

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 juillet 2016

Date d'examen par la Commission : 22 juin 2016

edoxaban**LIXIANA 15 mg, comprimé pelliculé**

B/10 (CIP : 34009 300 248 6 7)

B/10x1 pour délivrance à l'unité (CIP : 34009 300 248 7 4)

LIXIANA 30 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 300 249 0 4)

B/100x1 pour délivrance à l'unité (CIP : 34009 550 086 2 0)

LIXIANA 60 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 300 249 2 8)

B/100x1 pour délivrance à l'unité (CIP : 34009 550 086 6 8)

Laboratoire DAIICHI SANKYO FRANCE

Code ATC	B01AF03 (antithrombotique, inhibiteur direct du facteur Xa)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) sauf les présentations pour délivrance à l'unité Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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 »

SMR	Important
ASMR	Prenant en compte notamment : - la non-infériorité du traitement par héparine/edoxaban par rapport au traitement par héparine/warfarine sur la survenue des récurrences d'événements thromboemboliques veineux symptomatiques, démontrée dans l'étude HOKUSAI-VTE, - l'absence de démonstration d'une réduction de la mortalité et du risque d'hémorragies majeures avec l'edoxaban par rapport à la warfarine, - les comparaisons indirectes qui ne permettent pas de tirer de conclusion solide des comparaisons entre les différents anticoagulants oraux directs, la Commission considère que LIXIANA, en relais d'un traitement par héparine, n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire et de prévention de leur récurrence, qui comprend les AVK et les anticoagulants oraux non-AVK.
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, comme celle de l'apixaban, du rivaroxaban et du dabigatran, n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants : - 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19 juin 2015	
	L'AMM s'accompagne d'un PGR (cf. paragraphe 8.2.4)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2016 B B01 B01A B01AF B01AF03	Sang et organes hématopoïétiques Antithrombotiques Antithrombotiques Inhibiteurs direct du facteur Xa Edoxaban

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités LIXIANA 15 mg, 30 mg et 60 mg, comprimés pelliculés sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'indication **"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"**. L'indication dans la fibrillation atriale non valvulaire (FANV), pour laquelle une demande d'inscription a également été déposée, fait l'objet d'un avis de la Commission séparé.

Le principe actif de LIXIANA est l'edoxaban, un anticoagulant oral d'action direct (AOD) de la classe des inhibiteurs directs réversibles du facteur Xa, comme l'apixaban (ELIQUIS) et le rivaroxaban (XARELTO). Il est indiqué en relais d'une anticoagulation par voie parentérale d'au moins 5 jours et s'administre en une prise par jour à la dose de 60 mg ou à la dose réduite de 30 mg en présence de certains facteurs de risque de surexposition à l'edoxaban (insuffisance rénale sévère ou modérée, poids $\leq$ 60 kg et/ou traitement concomitant par certains inhibiteurs de la P-gp). Le dosage à 15 mg est réservé au relais d'un traitement de LIXIANA par AVK chez les patients traités par une dose réduite de 30 mg d'edoxaban.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- 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 : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge $\geq$ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT).
- **Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez les patients adultes** (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instables).

« Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (ETEVE) »

La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour après administration initiale d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours.

L'edoxaban et l'anticoagulant parentéral initial ne doivent pas être administrés simultanément.

Pour le traitement de la TVP et de l'EP (événements thromboemboliques veineux, ETEVE) et la prévention de la récurrence d'ETEVE, la durée du traitement sera personnalisée après une évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera basée sur la présence de facteurs de risque transitoires (par exemple chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risque permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. »

Dans la FANV et les ETEVE, la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une prise par jour chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : f. tableau 1.

