif de la demande)	1^{er} avril 2015 (Inscription)
SMR (libellé)	Important
ASMR	ASMR V dans la stratégie
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription d'ELIQUIS dans le traitement des ETEV et la prévention de leurs récives, n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants</p> <ul style="list-style-type: none"> chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ; chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

LIXIANA

Date de l'avis (motif de la demande)	11 mai 2016 (Inscription)
SMR (libellé)	Important
ASMR	ASMR V dans la stratégie thérapeutique qui comprend les AVK et les anticoagulants oraux non-AVK.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de LIXIANA, comme celle de l'apixaban, du rivaroxaban et du dabigatran, n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ; chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

ANNEXE 2 : PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS DES ETUDES PIVOTS

► Dans la FANV

Caractéristiques des patients	ROCKET-AF (rivaroxaban) N = 14 264	RELY (dabigatran) N = 18 113	ARISTOTLE (apixaban) N = 18 201	ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxaban) N = 21 026
Age moyen (année)	71	71,5	69	70,5
Age ≥ 75 ans (%)	44	40	31	40
Age > 80 ans (%)	-	16	13,4	17
Femme (%)	40	36	35	38
Antécédent d'AVC, d'AIT ou d'ES (%)	55	20	20	28
IR modérée (CrCl 30- 50 ml/min) (%)	21	18,5	15	19
Poids moyen (kg)	-	-	-	84
Poids ≤ 60 (kg)	-	-	-	10
Score CHADS2 moyen	3,5	2,2	2,1	2,8
CHADS2 ≥ 3 (%)	87	32,5	30	53
TTR médian (groupe AVK)	57,8%	67%	66%	68,4 %

► Dans le traitement de la TVP/EP et la prévention des récives

Caractéristiques des patients	EINSTEIN PE (rivaroxaban) N= 4 832	EINSTEIN DVT (rivaroxaban) N= 3 449	AMPLIFY (apixaban) N= 5 395	HOKUSAI-VTE (edoxaban) N = 8 240
Age moyen (année)	58	56	57/58	56
Age > 75 ans (%)	20	15	14	13
Femme (%)	46	43	41	43
Cancer (%)	5	6	3	2
Antécédent d'ETEVE (%)	19,5	19,3	16	18
IR modérée (CrCl 30- 50 ml/min) (%)	8	7	6	7
IR sévère (CrCl < 30 ml/min) (%)	0,1	0,4	0,5	NA
Poids moyen (kg)	83	82	-	82
TTR (groupe AVK)	63%	58%	61%	64%

► Dans la prévention des ETEV en chirurgie programmée (PTH, PTG)

Caractéristiques des patients	XARELTO (rivaroxaban)		PRADAXA (dabigatran)		ELIQUIS (apixaban)	
	RECORD 1 (PTH) N = 4 433	RECORD 3 (PTG) N = 2 459	RE- NOVATE (PTH) N = 3 494	RE-MODEL (PTG) N = 2 101	ADVANCE 2 (PTG) N = 3 057	ADVANCE 3 (PTH) N = 5 407
Age moyen (ans)	63	68	64	68	66	61
Age > 75 ans (%)	13	21,5	13,5	20	20	12
Femme (%)	55	68	56	67	72	53
Antécédent d'ETEV (%)	2,6	4	critère de non-inclusion		2 (DVT)	1,6
IR modérée (CrCl 30- 50 ml/min) (%)	6	7,5	263 patients		6	5
Poids (kg)	78	81	79	82	78,5	80

01 PREVENTION DES AVC / ES DANS LA FANV

01.1 Etudes randomisées

Les seules nouvelles études randomisées disponibles ont évalué le rivaroxaban et l'edoxaban en cas de cardioversion ainsi que le rivaroxaban en cas d'ablation du cathéter :

- **Etudes X-VERT¹³⁵** et **ENSURE-AF¹³⁶** : ces études ont conduit à l'obtention de l'AMM de XARELTO et de LIXIANA chez les patients devant bénéficier d'une cardioversion. Leurs résultats respectifs sont décrits dans les RCP de ces spécialités.
- **Etude VENTURE-AF^{137,138}** : cette étude a comparé l'efficacité et la tolérance du rivaroxaban par rapport à la warfarine chez des patients présentant une FANV devant bénéficier d'une ablation par cathéter. Suite à l'évaluation de l'EMA, le laboratoire n'a pas demandé de modification du RCP de XARELTO.

Ces données, qui ne concernent pas les aspects de la présente réévaluation, ne seront pas détaillées.

A noter que les nouvelles analyses en sous-groupes des études pivots ARISTOTLE^{139,140,141}, AVERROES¹⁴² et ENGAGE AF-TIMI 48 fournies par les laboratoires n'ont pas été retenues en raison de leur niveau de preuve.

01.2 Méta-analyses de comparaisons directes (AOD versus AVK)

Les laboratoires ont soumis de nouvelles méta-analyses de comparaisons directes AOD versus warfarine qui ont regroupé les données de plusieurs AOD qui ne forment pas une classe homogène. Ces données n'ont donc pas été retenues (Gandara et al.¹⁴³, Nunes et al. 2014¹⁴⁴, Loffredo et al.¹⁴⁵, Hicks et al. 2016¹⁴⁶, de même que les publications déjà analysées par la Commission précédemment Ruff et al.¹⁴⁷, Liew et al.¹⁴⁸, Lega et al.¹⁴⁹).

¹³⁵ Cappato R, et al. Rivaroxaban vs vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35:3346-55.

¹³⁶ Goette A, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2016;388:1995-2003.

¹³⁷ Naccarelli GV, Cappato R, Hohnloser SH et al. Rationale and design of VENTURE-AF: a randomized, open-label, active-controlled multicenter study to evaluate the safety of rivaroxaban and vitamin K antagonists in subjects undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;41(2):107-16.

¹³⁸ Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36(28):1805-11.

¹³⁹ Garcia D, et al. Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. *Blood*. 2014;124(25):3692-8.

¹⁴⁰ Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ*. 2016;353: i2868.

¹⁴¹ Alexander JH, et al. Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Apixaban 5 mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(6):673-81.

¹⁴² Coppens M, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in patients who previously tried but failed treatment with vitamin K antagonists: results from the AVERROES trial. *European Heart Journal*. 2014;35:1856-1863.

¹⁴³ Gandara V, et al. Direct oral factor Xa inhibitors for the prevention of non-central nervous systemic embolism patients with non-valvular atrial fibrillation - a systematic review and meta-analysis. *Vasa* 2016;45(4):293-8.

¹⁴⁴ Nunes JP, et al. Comparative analysis and meta-analysis of major clinical trials with oral factor Xa inhibitors versus warfarin in atrial fibrillation. *Open Heart* 2014;1(1):e000080.

¹⁴⁵ Loffredo L, et al. Impact of new oral anticoagulants on gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation: A meta-analysis of interventional trials. *Digestive and Liver Disease*. 2015;47:429-431.

01.3 Méta-analyses en réseau (comparaison des AOD entre eux)

De nombreuses méta-analyses en réseau comparant les AOD entre eux ont déjà présentées par les laboratoires lors des précédentes évaluations. Certaines avaient été décrites par la Commission dans ses avis, notamment des méta-analyses incluant l'edoxaban qui est le seul nouvel anticoagulant oral évalué par la CT depuis la réévaluation des AOD de 2014.

Comme cela a déjà été souligné par la Commission, les méta-analyses en réseau soumises ne permettent pas de comparaison quantitative fiable et non biaisée des différentes molécules entre elles. Cette approche soulève en effets différents problèmes : hétérogénéité des études incluses (notamment en termes de population : CHASDS₂, TTR ou de définition des critères évalués), difficulté de pouvoir s'assurer de sa validité technique, y compris pour l'approche bayésienne (cohérence du réseau, prises en compte des variables d'interaction, convergence des algorithmes utilisés,...), interprétation des résultats d'un point de vue statistique (absence quasi systématique de gestion de la multiplicité des tests, puissance suffisante).