Tableau 1. Synthèse de la posologie dans la FANV et les ETEVE (TVP et EP)

Schéma posologique		
Dose recommandée		60 mg en 1 seule prise par jour
Dose recommandée chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants		
Insuffisance rénale	Modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 ml/min)	30 mg en 1 seule prise par jour
Poids faible	≤ 60 kg	
Inhibiteurs de la P-gp	Ciclosporine, dronédarone, érythromycine, kétoconazole	

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose de LIXIANA, la dose doit être prise immédiatement et le traitement doit être poursuivi le lendemain à la dose prescrite en une prise par jour. Le patient ne doit pas prendre deux fois la dose prescrite le même jour pour compenser une dose oubliée.

Relais du traitement par et de LIXIANA

« Un traitement anticoagulant continu est important chez les patients présentant une FANV ou un ETEVE. Dans certaines situations, un changement de traitement anticoagulant peut être justifié. »

Les recommandations à suivre selon le relais sont synthétisées dans un tableau figurant au RCP. Les situations envisagées sont :

- Relais AVK ou autre anticoagulant oral (apixaban, rivaroxaban, dabigatran) ou anticoagulant parentéral à LIXIANA ;
- Relais de LIXIANA à AVK ou autre anticoagulant oral (apixaban, rivaroxaban, dabigatran) ou anticoagulant parentéral.

Il est à noter que LIXIANA 15 mg n'a d'indication qu'en cas de relais vers un AVK chez les patients traités par la dose réduite LIXIANA 30 mg. D'après le RCP, LIXIANA 15 mg n'est pas indiqué en monothérapie, car l'efficacité du traitement peut être diminuée.

Populations particulières

« Évaluation de la fonction rénale »

- La fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) chez tous les patients avant l'instauration du traitement par LIXIANA afin d'exclure les patients atteints

d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 ml/min), d'utiliser la dose appropriée de LIXIANA chez les patients ayant une ClCr de 15 à 50 ml/min (30 mg en une seule prise par jour) et chez les patients ayant une ClCr > 50 ml/min (60 mg en une seule prise par jour) et **de décider de l'utilisation de LIXIANA chez les patients présentant une augmentation de la clairance de la créatinine.**

- La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments).

La méthode utilisée pour estimer la fonction rénale (ClCr en ml/min) pendant le développement clinique de LIXIANA était celle de Cockcroft-Gault. »

« Cette méthode est recommandée pour l'évaluation de la ClCr des patients avant et pendant le traitement par LIXIANA. »

Insuffisance rénale

« Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr > 50 - 80 ml/min), la dose recommandée de LIXIANA est de 60 mg en une seule prise par jour.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 ml/min), la dose recommandée de LIXIANA est de 30 mg en une seule prise par jour.

L'utilisation de LIXIANA n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) (ClCr < 15 ml/min) ou sous dialyse. »

Insuffisance hépatique

« L'utilisation de LIXIANA est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.

LIXIANA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose recommandée de LIXIANA est de 60 mg en une seule prise par jour. LIXIANA doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Les patients présentant des élévations des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT > 2 x LSN) ou de la bilirubine totale $\geq 1,5 \times$ LSN étaient exclus des études cliniques. LIXIANA doit donc être utilisé avec prudence dans cette population. Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement par LIXIANA. »

Patients âgés : « Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. »

Sexe : « Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. »

Administration concomitante de LIXIANA avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp)

« Chez les patients recevant de façon concomitante LIXIANA et les inhibiteurs de la P-gp suivants : ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole, la dose recommandée de LIXIANA est de 30 mg en une seule prise par jour.

Aucune réduction de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'amiodarone, de quinidine ou de vérapamil.

L'utilisation de LIXIANA avec d'autres inhibiteurs de la P-gp, dont les inhibiteurs de la protéase du VIH, n'a pas été étudiée. »

Mode d'administration

« LIXIANA peut être pris au cours ou en dehors des repas. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

En France, malgré les progrès diagnostiques et la généralisation de la thromboprophylaxie, la maladie thromboembolique (TVP et EP) reste une cause majeure de morbidité et de décès par embolie pulmonaire, avec environ 10 000 décès attribuables chaque année, (3ème cause de décès d'origine vasculaire). En l'absence de traitement, elle expose les patients à un risque important de récurrences, estimées à environ 20% à trois mois, parfois à l'origine d'un tableau de cœur pulmonaire chronique post-embolique.

L'objectif thérapeutique est de réduire la morbimortalité immédiate ainsi que le risque de récurrence (TVP, EP) et la survenue de complications.

Le traitement repose sur un traitement anticoagulant, prescrit rapidement. Le traitement peut être débuté par une HNF (voie IV ou SC), une HBPM (voie SC) ou le fondaparinux (voie SC). En cas d'insuffisance rénale, le traitement de référence est une HNF. Un relais oral précoce par AVK doit être envisagé. Dans les situations où le recours à un anticoagulant autre qu'un AVK est nécessaire (patients sous AVK pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte et 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), l'apixaban et le rivaroxaban représentent une alternative.

La poursuite du traitement anticoagulant est à envisager avec une durée minimale de 3 mois de traitement. Au-delà, le contexte clinique de survenue de la TVP et/ou de l'EP est le paramètre déterminant du risque de récurrence thromboembolique et de la durée du traitement anticoagulant. 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.

Il existe un besoin de disposer, en traitement des événements thromboemboliques veineux (TVP, EP) et en prévention de leur récurrences, de traitements efficaces et bien tolérés notamment sur le plan hémorragique, en particulier chez les sujets fragiles.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

NOM (DCI)	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
Traitement curatif des EP et des TVP					
INNOHEP (tinzaparine) <i>Leo Pharma</i>	Non (HBPM)	Traitement curatif des EP sans signes de gravité, en l'absence de pathologie cardiopulmonaire préexistante et à l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical. Lorsque des signes d'instabilité hémodynamique sont présents, l'héparine non fractionnée et éventuellement la thrombolyse ou l'embolctomie chirurgicale doivent être préférées.	28/3/2001	Important	ASMR IV en termes de commodité d'emploi par rapport aux autres HBPM dans le traitement curatif des TVP
LOVENOX (énoxaparine) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non (HBPM)	Traitement curatif TVP constituées, avec ou sans EP sans signe de gravité clinique, à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.	06/07/2005		ASMR V
CALCIPARINE (héparine calcique) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non (HNF)	Traitement des TVP constituées et de L'embolie pulmonaire, à la phase aiguë.	ND		ND
HEPARINE CHOAY (héparine sodique) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non (HNF)	Traitement des TVP constituées et de L'embolie pulmonaire, à la phase aiguë.	ND		ND
ARIXTRA (fondaparinux) <i>GlaxoSmithKline</i>	Non (anti-Xa)	Traitement des TVP aiguës et des EP aiguës de l'adulte, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.	15/5/2013		ASMR V dans la stratégie de traitement
Traitement curatif des EP et des TVP et prévention de leurs récides					
ELIQUIS (apixaban) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Oui (anti-Xa)	Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récide de TVP et d'EP chez l'adulte.	01/04/2015 (EI)	Important	V
XARELTO (rivaroxaban) <i>Bayer Santé</i>	Oui (anti-Xa)	Traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires et prévention des récides sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte	11/05/2016 (Rééval)	Important	V
PRADAXA (dabigatran) <i>Boehringer Ingelheim</i>	Non (anti-IIa)	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récides de TVP et d'EP chez l'adulte.	-	-	Non évalué (non pris en charge)
SINTROM (acénocoumarol) <i>Novartis Pharma</i>	Non (AVK)	Traitement des TVP et de l'EP ainsi que la prévention de leurs récides, en relais de l'héparine	ND	Important	ND
PREVISCAN (Fluindione) <i>Merck Santé</i>					
COUMADINE (Warfarine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>					

Dans le traitement curatif des TVP					
FRAGMINE (daltéparine) Pfizer	Non (HBPM)	Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées	ND	Important	ND
FRAXODI (nadroparine) GlaxoSmithKline					
FRAXIPARINE (nadroparine) GlaxoSmithKline					

ND : non disponible. TVP : thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire, CPT : classe pharmaco-thérapeutique.