De plus, les quantités d'effet obtenues pour chaque comparaison indirecte d'un AOD par rapport à un autre sont dépendantes des niveaux de preuve de chaque essai inclus dans le réseau de chaque comparaison indirecte. Ainsi, compte tenu notamment de la réalisation de l'essai RE-LY en ouvert (et responsable selon toute vraisemblance d'une sur-estimation de la quantité d'effet du dabigatran versus warfarine), seule une méta-analyse corrigée des biais peut prendre en compte ce problème. C'est le cas actuellement pour une seule méta-analyse¹⁵⁰. Néanmoins, bien que cette méta-analyse ait corrigé le biais lié au caractère ouvert de l'étude RE-LY, la difficulté et donc la limite d'une telle approche réside en particulier dans l'appréciation de l'amplitude de la sur-estimation de l'effet du traitement à considérer dans un essai en ouvert avec les caractéristiques qui lui sont spécifiques (par exemple : risque de base des patients pour les AVC et embolies systémiques d'une part, et risques hémorragiques d'autre part). Au regard de ces éléments méthodologiques et des comparaisons indirectes déjà évaluées par la Commission, il est donc proposé de ne retenir aucune nouvelle méta-analyse parmi les nombreux nouveaux travaux versés par les laboratoires.

Ainsi, ne seront pas décrites les nouvelles méta-analyses suivantes : Tawfiq et al. 2016¹⁵¹, Lip, Mitchell et al. 2016¹⁵², Katsanos et al. 2016¹⁵³, Lin et al. 2015¹⁵⁴, Morimoto et al. 2015¹⁵⁰, Verdecchia et al. 2015¹⁵⁵, Providencia et al.¹⁵⁶, dont celles déjà prises en compte par la

¹⁴⁶ Hicks T, Stewart F, Eisinga A. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3(1).

¹⁴⁷ Ruff C et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.

¹⁴⁸ Liew A, O'Donnell M, Douketis J. Comparing mortality in patients with atrial fibrillation who are receiving a direct-acting oral anticoagulant or warfarin: a meta-analysis of randomized trials. *J Thromb Haemost* 2014; 12:1419-24.

¹⁴⁹ Lega J-C, Bertolotti L, Gremillet C, Chapelle C, Mismetti P, et al. Consistency of Safety and Efficacy of New Oral Anticoagulants across Subgroups of Patients with Atrial Fibrillation. *PLoS ONE* 2014 ;9:e91398.

¹⁵⁰ Morimoto T, et al. Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis with the adjustment for the possible bias from open label studies. *J Cardiol* 2015;66(6):466-74. Etude financée par Bayer.

¹⁵¹ Tawfik A, Bielecki JM, Krahn M, et al. Systematic review and network meta-analysis of stroke prevention treatments in patients with atrial fibrillation. *Clin Pharmacol*. 2016;11(8): 93-107.

¹⁵² Lip GY, Mitchell SA, Liu X, et al. Relative efficacy and safety of non-vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. *Int J Cardiol*. 2016;204:88–94.

¹⁵³ Katsanos et al. Novel oral anticoagulants for the secondary prevention of cerebral ischemia : a network meta-analysis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*.2016;9(5) 359-368.

¹⁵⁴ Lin L, et al. Clinical and Safety Outcomes of Oral Antithrombotics for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16(12):1103.e1-19.

¹⁵⁵ Verdecchia P, et al. Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillations: a Bayesian meta-analysis approach. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(1):7-20.

Commission dans ses avis précédents (Fu et al. 2014¹⁵⁷, Skjøth et al. 2014¹⁵⁸, Cameron et al. 2014¹⁵⁹).

01.4 Analyse de décision multicritère

Le laboratoire Boehringer Ingelheim a présenté une analyse de décision multicritère (MCDA : Multi-Criteria Decision Analysis) dont l'objectif était d'estimer et comparer le rapport bénéfique/risque de cinq anticoagulants oraux (les 4 AOD : dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban et warfarine) autorisés dans la prévention de l'AVC chez des patients atteints de FANV. Les résultats de ce type d'approche restent soumis à une incertitude importante :

- incertitude quantitative liée en grande partie à la nature subjective de l'approche (notamment pour la pondération des critères),
- incertitude qualitative ou structurelle liée au très grand nombre des méthodes/modèles disponibles.

Par ailleurs, un autre travail de ce type¹⁶⁰ ne retrouve pas les mêmes résultats selon les différents niveaux de risque considérés.

Au total, la démarche MCDA reste en grande partie de nature subjective et correspond à une simplification majeure de l'ensemble des processus décisionnels explicites et implicites considérés au niveau individuel dans la démarche de prescription. Ce type d'approche ne peut raisonnablement être pris en compte par la commission de Transparence qui doit fonder ses décisions exclusivement sur des données cliniques factuelles et de haut niveau de preuve.

01.5 Etudes observationnelles françaises

Les données françaises non retenues ont été les suivantes :

- **Etude pour le dabigatran (PRADAXA), mise en place par le laboratoire :**
 - o Etude ENGEL 1 AVK¹⁶¹ à partir de l'EGB : évaluation non comparative des AVK, sur l'année 2013.
- **Etude pour le rivaroxaban (XARELTO), mise en place par le laboratoire :**
 - o Etude de cohorte prospective XANTUS : évaluation non comparative du rivaroxaban. Etude internationale avec une cohorte française (n=1 200), réalisée dans le cadre du PGR.

Les données issues d'études dont l'objectif principal n'était pas l'évaluation de la morbi-mortalité n'ont pas été retenues. Les études non comparatives ne seront également pas décrites, l'absence de comparateur interne à la cohorte ne permettant pas d'interpréter les fréquences de survenue des événements thrombotiques et hémorragiques (ENGEL 1 AVK et étude XANTUS). Ces études peuvent apporter des informations sur la population française traitée en conditions réelles d'utilisation, plus ou moins pertinentes selon la méthodologie de l'étude.

A noter que les résultats de l'étude XANTUS, dont l'objectif était de décrire le profil tolérance du rivaroxaban en pratique clinique courante, ont été analysés par le CHMP. Il a été conclu que « ces

¹⁵⁶ Providência R, et al. A meta-analysis of phase III randomized controlled trials with novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: comparisons between direct thrombin inhibitors vs. factor Xa inhibitors and different dosing regimens. *Thromb Res* 2014;134(6):1253-64.

¹⁵⁷ Fu W., et al. Relative efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation by network meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15: 873-879.

¹⁵⁸ Skjøth F, Larsen TB, Rasmussen LH et al. Efficacy and safety of edoxaban in comparison with dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2014;111(5):981-8.

¹⁵⁹ Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, Kumbhani DJ. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol* 2013;70(12):1486-90.

¹⁶⁰ Hsu JC et al. Net clinical benefit of oral anticoagulants: a multiple criteria decision analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 21;10(4):e0124806.

¹⁶¹ Blin P. et al. A population database study of outcomes associated with vitamin K antagonists in atrial fibrillation before DOAC. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015 Mar;81(3):569-78.

observations en pratique clinique sont cohérentes avec le profil de tolérance établi dans cette indication ».

Par ailleurs de nombreuses études observationnelles menées à l'étranger ont été présentées par les laboratoires.

01.6 Etudes observationnelles conduites à l'étranger

De nombreuses études observationnelles menées à l'étranger ont été présentées par les laboratoires, issues essentiellement de la littérature. Celles-ci sont assez hétérogènes en termes de méthodologie et également en termes de résultats. Au-delà des principales limites inhérentes à ce type d'étude déjà rappelées précédemment, elles sont également susceptibles de soulever des problèmes de transposabilité à la population française en raison des pratiques qui peuvent être différentes selon les pays. Ce point a déjà été souligné par la Commission dans ses avis précédents. On peut notamment citer l'exemple des Etats-Unis, où le dosage du dabigatran à 110 mg n'a pas l'AMM dans la FANV et où les critères de réduction de posologie mentionnés au RCP du dabigatran diffèrent de ceux français. Dans les pays nordiques tels que le Danemark, on observe notamment des TTR supérieurs chez les patients sous AVK, en partie liés aux importantes campagnes de sensibilisation auprès des prescripteurs et des patients.

Compte tenu de ces éléments, et au vu des objectifs de cette réévaluation, il est donc proposé de ne pas discuter les résultats de ces études desquelles il est difficile de tirer des conclusions robustes. A titre informatif, celles ayant comparé un anticoagulant oral à l'une de ses alternatives ont été résumées en annexe 4 (méthodologie et résultats sur le critère principal d'évaluation).