► Conclusion :

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

A noter que PRADAXA n'a pas été évalué par la Commission et n'est donc pas remboursable dans ces indications.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	OUI (date) / NON / En cours	Indication
Etats-Unis	Oui (08/01/2015)	- Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire après 5-10 jours d'un traitement initial par anticoagulation parentérale. - Réduction du risque d'AVC et d'embolie systémique chez les patients présentant une FANV. Limitation d'usage dans l'indication FANV : edoxaban ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une ClCr > 95 ml/min du fait d'un risque augmenté d'AVC ischémique par rapport à la warfarine.
Japon	Oui (22/04/2011)	- Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou.
	Oui (26/09/2014)	- Prévention des AVC ischémiques et des embolies systémiques chez les patients présentant une FANV. - Traitement et prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire).
Australie	En cours	- Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire. - Traitement et prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire).
Suisse	Oui (31/03/2015)	- Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire. - Traitement de patients adultes atteints de thromboembolies veineuses y compris des thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires suite à un traitement préalable par héparine fractionnée ou non fractionnée pendant 5 jours et prévention de la récurrence des thromboembolies veineuses.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI (date) / NON / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Japon	Oui	AMM
Royaume-Uni		
Pays-Bas		
Allemagne	En cours (dans le cadre de l'AMNOG)	-
Belgique	En cours	-
Espagne		
Italie		

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a déposé les données cliniques suivantes :

- Une étude de phase III (étude HOKUSAI-VTE) de non-infériorité ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'edoxaban versus la warfarine, tous deux en relais d'une héparine, chez des patients traités pour une TVP ou une EP pendant 3 à 12 mois ;
- Des méta-analyses issues de la littérature ainsi qu'une méta-analyse non publiée réalisée par le laboratoire, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance des différents anticoagulants oraux d'action directe entre eux.