Ne sont pas résumées les études disponibles uniquement sous forme de communications scientifiques ou d'abstracts, celles ayant confondu les différentes indications, celles non comparatives, celles de faibles effectifs, ayant groupés plusieurs anticoagulants dans l'analyse sans les distinguer et celles dont la méthodologie n'est pas suffisamment décrite, de même que les revues de la littérature ou les méta-analyses d'études observationnelles (notamment les études Hecker et al.¹⁶², Tamayo et al.¹⁶³, Engelberger et al.¹⁶⁴, Beyer-Westendorf et al.¹⁶⁵, Fontaine et al.¹⁶⁶, Carmo et al.¹⁶⁷, Chang et al.¹⁶⁸, Harel et al.¹⁶⁹, Ellis et al.¹⁷⁰, Yavuz et al.¹⁷¹, Al-Khalili et al.¹⁷²).

¹⁶² Hecker J, Marten S, Keller L et col. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost* 2016;115(5):939-49.

¹⁶³ Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M et col. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol*. 2015;38(2):63-8.

¹⁶⁴ Engelberger RP, Noll G, Schmidt D et col. Initiation of rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation at the primary care level: the Swiss Therapy in Atrial Fibrillation for the Regulation of Coagulation (STAR) study. *Eur J Intern Med* 2015;26(7):508-14.

¹⁶⁵ Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K et col. Safety of switching from vitamin K antagonists to dabigatran or rivaroxaban in daily care--results from the Dresden NOAC registry. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78(4):908-17.

¹⁶⁶ Fontaine GV, Mathews KD, Woller SC et col. Major bleeding with dabigatran and rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: a real-world setting. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20(7):665-72.

¹⁶⁷ Carmo J, Costa FM, Ferreira J, Mendes M. Dabigatran in real-world atrial fibrillation: Meta-analysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016 Jul 28;116 (3).

¹⁶⁸ Chang HY, Zhou M, Tang W, Alexander GC, Singh S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015;350:h1585.

¹⁶⁹ Harel Z, Mamdani M, Juurlink DN et col. Novel Oral Anticoagulants and the Risk of Major Hemorrhage in Elderly Patients With Chronic Kidney Disease: A Nested Case-Control Study. *Can J Cardiol* 2016 Jan 22.

¹⁷⁰ Ellis MH, Neuman T, Bitterman H et al. Bleeding in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran, rivaroxaban, or warfarin: A retrospective population-based cohort study. *European Journal of Internal Medicine*. 2016.

¹⁷¹ Yavuz B, Ayturk M, Ozkan S, et al. A real world data of dabigatran éteixilate: multicenter registry of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2016.

¹⁷² Al-Khalili F, Lindström C, Benson L, et al. The safety and persistence of non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients treated in a well structured atrial fibrillation clinic. *Current Medical Research and Opinion*. 2016; 32:4,779-785.

02 PREVENTION DES TVP/EP ET PREVENTION DES RECIDIVES

02.1 Etudes randomisées

Une analyse en sous-groupe pré-spécifiée¹⁷³ de l'étude AMPLIFY a été présentée par le laboratoire BMS pour l'apixaban. Celle-ci ne sera pas présentée n'apportant pas d'information pertinente et robuste dans le cadre de cette réévaluation.

02.2 Méta-analyses de comparaisons indirectes

De nouvelles méta-analyses de comparaisons indirectes ont été déposées dans le cadre de cette réévaluation (Institut de cardiologie de l'université d'Ottawa¹⁷⁴, Cohen et al. 2015¹⁷⁵, Cohen et al. 2016¹⁷⁶, Alotaibi et al. 2014¹⁷⁷, Rollins BM et al. 2014¹⁷⁸, Sobieraj DM et al. 2015¹⁷⁹). Pour des raisons méthodologiques il a été décidé de n'en retenir aucune. Ces méta-analyses en réseau ne permettent pas de conclusion robuste et il est préférable de s'en tenir aux résultats de chaque essai pivot. On ne peut en effet garantir que l'hypothèse d'interchangeabilité, fondamentale dans toute méta-analyse en réseau soit totalement vérifiée dans ces travaux (i.e. homogénéité/interchangeabilité des populations des essais par rapport aux variables d'interaction), compte-tenu notamment de la disparité des caractéristiques inter-essais et en particulier que les études EINSTEIN PE et EINSTEIN DVT ont été menées en ouvert contrairement aux autres études pivot, ce qui a pu biaiser l'estimation de l'effet du rivaroxaban.

02.3 Etudes observationnelles

Pour rappel, cette indication n'a pas fait l'objet d'une demande d'études en conditions réelles d'utilisation en France par la Commission.

Seul le laboratoire BAYER a présenté des données pour le rivaroxaban :

- **Etude XALIA** : étude prospective internationale avec une sous-cohorte de patients français, ayant pour objectif d'évaluer la tolérance du rivaroxaban au long cours comparativement au traitement anticoagulant standard.
- **Etude de Kucher et al.**¹⁸⁰ : étude rétrospective, réalisée à partir d'une base de données Suisse, ayant comparé l'incidence des événements cliniques à court terme. Cette étude dont la méthodologie est peu détaillée ne sera pas décrite.

¹⁷³ Raskob GE, et al. Early time courses of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. A sub-analysis of the AMPLIFY trial. *Thromb Haemost.* 2016;115(4):809-16.

¹⁷⁴ Institut de cardiologie de l'université d'Ottawa. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Venous Thromboembolic Events: A Systematic Review and Network Meta-Analysis (January 2016).

¹⁷⁵ Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA. Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(12).

¹⁷⁶ Cohen AT, Hamilton M, Bird A, et al. Comparison of the Non-VKA Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban in the Extended Treatment and Prevention of Venous thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 1(8).

¹⁷⁷ Alotaibi G., Alsaleh K., Wu C., Mcurmury M.S. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban for extended venous thromboembolism treatment: network meta-analysis. *Int. Angiol.* 2014;33(4):301-308.

¹⁷⁸ Rollins BM, Silva MA, Donovan JL, Kanaan AO. Evaluation of oral anticoagulants for the extended treatment of venous thromboembolism using a mixed-treatment comparison, meta-analytic approach. *Clin Ther* 2014;36(10):1454-64.

¹⁷⁹ Sobieraj DM, Coleman CI, Pasupuleti V et col. Comparative efficacy and safety of anticoagulants and aspirin for extended treatment of venous thromboembolism: A network meta-analysis. *Thromb Res* 2015;135(5):888-96.

¹⁸⁰ Kucher N, Aujesky D, Beer JH et col. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism. The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost* 2016;116(3):472-9.

03 PREVENTION PRIMAIRE DES ETEV EN CHIRURGIE PROGRAMMEE (PTH, PTG)

03.1 Méta-analyse en réseau de comparaisons indirectes

Les laboratoires ont référencé dix méta-analyses de comparaisons indirectes :

- neuf nouvelles méta-analyses pour le rivaroxaban,
- une méta-analyse pour l'apixaban (Cohen et al., 2012¹⁸¹). Celle-ci ayant déjà été prise en compte lors de la réévaluation des AOD en 2014, elle ne sera pas détaillée.

Les méta-analyses en réseau peuvent être sensibles à l'hétérogénéité des études incluses, lorsque celles-ci portent sur des paramètres pour lesquels il existe une interaction avec l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité comparatives des traitements inclus. D'autre part, comme dans toute méta-analyse, l'hétérogénéité des définitions des événements étudiés peut entraîner des estimations peu pertinentes lorsqu'elles sont considérées ensemble. Certaines de ces méta-analyses ont pris en compte des études réalisées avec l'énoxaparine à la posologie de 60 mg/j (schéma d'administration non utilisée en Europe). Comme la comparaison indirecte au dabigatran et à l'apixaban passe par la comparaison à l'énoxaparine, si ce comparateur est utilisé de manière hétérogène ou inappropriée, les comparaisons indirectes le sont aussi. De ce fait, les méta-analyses en réseau ne distinguant pas les doses d'énoxaparine ne sont pas prises en compte.