08.1 Efficacité : étude HOKUSAI-VTE¹

8.1.1 Méthode

Type de l'étude	Etude de phase III, de non infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée en deux bras parallèles, en double aveugle, double-placebo, comparative versus warfarine.
Déroulement de l'étude	Cette étude a été réalisée dans 37 pays entre janvier 2010 et octobre 2012. En France, 29 centres ont inclus 714 patients soit 8,6% de l'effectif total (premier pays recruteur).
Objectifs de l'étude	- Démontrer la non-infériorité de l'edoxaban par rapport à la warfarine, en relais d'une héparine, dans le traitement de la TVP et de l'EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP ou d'EP fatales ou non, à 12 mois, quelle que soit la durée de traitement reçue. - Evaluer le risque hémorragique sous edoxaban en comparaison à la warfarine.
Critère d'inclusion	Adultes présentant un diagnostic confirmé par imagerie de TVP symptomatique proximale (impliquant les veines poplitées, fémorales ou iliaques) ou d'EP symptomatique (avec ou sans TVP associée).
Principaux critères de non-inclusion	- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), - hémorragie active ou risque hémorragique important contre-indiquant un traitement par héparine ou AVK, - patients ayant reçu un anticoagulant parentéral (HBPM, HNF ou fondaparinux) à doses thérapeutiques ≥ 48h ou plus d'une dose d'AVK avant randomisation, - maladie hépatique sévère (hépatite aiguë ou chronique active, cirrhose), ALAT ≥ 2 x la limite supérieure à la normale (LSN) ou taux de bilirubine totale ≥ 1,5 x LSN, - traitement par aspirine ≥ 100 mg/j ou par deux antiagrégants plaquettaires, - cancer actif pour lequel un traitement au long cours par HBPM était prévu.
Traitements évalués	Groupe héparine/edoxaban : - héparine : énoxaparine 1mg/kg x2/jour ou 1,5 mg/kg x1/jour ou HNF, pendant au moins 5 jours. Arrêt après stabilisation de l'INR fantôme. - edoxaban : 60 mg x1/jour ou posologie réduite à 30 mg pour les patients considérés à risque accru de saignement² à la randomisation (ClCr entre 30 et 50 mL/min, poids ≤ 60 kg, traitement concomitant par les inhibiteurs de la P-gp verapamil et quinidine). La dose pouvait être réduite en cours d'étude pour les autres patients si besoin. Groupe héparine/warfarine : - héparine : énoxaparine 1mg/kg x2/jour ou 1,5 mg/kg x1/jour ou HNF, - warfarine : chevauchement avec l'héparine pendant au moins 5 jours puis traitement par AVK seul lorsque deux INR consécutifs étaient ≥ 2. L'INR cible était de 2,0-3,0.
Durée de traitement	La durée de traitement n'était pas décidée au moment de la randomisation mais en cours d'étude. Trois durées étaient possibles : 3, 6 ou 12 mois. Elle était laissée à l'appréciation de l'investigateur sur la base des caractéristiques cliniques du patient. La période de suivi après la fin du traitement était de 30 jours.
Critère de jugement principal	Critère combiné : récurrences d'événements thromboemboliques veineux (ETE) symptomatiques (TVP ou EP fatale ³ ou non) au cours des 12 mois de l'étude. Le premier événement était comptabilisé pour l'évaluation de ce critère.
Critère secondaire	Critère combiné : récurrences d'ETE symptomatiques (TVP ou EP non fatale) et décès toutes causes, au cours des 12 mois de l'étude.
Parmi les critères exploratoires	Bénéfice clinique net : critère combiné associant récurrences d'ETE symptomatiques fatals ou non (premier événement) et saignements majeurs.

¹ Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369(15):1406–15.

² Ces groupes de patients à risque ont été identifiés au cours des études de phase I et II.

³ L'embolie pulmonaire fatale devait être confirmée par des tests diagnostiques ou par autopsie. Tout décès de cause inconnue et pour lequel une TVP/EP ne pouvait être exclue était considérée comme une EP fatale.