Sur la base de ces éléments, aucune des nouvelles méta-analyses présentée n'a été retenue car toutes ont pris en compte les études RECORD 2 (durée de traitement plus longue sous rivaroxaban que sous énoxaparine) et/ou RE-MOBILIZE (énoxaparine 60 mg/j) et/ou RECORD 4 (énoxaparine 30 mg x 2/j).

03.2 Etudes observationnelles

Les résultats de deux études mises en place en réponse aux demandes de la CT de documenter l'utilisation des AOD en conditions réelles d'utilisation ont été présentés par les laboratoires : l'étude ERITHREA pour le rivaroxaban et l'étude ATTOS pour l'apixaban, toutes deux rétrospectives et réalisées à partir du SNIIRAM-PMSI.

Seule l'étude ATTOS avait pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance en comparaison aux autres traitements anticoagulants indiqués. L'étude ERITHREA, dont l'objectif était de comparer la consommation des soins après l'hospitalisation, sera détaillée dans le chapitre 08.3 Autres données pharmaco-épidémiologiques.

¹⁸¹ Cohen A, Drost P, Mitchell S, Simon TA. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism following elective knee or hip replacement: systematic review and network meta-analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2012;18: 611-627.

ANNEXE 4 : NOUVELLES ETUDES OBSERVATIONNELLES INTERNATIONALES DEPOSEES DANS L'INDICATION PREVENTION DES ES/AVC CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE FANV¹⁸²

Etude	Type d'étude	Critères sélection	Comparaisons	Effectifs / Population étudiée	Critère principal d'évaluation
RELIEF¹⁸³ (Bayer) Allemagne	Etude de cohorte rétrospective Base de données <i>IMS disease analyser</i> (médecins généralistes et médecine interne) 01/2012 - 04/2013	Patients FANV naïfs d'AO débutant un traitement par rivaroxaban ou AVK Parmi les critères de non inclusion : - dose rivaroxaban <15mg - antécédent d'un événement du critère principal composite de jugement - traitement AO antérieur	rivaroxaban versus AVK	Patients avec 1 an de suivi : - rivaroxaban n=1 046 - AVK n=4 062 N=2 078 analysés (appariement 1 :1 sur SP) : n=1 039 dans chaque groupe CHA ₂ DS ₂ -VASC ₂ moyen = 3,9 dans les 2 groupes HAS-BLED non connu	Critère composite associant AVC, AIT, hémorragie intracrânienne, IDM. <i>rivaroxaban vs. AVK à 1 an</i> : 1,97 vs. 3,68 %/an HR =0,54 ; IC95% [0,31 ; 0,92]
REVISIT US¹⁸⁴ (Bayer) Etats-Unis	Etude de cohorte rétrospective Base de données <i>Truven MarketScan research</i> (remboursement hospitalier et ambulatoire) 01/2012 à 10/2014	Patients FANV débutant un traitement par rivaroxaban, apixaban ou AVK, avec un score CHA ₂ DS ₂ -VASC ₂ ≥ 2 Parmi les critères de non inclusion: - antécédent d'un événement du critère principal composite de jugement - AO dans les 180 jours	Rivaroxaban vs AVK	Cohortes totales : - rivaroxaban n=12 748 - AVK n=26 083 N=22 822 analysés (appariement 1 :1 sur SP) : n=11 411 dans chaque groupe CHA ₂ DS ₂ -VASC ₂ moyen = 3,5 et HAS-BLED moyen = 1,6 dans les 2 groupes	Critère composite défini par les hospitalisations liées à l'un des événements suivants : hémorragie fatale, hémorragie intracrânienne, AVC ischémique, AVC ou IDM fatal, IDM. <i>rivaroxaban vs. AVK</i> : HR =0,78 ; IC95% [0,61 ; 1,01] <i>apixaban vs. AVK</i> : non présentés
Pharmetrics (BMS) Etats-Unis	Etude de cohorte rétrospective Base de données <i>IMS LifeLink PharMetrics Plus</i> (remboursement) 01/2013 - 12/2014	Patients FANV naïfs d'AO débutant un traitement par AOD ou warfarine Parmi les critères de non inclusion: - CHA ₂ DS ₂ -VASC ₂ =0 - antécédent d'un	warfarine / dabigatran / rivaroxaban versus apixaban	N=24 573 - apixaban n=2 873 - dabigatran n=2 961 - rivaroxaban n= 9 011 - warfarine n= 9 728 N= ? analysés (appariement sur SP)	Hémorragies majeures : - <i>warfarine vs. apixaban</i> : HR =1,44 ; IC95% [1,31 ; 1,59] - <i>dabigatran vs. apixaban</i> : HR =1,01 ; IC95% [0,91 ; 1,12] - <i>rivaroxaban vs. apixaban</i> : HR =1,41 ; IC95% [1,29 ; 1,55]

¹⁸² Sont présentés les résultats sur le critère principal de jugement issus de l'analyse principale telle que prévue au protocole.

¹⁸³ Coleman CI, Antz M, Ehlkenc B, et al. REal-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation - The RELIEF study. *International Journal of Cardiology* 2016;203:882-884.

¹⁸⁴ Coleman CI, Antz M, Bowrin K et al. Real-World Evidence of Stroke Prevention in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in the United States: the REVISIT-US Study. *Curr Med Res Opin* 2016:1-23.

		événement du critère principal composite - AO dans les 120 jours		CHA ₂ DS ₂ -VASC ₂ moyen = 1,3 à 1,6 HAS-BLED moyen = 1,0 à 1,2	
Yao et al. ¹⁸⁵ 2016 Etats-Unis	Etude de cohorte rétrospective Base de données <i>Optum Labs Data Warehouse</i> (remboursement) 10/2010 – 06/2015	Patients FANV naïfs aux AOD, précédemment traités par warfarine, débutant un traitement par AOD ou poursuivant le traitement par AVK Parmi les critères de non inclusion : - traitement AOD antérieur - maladie rénale chronique en phase terminale, transplantation ou dialyse	apixaban / dabigatran / rivaroxaban versus warfarine	N=125 243 - apixaban n=7 698 - dabigatran n=14 881 - rivaroxaban n= 16 795 - warfarine n= 85 869 Appariement 1 :1 sur SP (dont CHA₂DS₂-VASC₂ et HAS-BLED) - apixaban - warfarine n=15 390 - dabigatran - warfarine n=28 614 - rivaroxaban - warfarine n=32 350 CHA ₂ DS ₂ -VASC ₂ médian = 3 à 4 HAS-BLED médian = 2 dans chaque cohorte	AVC (ischémiques ou hémorragiques)/ ES : - <i>apixaban vs. warfarine</i> : HR = 0,67 ; IC95% [0,46 ; 0,98] - <i>dabigatran vs. warfarine</i> : HR = 0,98 ; IC95% [0,76 ; 1,26] - <i>rivaroxaban vs. warfarine</i> : HR = 0,93 ; IC95% [0,72 ; 1,19] Hémorragies majeures : - <i>apixaban vs. warfarine</i> : HR = 0,45 ; IC95% [0,34 ; 0,59] - <i>dabigatran vs. warfarine</i> : HR = 0,79 ; IC95% [0,67 ; 0,94] - <i>rivaroxaban vs. warfarine</i> : HR = 1,04 ; IC95% [0,90 ; 1,20]
Larsen et al. ¹⁸⁶ 2016 Danemark	Etude de cohorte Bases de données : - <i>Danish national prescription registry (prescription)</i> - <i>Danish national patient registrar (hospitalisation)</i> - <i>Danish civil registration system</i> 08/2011 – 11/2015	Patients FANV naïfs d'AOD débutant un traitement par AOD à des doses standard ou par warfarine Parmi les critères de non inclusion: - AO dans les 12 mois	apixaban / dabigatran / rivaroxaban versus warfarine	N=61 678 - apixaban 5 mg : n=6 349 - dabigatran 150 mg : n= 12 701 - rivaroxaban 20 mg : n= 7 192 - warfarine n= 35 436 Pondération par l'inverse de la probabilité du traitement en utilisation un score de propension ((dont CHA₂DS₂-VASC₂ et HAS-BLED) CHA ₂ DS ₂ -VASC ₂ moyen = 2,2 (dabigatran) à 2,8 (apixaban, warfarine, rivaroxaban) HAS-BLED moyen = 2,0 (dabigatran) à 2,3 (apixaban)	Critères à 1 an AVC ischémique / ES : - <i>apixaban vs. warfarine</i> : HR=1,08 ; IC95% [0,91 ; 1,27] - <i>dabigatran vs. warfarine</i> : HR = 1,17 ; IC95% [0,89 ; 1,54] - <i>rivaroxaban vs. warfarine</i> : HR = 0,83 ; IC95% [0,69 ; 0,99] AVC ischémique : - <i>apixaban vs. warfarine</i> : HR=1,11 ; IC95% [0,94 ; 1,30] - <i>dabigatran vs. warfarine</i> : HR = 1,24 ; IC95% [0,94 ; 1,64] - <i>rivaroxaban vs. warfarine</i> : HR = 0,86 ; IC95% [0,72 ; 1,04] Décès : - <i>apixaban vs. warfarine</i> : HR = 0,65 ; IC95% [0,56 ; 0,75] - <i>dabigatran vs. warfarine</i> :

¹⁸⁵ Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc. 2016;13;5(6).

¹⁸⁶ Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ. 2016;353:i3189.

					<p>HR = 0,63 ; IC95% [0,48 ; 0,82] - rivaroxaban vs. warfarine : HR = 0,92 ; IC95% [0,82 ; 1,03]</p> <p>Critères composite (AVC ischémique, ES, décès) - apixaban vs. warfarine : HR = 0,79 ; IC95% [0,70 ; 0,88] - dabigatran vs. warfarine : HR = 0,78 ; IC95% [0,64 ; 0,94] - rivaroxaban vs. warfarine : HR = 0,87 ; IC95% [0,79 ; 0,96]</p> <p>Hémorragies : - apixaban vs. warfarine : HR = 0,63 ; IC95% [0,53 ; 0,76] - dabigatran vs. warfarine : HR = 0,61 ; IC95% [0,51 ; 0,74] - rivaroxaban vs. warfarine : HR = 0,99 ; IC95% [0,86 ; 1,14]</p> <p>Hémorragies majeures : - apixaban vs. warfarine : HR = 0,61 ; IC95% [0,49 ; 0,75] - dabigatran vs. warfarine : HR = 0,58 ; IC95% [0,47 ; 0,71] - rivaroxaban vs. warfarine : HR = 1,06 ; IC95% [0,91 ; 1,23]</p> <p>Hémorragies intracrâniennes : - apixaban vs. warfarine : HR = 0,72 ; IC95% [0,42 ; 1,24] - dabigatran vs. warfarine : HR = 0,40 ; IC95% [0,25 ; 0,65] - rivaroxaban vs. warfarine : HR = 0,56 ; IC95% [0,34 ; 0,90]</p>
<p>Lip, Pan et al.¹⁸⁷ 2016 (sponsorisé BMS/Pfizer)</p>	<p>Etude de cohorte rétrospective</p> <p>Base de données <i>Truven MarketScan Commercial and</i></p>	<p>Patients FANV naïfs d'AO débutant un traitement AOD ou warfarine</p> <p>Parmi les critères de non inclusion: - AO dans les 12 mois</p>	<p>warfarine / dabigatran / rivaroxaban versus apixaban</p>	<p>N=29 338 - apixaban n=2 402 - dabigatran n=4 173 - rivaroxaban n=10 050 - warfarine n=12 713</p> <p>Ajustement sur caractéristiques</p>	<p>Hémorragies majeures : - warfarine vs. apixaban: HR = 1,93 ; IC95% [1,12 ; 3,33] - dabigatran vs. apixaban : HR=1,71 ; IC95% [0,94 ; 3,10] - rivaroxaban vs. apixaban : HR= 2,19 ; IC95% [1,26 ; 3,79]</p>

¹⁸⁷ Lip GY, Pan X, Kamble S, et al. Major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin: a “real-world” observational study in the United States. *Int J Clin Pract* 2016;1–12.

Etats-Unis	<i>Medicare supplemental</i> (remboursement) 01/2013 – 12/2013		apixaban / dabigatran / rivaroxaban versus warfarine	(dont Chalon Comorbidity Index) CHA ₂ DS ₂ -VASC ₂ moyen = 2,6 (dabigatran) à 3,2 (warfarine) Chalon Comorbidity Index moyen = 1,7 (dabigatran) à 2,4 (warfarine)	- <i>apixaban vs. warfarine</i> : HR = 0,52 ; IC95% [0,30 ; 0,89] - <i>dabigatran vs. warfarine</i> : HR = 0,88 ; IC95% [0,64 ; 1,21] - <i>rivaroxaban vs. warfarine</i> : HR = 1,13 ; IC95% [0,91 ; 1,41]
Lip, Keshishian et al. ¹⁸⁸ 2016 (sponsorisé BMS/Pfizer) Etats-Unis	Etude de cohorte rétrospective Base de données <i>Truven MarketScan Commercial Claims and Encounters and Medicare Supplemental and Coordination of Benefits</i> (remboursement) 01/2013 – 12/2014	Patients FANV naïfs d'AO débutant un traitement AOD ou warfarine Parmi les critères de non inclusion: - AO dans les 12 mois	apixaban / dabigatran / rivaroxaban versus warfarine AOD versus AOD	N=45 361 - apixaban n= 7 438 - dabigatran n= 4 661 - rivaroxaban n= 17 801 - warfarine n= 15 461 Appariement 1 :1 sur SP (dont CHA2DS2-VASC2 et HAS-BLED) - apixaban/ warfarine n=6 964 - dabigatran/warfarine n=4 515 - rivaroxaban - warfarine n=12 625 - apixaban/dabigatran n=4 407 - apixaban/rivaroxaban n=7 399 - dabigatran/rivaroxaban n=4 657 CHA ₂ DS ₂ -VASC ₂ moyen = 2,5 à 3,0 HAS-BLED modifié moyen = 1,9 à 2,2	Hémorragies majeures : - <i>apixaban vs. warfarine</i> : HR = 0,53 ; IC95% [0,39 ; 0,71] - <i>dabigatran vs. warfarine</i> : HR = 0,69 ; IC95% [0,50 ; 0,96] - <i>rivaroxaban vs. warfarine</i> : HR = 0,98 ; IC95% [0,83 ; 1,17] - <i>rivaroxaban vs. apixaban</i> : HR = 1,82 ; IC95% [1,36 ; 2,43] - <i>dabigatran vs. apixaban</i> : HR = 1,41 ; IC95% [0,93 ; 2,14] - <i>rivaroxaban vs. dabigatran</i> : HR = 1,05 ; IC95% [0,74 ; 1,49]
Halvorsen et al. ¹⁸⁹ 2016 Norvège	Etude de cohorte rétrospective Bases de données - <i>Norwegian Patient Registry</i> (hospitalisations) - <i>Norwegian Prescription database</i> (remboursement) 01/2013 – 06/2015	Patients FANV débutant un traitement par AOD ou warfarine Parmi les critères de non inclusion: - posologie d'AOD non indiquée pour FANV - AO dans les 180 jours - avec 2 dispensations d'AOD à l'inclusion	apixaban / dabigatran / rivaroxaban versus warfarine	Cohortes totales : N=32 675 - apixaban n= 6 506 - dabigatran n= 7 925 - rivaroxaban n= 6 817 - warfarine n= 11 427 Ajustement sur les caractéristiques CHA ₂ DS ₂ -VASC ₂ moyen = 2,5 (dabigatran) à 3,1 (warfarine) HAS-BLED modifié ≥ 3 = 37% (dabigatran) à 47% (apixaban, rivaroxaban)	Hémorragies (majeures ou non majeures cliniquement pertinentes) : - <i>apixaban vs. warfarine</i> : HR = 0,70 ; IC95% [0,61 ; 0,80] - <i>dabigatran vs. warfarine</i> : HR = 0,74 ; IC95% [0,66 ; 0,84] - <i>rivaroxaban vs. warfarine</i> : HR=1,05 ; IC95% [0,95 ; 1,17]
Staerk et al. ¹⁹⁰	Etude de cohorte rétrospective	Patients FANV naïfs d'AO débutant un traitement par	apixaban / dabigatran /	Cohortes totales : N=43 299 - apixaban n=6 899	Critères à 2 ans :

¹⁸⁸ Lip GY, Keshishian A, Kamble S. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost.* 2016 Aug 19;116(5).