Critère principal de tolérance	Saignements cliniquement pertinents : critère combiné associant les saignements majeurs et les saignements non majeurs cliniquement significatifs, sur la période de traitement.
Méthode de randomisation	Une stratification des patients a été effectuée selon : - La présentation clinique initiale (EP associée ou non à une TVP, ou TVP seule), - Le type de facteurs de risque (transitoires - traumatisme, chirurgie, immobilisation,...- ou non), - La nécessité de réduire la dose d'edoxaban à 30 mg lors de la randomisation. La randomisation a été faite selon le schéma 1:1.
Populations et périodes d'analyse	Trois populations ont été définies pour l'analyse des résultats : - Population ITT modifiée (mITT) : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, - Population per protocole (PP) : patients de la population mITT dont les événements à l'inclusion (TVP et EP) ont été confirmés par le comité indépendant, en excluant les patients n'ayant pas reçu le traitement alloué sur la durée totale de l'étude. Les patients avec violation majeure du protocole autre que celle-ci n'étaient pas exclus. - Population de tolérance : identique à la population mITT. Différentes périodes d'analyse ont été définies notamment : - Période de suivi de l'étude: période entre la date de référence (randomisation ou prise de la première dose) et la dernière visite de suivi, soit 12 mois (J+365) ; - Période sous traitement : période entre le 1^{er} jour de traitement et jusqu'à 3 jours après l'arrêt (les événements survenant lors d'une interruption temporaire de traitement n'étaient pas inclus dans cette période) ; - Période sous traitement + 30 jours : période entre la date de référence et jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le nombre de sujets nécessaires a été calculé sur l'hypothèse d'une incidence moyenne de survenue de récurrences d'ETEV de 3% dans les deux groupes de traitement. Un total de 220 événements était nécessaire pour obtenir une puissance de 85% avec un risque α bilatéral de 5% pour démontrer la non-infériorité (marge de non-infériorité du HR de 1,5) de l'edoxaban sur le critère de jugement principal dans l'analyse mITT. Un total de 7 500 sujets a été jugé nécessaire pour observer ces 220 événements. Suite à la publication d'études mettant en évidence une incidence des ETEV < 3%, la population à inclure a été augmentée à 8 292 patients en cours d'étude.
Analyse statistique	Le temps écoulé jusqu'à la survenue du premier événement du critère principal a été analysé en utilisant un modèle à risques proportionnels de Cox avec les facteurs de stratification comme co-variables. La population mITT durant la période de suivi a été sélectionnée pour l'analyse du critère principal d'efficacité. Des analyses de sensibilité ont notamment été réalisées sur les populations mITT et PP au cours de la période sous traitement + 30 jours et sur la population PP au cours de la période sous traitement. Les données des patients ne présentant pas d'événements à la date de la dernière visite, ainsi que celles des patients perdus de vue, décédés pour une autre raison que la TVP ou l'EP ou ayant retiré leur consentement avant la fin des 12 mois de suivi et n'ayant pas présenté d'événement étaient censurées à la date de dernière visite. Le traitement par héparine/edoxaban était considéré non-inférieur au traitement par héparine/warfarine si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% (IC 95%) était < à 1,5 avec une valeur du risque α bilatérale de 0,05. Cette marge de non-infériorité a été définie afin de garantir que 70% de l'effet de la warfarine soit préservé, mais sans référence bibliographique. Si la non-infériorité sur le critère principal était démontrée, la supériorité sur le critère secondaire d'efficacité était testée (population mITT) sur la période de 12 mois de suivi avec un risque $\alpha=0,01$. Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur les événements adjudiqués par un Comité indépendant d'adjudication. Analyses en sous-groupes Des analyses du critère principal de jugement d'efficacité et du critère principal de tolérance, prévues a priori, ont été réalisées dans différents sous-groupes à titre exploratoire. Elles ont mesuré l'influence des co-variables suivantes : diagnostic initial

(TVP seule ou EP avec/sans EP), âge (<75 ans versus ≥75 ans), sexe, facteurs de risque à l'inclusion (temporaires versus autres), dose réduite ou non à la randomisation, poids (≤60 kg versus >60 kg), fonction rénale (ClCr entre 30 et 50 mL/min versus >50 mL/min), administration concomitante de verapamil/quinidine, antécédent de cancer ou cancer actif, durée de traitement initial par héparine, temps passé dans l'intervalle thérapeutique (TTR) (<60% versus ≥60%), population fragile (âge ≥75 ans et/ou poids ≤50 kg et/ou ClCr entre 30 et 50 mL/min), type de traitement initial par héparine reçu après inclusion (HBPM, HNF).

8.1.2 Résultats

Populations analysées

Un total de 8 240 patients a reçu au moins une dose de traitement au cours de l'étude (population mITT), dont 4 118 dans le groupe edoxaban et 4122 dans le groupe warfarine.

L'événement index n'a pas été confirmé par le comité d'adjudication pour 1,5% des patients du groupe edoxaban et 1,1% des patients du groupe warfarine.

Tableau 2 : Étude HOKUSAI-VTE – Effectifs des patients selon les populations d'analyse

	Héparine/Edoxaban	Héparine/Warfarine	Total
Patients randomisés, N	4 143	4 149	8 292
Population mITT, n (%)	4 118 (99,4)	4 122 (99,3)	8 240 (99,4)
Population per protocole (PP), n (%)	4 057 (97,9)	4 078 (98,3)	8 135 (98,1)
Population de tolérance, n (%)	4 118 (99,4)	4 122 (99,3)	8 240 (99,4)

Les taux de sorties prématurées de l'étude ont été comparables dans les deux groupes : 4,4% dans le groupe edoxaban et 4,1% dans le groupe warfarine, principalement liée au décès (plus de 3%).