¹⁸⁹ Halvorsen S, Ghanima W, Frøde Tvete I, et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016.

2016 Danemark	<p>Bases de données</p> <ul style="list-style-type: none"> - Danish National Patient Registry (hospitalisation) - Danish National Prescription Registry (remboursement) - Danish Civil Registration System <p>08/2011 – 12/2015</p>	<p>AOD ou AVK</p> <p>Parmi les critères de non inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge < 30 ans ou > 100 ans - avec 2 dispensations d'AOD à l'inclusion 	<p>rivaroxaban versus AVK</p>	<ul style="list-style-type: none"> - dabigatran n= 12 613 - rivaroxaban n= 5 693 - AVK n=18 094 <p>Ajustement sur les caractéristiques (dont CHA2DS2-VASC2 et HAS-BLED)</p> <p>CHA₂DS₂-VASC₂ moyen = 2,7 (dabigatran) à 3,1 (apixaban)</p> <p>HAS-BLED moyen = 2,0 (dabigatran) à 2,2 (apixaban, AVK)</p>	<p>AVC / thromboembolie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - apixaban vs. AVK : HR = 1,07 ; IC95% [0,87 ; 1,31] - dabigatran vs. AVK : HR = 0,97 ; IC95% [0,84 ; 1,13] - rivaroxaban vs. AVK : HR=0,91 ; IC95% [0,74 ; 1,12] <p>Hémorragies intracrâniennes</p> <ul style="list-style-type: none"> - apixaban vs. AVK : HR = 0,53 ; IC95% [0,34 ; 0,83] - dabigatran vs. AVK : HR = 0,37 ; IC95% [0,27 ; 0,52] - rivaroxaban vs. AVK : HR=0,66 ; IC95% [0,45 ; 0,98]
<p>Nielsen et al.¹⁹¹</p> <p>2017</p> <p>Danemark</p>	<p>Etude de cohorte prospective</p> <p>Bases de données</p> <ul style="list-style-type: none"> - Danish national prescription registry (remboursement) - Danish civil registration system - Danish national patient register (hospitalisation) <p>08/2011 – 04/2016</p>	<p>Patients FANV naïfs d'AO débutant un traitement par AOD à faible dose ou par warfarine</p> <p>Parmi les critères de non inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AO dans les 12 mois - AOD à dose standard à l'inclusion 	<p>apixaban / dabigatran / rivaroxaban versus warfarine</p>	<p>Cohortes totales : N=55 644</p> <ul style="list-style-type: none"> - apixaban 2,5 mg n=4 400 - dabigatran 110 mg n= 8 875 - rivaroxaban 15 mg n= 3 476 - warfarine n=38 893 <p>Pondération selon l'inverse de la probabilité du traitement en utilisant un score de propension (dont CHA2DS2-VASC2 et HAS-BLED)</p> <p>CHA₂DS₂-VASC₂ moyen = 3,0 (warfarine) à 4,3 (apixaban)</p> <p>HAS-BLED moyen = 2,4 (warfarine) à 2,8 (apixaban)</p>	<p>Critères à 1 an :</p> <p>AVC ischémiques / ES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - apixaban vs. warfarine : HR = 1,19 ; IC95% [0,95 ; 1,49] - dabigatran vs. warfarine : HR = 0,89 ; IC95% [0,77 ; 1,03] - rivaroxaban vs. warfarine : HR=0,89 ; IC95% [0,69 ; 1,16] <p>Décès :</p> <ul style="list-style-type: none"> - apixaban vs. warfarine : HR = 1,48 ; IC95% [1,31 ; 1,67] - dabigatran vs. warfarine : HR = 1,04 ; IC95% [0,96 ; 1,13] - rivaroxaban vs. warfarine : HR=1,52 ; IC95% [1,36 ; 1,70] <p>Hémorragies (AVC hémorragiques, majeures, gastro-intestinales) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - apixaban vs. warfarine : HR = 0,96 ; IC95% [0,73 ; 1,27] - dabigatran vs. warfarine : HR = 0,80 ; IC95% [0,70 ; 0,92] - rivaroxaban vs. warfarine : HR=1,06 ; IC95% [0,87 ; 1,29]

¹⁹⁰ Staerk L, Fosbøl EL, Lip GY, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. Eur Heart J. 2016 Oct 14. pii: ehw496

¹⁹¹ Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, Kjaeldgaard JN, Lip GHY, Larsen TB. Effectiveness and safety reduced dose non vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ. 2017;356:j510

					<p>Hémorragies majeures :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>apixaban vs. warfarine</i> : HR = 1,04 ; IC95% [0,76 ; 1,43] - <i>dabigatran vs. warfarine</i> : HR = 0,87 ; IC95% [0,75 ; 1,01] - <i>rivaroxaban vs. warfarine</i> : HR=1,17 ; IC95% [0,94 ; 1,45] <p>AVC hémorragiques:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>apixaban vs. warfarine</i> : HR = 0,59 ; IC95% [0,34 ; 1,02] - <i>dabigatran vs. warfarine</i> : HR = 0,46 ; IC95% [0,29 ; 0,72] - <i>rivaroxaban vs. warfarine</i> : HR=0,68 ; IC95% [0,30 ; 1,53]
<p>Hernandez et Zhang¹⁹²</p> <p>2017</p> <p>Etats-Unis</p>	<p>Etude de cohorte</p> <p>Base de données Medicare part D (remboursement)</p> <p>11/2011 – 12/2013</p>	<p>Patients FANV débutant un traitement dabigatran ou rivaroxaban</p> <p>Parmi les critères de non inclusion: - dabigatran ou rivaroxaban dans les 3 mois</p>	<p>rivaroxaban 20 mg versus dabigatran 150 mg</p> <p>rivaroxaban 15 mg versus dabigatran 75 mg</p>	<p>Cohortes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dabigatran 150 mg n=7 322 - dabigatran 75 mg n= 1 818 (hors AMM européenne) - rivaroxaban 20 mg n= 5 799 - rivaroxaban 15 mg n=2 568 <p>Pondération selon l'inverse du score de propension</p> <p>CHADS2 moyen = 3,28 dans les deux groupes</p>	<p>Critères à 1 an : <i>Rivaroxaban 20 mg vs. dabigatran 150 mg.</i></p> <p>AVC ischémique : HR=1,05 ; IC95% [0,97 ; 1,13]</p> <p>Décès : HR=1,36 ; IC95% [1,19; 1,56]</p> <p>Hémorragies : HR=1,17 ; IC95% [1,10 ; 1,24]</p> <p>Hémorragies majeures : HR=1,32 ; IC95% [1,17 ; 1,50]</p>
<p>Gost-Rasmussen et al.¹⁹³</p> <p>2016</p> <p>Danemark</p>	<p>Etude de cohorte prospective</p> <p>Bases de données : - <i>Danish National prescription Registry</i> (remboursement) - <i>Danish National Patient Register</i> (hospitalisation) - <i>Danish Civil Registration System</i></p>	<p>Patients FANV naïfs d'AO débutant un traitement par rivaroxaban, dabigatran ou warfarine</p> <p>Parmi les critères de non inclusion: - AOD ou warfarine dans les 2 ans</p>	<p>rivaroxaban versus dabigatran / warfarine</p>	<p>Cohortes : N= 22 358</p> <ul style="list-style-type: none"> - dabigatran 150 mg n=5 320 - dabigatran 110 mg n= 3 588 - rivaroxaban 20 mg n= 1 629 - rivaroxaban 15 mg n=776 - warfarine n=11 045 <p>Ajustement par un score de propension (dont CHA2DS2-VASC2 et HAS-BLED)</p> <p>CHA₂DS₂-VASC₂ moyen = 2,1 (dabigatran 150 mg) à 4,2</p>	<p>AVC / AIT / ES :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>rivaroxaban 15 mg vs. warfarine</i> : HR = 0,46 ; IC95% [0,26 ; 0,82] - <i>rivaroxaban 15 mg vs. dabigatran 110 mg</i> : HR = 0,76 ; IC95% [0,47 ; 1,23] - <i>rivaroxaban 20 mg vs. warfarine</i> : HR=0,72 ; IC95% [0,51 ; 1,01] - <i>rivaroxaban 20 mg vs. dabigatran 150 mg</i>: HR = 0,97 ; IC95% [0,66 ; 1,42] <p>Hémorragies (intracrâniennes, gastro-intestinales, ou majeures) : - <i>rivaroxaban 15 mg vs. warfarine</i> :</p>

¹⁹² Hernandez I, Zhang Y. Comparing Stroke and Bleeding with Rivaroxaban and Dabigatran in Atrial Fibrillation: Analysis of the US Medicare Part D Data. Am J Cardiovasc Drugs. 2017; 17:37–47.

¹⁹³ Gorst-Rasmussen A, Lip GY, Bjerregaard Larsen T. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016 Nov;25(11):1236-1244.

	02/2012 – 07/2014			(rivaroxaban 15 mg HAS-BLED moyen = 1,9 (dabigatran 150 mg) à 2,8 (rivaroxaban 15 mg)	HR=0,90 ; IC95% [0,59 ; 1,35] - <i>rivaroxaban 15 mg vs. dabigatran 110 mg</i> : HR=1,28 ; IC95% [0,82 ; 2,01] - <i>rivaroxaban 20 mg vs. warfarine</i> : HR=1,18 ; IC95% [0,90 ; 1,55] - <i>rivaroxaban 20 mg vs. dabigatran 150 mg</i> : HR =1,81 ; IC95% [1,25 ; 2,62] Décès : - <i>rivaroxaban 15 mg vs. warfarine</i> : HR=1,47 ; IC95% [1,19; 1,82] - <i>rivaroxaban 15 mg vs. dabigatran 110 mg</i> : HR=1,43 ; IC95% [1,13 ; 1,81] - <i>rivaroxaban 20 mg vs. warfarine</i> : HR=0,93 ; IC95% [0,75 ; 1,16] - <i>rivaroxaban 20 mg vs. dabigatran 150 mg</i> : HR=1,52 ; IC95% [1,06 ; 2,19]
Deitelzweig et al. ¹⁹⁴ (BMS /Pfizer) 2016 Etats-Unis	Etude de cohorte rétrospective Base de données <i>Premier Hospital database</i> (remboursement) 01/2012 – 03/2014	Patients débutant un traitement par AOD lors d'une hospitalisation pour FANV	dabigatran / rivaroxaban versus apixaban	Cohortes : N=74 730 - dabigatran n=32 838 - apixaban n= 4 138 - rivaroxaban n= 37 754 Ajustement sur des caractéristiques (dont CHADS2 et HAS-BLED) CHADS-VASc2 moyen = 3,7 (rivaroxaban) à 3,9 (apixaban) HAS-BLED moyen = 2,3 (dabigatran) à 2,6 (apixaban)	A 1 mois Réhospitalisation pour hémorragie : <i>rivaroxaban vs. apixaban</i> : OR=1,4 ; IC95% [1,1 ; 1,8] <i>dabigatran vs. apixaban</i> : OR =1,2 ; IC95% [0,9 ; 1,6] Réhospitalisation toutes causes : <i>rivaroxaban vs. apixaban</i> OR = 1,2 ; IC95% [1,1 ; 1,3] <i>dabigatran vs. apixaban</i> : OR = 1,1; IC95% [1,0-1,2]
	Etude de cohorte rétrospective Base de données <i>Cerner Health Facts Hospital</i> (remboursement) 01/2012 – 08/2014			Cohortes : N=14 201 - dabigatran n=5 753 - apixaban n= 1 813 - rivaroxaban n= 6 635 Analyses ajustées CHADS-VASc2 moyen = 3,7 (rivaroxaban) à 4,2 (apixaban) HAS-BLED moyen = 2,5 (apixaban) à 2,4 (dabigatran)	Réhospitalisation pour hémorragie : <i>rivaroxaban vs. apixaban</i> : OR=1,6 ; IC95% [1,0 ; 2,5] <i>dabigatran vs. apixaban</i> : OR =1,3 ; IC95% [0,8 ; 2,1] Réhospitalisation toutes causes : <i>rivaroxaban vs. apixaban</i> OR = 1,05 ; IC95% [0,9 ; 1,2] <i>dabigatran vs. apixaban</i> : OR = 1,02 ; IC95% [0,9 ; 1,2]

¹⁹⁴ Deitelzweig S, Laliberté F, Crivera C et col. Hospitalizations and Other Health Care Resource Utilization Among Patients with Deep Vein Thrombosis Treated with Rivaroxaban Versus Low-molecular-weight Heparin and Warfarin in the Outpatient Setting. Clin Ther 2016;38(8):1803-1816.

<p>CARBOS (BMS/Pfizer) 2015 Allemagne</p>	<p>Etude de cohorte rétrospective Base de données <i>Health Risk Institute's (HRI) research</i> (remboursement) 01/2013 – 12/2014</p>	<p>Patients FANV naïfs d'AO débutant un traitement par AOD ou phenprocoumon. Parmi les critères de non inclusion : - AO dans les 12 mois - traitement par plusieurs AO à l'inclusion - traitement par AOD et héparine à l'inclusion - patients sous dialyse - dabigatran 75 mg - rivaroxaban 10 mg</p>	<p>rivaroxaban / dabigatran / apixaban versus phenprocoumon AOD versus AOD</p>	<p>Cohortes totales : N=35 013 - rivaroxaban n=12 063 - dabigatran n=3 138 - apixaban n= 3 633 - phenprocoumon = 16 179 Analyse principale ajustée CHA₂DS₂-VASC₂ moyen = 3,7 (rivaroxaban) à 4,1 (apixaban) HAS-BLED modifié moyen = 2,6 (rivaroxaban) à 2,9 (apixaban)</p>	<p>Hémorragies majeures : - <i>apixaban vs. rivaroxaban</i> : HR=0,62 ; IC95% [0,46 ; 0,83] - <i>apixaban vs. dabigatran</i> : HR=0,89 ; IC95% [0,60 ; 1,31] - <i>dabigatran vs. rivaroxaban</i> : HR=0,70 ; IC95% [0,51 ; 0,94]</p>
<p>Abraham et al.¹⁹⁵ 2017 Etats-Unis</p>	<p>Etude de cohorte rétrospective Base de données <i>OptumLabs Data Warehouse</i> (remboursement) 10/2010 – 02/2015</p>	<p>Patients FANV naïfs d'AO débutant un traitement par AOD Parmi les critères de non inclusion : - insuffisance rénale terminale, greffe rénale, dialyse - AOD dans les 12 mois</p>	<p>rivaroxaban versus dabigatran versus apixaban</p>	<p>Cohortes totales : N=43 303 - apixaban n=6 576 - dabigatran n=17 426 - rivaroxaban n=19 301 Appariement 1 :1 sur SP (dont CHA2DS2-VASC et HAS-BLED) - rivaroxaban - dabigatran n= 15 787 - apixaban - dabigatran n= 6 542 - apixaban - rivaroxaban n= 6 565 CHA₂DS₂-VASC₂ moyen = 3,2 à 4,0 HAS-BLED moyen = 2,2 à 2,4</p>	<p>Hémorragies gastro-intestinales - <i>rivaroxaban vs. dabigatran</i> HR = 1,20 ; IC95% [1,00 ; 1,45] - <i>apixaban vs. rivaroxaban</i>: HR = 0,33 ; IC95% [0,22 ; 0,49] - <i>apixaban vs. dabigatran</i> HR = 0,39 ; IC95% [0,27 ; 0,58]</p>
<p>Graham et al.¹⁹⁶ 2016 Etats-Unis</p>	<p>Etude de cohorte rétrospective Base de données <i>Medicare</i> (remboursement) 11/2011 – 06/2014</p>	<p>Patients FANV âgés de 65 ans et plus débutant un traitement par dabigatran ou rivaroxaban à dose standard Parmi les critères de non inclusion : - âgé < 65 ans - traitement AO antérieur - résidant dans un établissement de soins infirmiers spécialisés - transplantation rénale ou dialyse</p>	<p>rivaroxaban versus dabigatran</p>	<p>Cohortes totales : N= 118 891 - dabigatran 150 mg n= 52 240 - rivaroxaban 20 mg n=66 651 Pondération selon l'inverse de la probabilité du traitement en utilisant un score de propension (dont CHADS2 et HAS-BLED) CHADS₂ ≥ 3 = 27 % HAS-BLED ≥ 3 = 36 %</p>	<p><i>Rivaroxaban vs. dabigatran</i> : AVC thromboemboliques HR = 0,81 ; IC95% [0,65 ; 1,01] Hémorragies intracrâniennes HR = 1,65 ; IC95% [1,20 ; 2,26] Hémorragies majeures extra- crâniennes HR = 1,48 ; IC95% [1,32 ; 1,67] Dont les HGI majeures : HR=1,40 ; IC95% [1,23 ; 1,59] Décès HR = 1,15 ; IC95% [1,00 ; 1,32]</p>

¹⁹⁵ Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, et al. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants; a Large Population-based Study. *Gastroenterology*. 2017, doi:10.1053/j.gastro.2016.12.018

¹⁹⁶ Graham D, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2015;131:157-64.

<p>Alonso et al.¹⁹⁷</p> <p>2017</p> <p>Etats-Unis</p>	<p>Etude de cohorte prospective</p> <p>Bases de données - <i>Truven Health MarketScan Commercial Claims and Encounter</i> - <i>Medicare Supplemental and Coordination of Benefits</i> (remboursement)</p> <p>11/2011 – 12/2014</p>	<p>Patients FANV débutant un traitement par AOD ou warfarine</p> <p>Parmi les critères de non inclusion : - hospitalisation pour atteinte hépatique avant traitement par AO</p>	<p>rivaroxaban / dabigatran / apixaban versus warfarine</p> <p>rivaroxaban / apixaban versus dabigatran</p>	<p>Cohortes totales : N= 113 717 - apixaban n=9 205 - dabigatran n=17 286 - rivaroxaban n=30 347 - warfarine n=56 879</p> <p>Ajustement sur des caractéristiques</p> <p>CHAD2S2-VASC moyen = 2,9 (dabigatran) à 3,6 (warfarine)</p> <p>HAS-BLED moyen = 1,7 (dabigatran) à 2,1 (warfarine)</p>	<p>Hospitalisation pour atteinte hépatique</p> <p>- <i>dabigatran vs. warfarine</i> HR = 0,57 ; IC95% [0,46 ; 0,71] - <i>apixaban vs. warfarine</i> HR = 0,70 ; IC95% [0,50 ; 0,97] - <i>rivaroxaban vs. warfarine</i> HR = 0,88 ; IC95% [0,75 ; 1,03]</p> <p>- <i>rivaroxaban vs. dabigatran</i>: HR = 1,53 ; IC95% [1,20 ; 1,94] - <i>apixaban vs. dabigatran</i> : HR = 1,22 ; IC95% [0,84 ; 1,78] - <i>warfarine vs. dabigatran</i> : HR = 1,74 ; IC95% [1,40 ; 2,16]</p>
---	--	---	---	---	--

¹⁹⁷ Alonso A, Lehose RF, Chen LY, Bengston LGS, Chamberlain AM, Norby FL, Lutsey PL. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. Heart. 2017.

ANNEXE 5 : ETUDES EN COURS POUR LES DIFFERENTS AOD

Nom	Demandeur	Objectif	Calendrier de réalisation
PRADAXA			
1160.136 (GLORIA-AF)	PGR	Etude observationnelle internationale, prospective, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi des traitements antithrombotiques chez les patients dont une FA a nouvellement été diagnostiquée.	Rapport final de la phase II non comparative attendus pour Q2 2016. En cours d'évaluation par l'EMA.
1160.149	PGR	Etude post-AMM ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité des activités de minimisation des risques	Rapport final attendu pour Q4 2015. En cours d'évaluation par l'EMA
ENGEL 2	CT / CEPS	Etude réalisée à partir de données extraites du SNIIRAM dont l'objectif est de comparer l'incidence à court, moyen et long terme des événements cliniques (AVC + hémorragies) chez les patients sous AOD pour une FANV par rapport aux patients sous AVK sur la période 2013.	Résultats à 2 et 3 ans attendus pour Q1 2018.
1160.106 1160.108	-	Etudes pédiatriques dans le traitement ou la prévention secondaire du thromboembolisme veineux.	En cours
1160.186 (RE-DUAL PCI)	-	Etude clinique chez des patients atteints de FANV ayant eu une chirurgie coronarienne avec pose de stent et traités par dabigatran + clopidogrel ou ticagrelor versus warfarine + clopidogrel ou ticagrelor + acide acétylsalicylique.	En cours
1160.189 (RESPECT ESUS)	-	Etude clinique pour évaluer l'efficacité et la tolérance du dabigatran dans la prévention secondaire des AVC ischémiques récurrents de cause inconnue par rapport à l'acide acétylsalicylique.	En cours
ELIQUIS			
NAXOS	CT	Etude observationnelle française à partir du SNIIRAM.	Rapport final attendu pour Q2 2018
PAROS	CT	Etude prospective transversale.	Rapport final attendu pour Q3 2017
B0661073	-	Etude réalisée au Danemark pour renseigner les conditions réelles d'utilisation.	-
CV185-365	-	Etude pour évaluer l'efficacité des outils de minimisation des risques (guide du prescripteur et carte d'alerte patient).	-
XARELTO			
GARFIELD AF	-	Etude non-interventionnelle pour décrire la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'une FA associée à ≥ 1 facteur de risque d'AVC en situation réelle, d'évaluer l'incidence des AVC ischémiques et des embolies systémiques ainsi que l'incidence des complications hémorragiques et la persistance au traitement.	Données complémentaires et rapport final prévue en 2019
GARFIELD VTE	-	Etude non-interventionnelle pour décrire en situation réelle, la prise en charge thérapeutique des patients atteints de TVP et/ou EP, d'évaluer l'incidence des complications, la durée et les raisons d'arrêt du traitement, les recours aux soins et la satisfaction du traitement.	En cours
COSIMO	-	Etude observationnelle pour évaluer l'utilisation de XARELTO et la satisfaction du traitement en pratique courante dans le traitement de la TVP et/ou EP chez des patients présentant un cancer actif.	En cours
RIVER	-	Etude observationnelle pour évaluer les caractéristiques de la population, la prise en charge thérapeutique et l'incidence des AVC ischémiques, des embolies systémiques et des complications hémorragiques chez des patients présentant une FA associée à ≥ 1 facteur de risque d'AVC et traités par le rivaroxaban.	Résultats de l'étude attendus pour 2019
6 études EINSTEIN junior (12892; 14373 ;	-	Etudes pédiatriques pour le traitement et la prévention secondaire de la maladie thromboembolique veineuse chez l'enfant.	En cours

14374 ; 14372 ; 17992 ; 17618)			
EINSTEIN CHOICE	-	Etude de phase III pour évaluer l'utilisation d'une dose réduite ou standard de rivaroxaban par rapport à une dose de 100 mg d'aspirine pour la prévention à long terme des événements thromboemboliques veineux chez les patients présentant une TVP et/ou une EP symptomatique.	Etude finalisée (résultats non évalués par la CT)
LIXIANA			
ETNA-AF- EUROPE	PGR	Etude observationnelle en conditions réelles d'utilisation dans l'indication FANV.	Rapport final attendu pour Q1 2023
ETNA-VTE- EUROPE	PGR	Etude observationnelle en conditions réelles d'utilisation dans l'indication MTEV.	Rapport final attendu pour Q3 2021
DU176b-C-E314	PGR	Etude clinique chez les patients naïfs atteints de FANV ayant un niveau de clairance de la créatinine élevée.	Rapport final attendu pour Q4 2019
ETNA-DUS	PGR	Etude d'utilisation pour le suivi des prescriptions dans le champ de l'AMM ou hors AMM.	Rapport final attendu pour Q3 2018
DU176b-A-U157	PIP	Etude de phase I pour évaluer la PK et la PD de l'edoxaban en pédiatrie.	Rapport final attendu pour mars 2020
U176b-D-U312	PIP	Etude de phase III pour évaluer la PK et la PD de l'edoxaban et comparer l'efficacité et la tolérance de l'edoxaban <i>versus</i> un traitement anticoagulant standard chez des enfants (<18 ans) avec une MTEV confirmée.	Rapport final attendu pour mars 2021