Environ 74% des patients ont complété les 12 mois de suivi prévus par le protocole et 21% ont été suivis sur une période plus courte en raison de l'arrêt de l'étude par le promoteur.

Caractéristiques des patients évalués (population mITT)

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux bras à l'inclusion. L'âge moyen était de 55,8 ans, près de 20% des patients avaient entre 65 et 75 ans et 13,4% au moins 75 ans. La majorité des patients était des hommes (57,2%). Le poids moyen était d'environ 82 kg (IMC de 28,2 kg/m²) et 12,7% des patients avaient un poids ≤ 60 kg. La clairance de la créatinine moyenne était de 105,1 mL/min. La majorité des patients (93,4%) avaient une ClCr > 50 mL/min et 6,6% avaient une insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 et 50 mL/min⁴).

L'événement qualifiant était :

- Une TVP pour près de 60% des patients : 59,4% dans le groupe edoxaban versus 59,3% dans le groupe warfarine ;
- Une EP pour près de 40% des patients : 40,6% dans le groupe edoxaban versus 40,7% dans le groupe warfarine ;
- Une EP associée à une TVP pour 14,8% des patients du groupe edoxaban versus 13,6% dans le groupe warfarine.

L'EP était extensive⁵ pour 47,9% des patients du groupe edoxaban et 49,1% de ceux du groupe warfarine.

⁴ La fonction rénale de certains patients (40 dans le groupe héparine/edoxaban et 49 dans le groupe héparine/warfarine) s'est dégradée en cours d'étude pour atteindre une valeur de ClCr < 30 mL/min. Ces patients n'ont pas été exclus de l'étude.

⁵ Extensive = impliquant plusieurs et > à 25% des vaisseaux artériels pulmonaires.

Le diagnostic d'EP ou de TVP symptomatique à l'inclusion a été confirmé par le Comité d'adjudication pour 98,5% des patients du groupe héparine/edoxaban et 98,9% de ceux du groupe héparine/warfarine (population mITT).

Les deux groupes ont été globalement comparables en ce qui concerne la présence d'un facteur déclenchant (cf. tableau ci-après). Pour près de la moitié des cas, l'événement est survenu sans facteur de risque thromboembolique connu.

Tableau 3. Principaux facteurs de risque thromboemboliques (population mITT)

	Edoxaban N=4 118 n (%)	Warfarine N=4 122 n (%)	Total N=8 240 n (%)
Pas de facteur de risque connu	1963 (47,7)	1 983 (48,1)	3 946 (47,9)
Facteurs de risque temporaires*	1 132 (27,5)	1 140 (27,7)	2 272 (27,6)
Antécédent d'ETEV	784 (19,0)	736 (17,9)	1 520 (18,4)
Etat thrombophilique connu	168 (4,1)	176 (4,3)	344 (4,2)
Cancer actif	106 (2,6)	95 (2,3)	201 (2,4)

* Un patient pouvait présenter plusieurs facteurs de risque. Les facteurs de risque temporaires étaient : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation ou prise d'œstrogènes.

Le protocole ne prévoyait pas de distinguer les événements selon leur caractère idiopathique ou non. La publication de l'étude fait mention des pourcentages d'événements « non provoqués » (65,9% dans le groupe edoxaban et 65,4% dans le groupe warfarine), notion qui n'est pas définie dans la publication. Le rapport d'étude ne mentionne par ailleurs pas ces données.

Patients traités à la dose réduite de 30 mg d'edoxaban

Dans le bras edoxaban 17,8% des patients (n=733) ont reçu d'emblée une dose réduite de 30 mg, uniquement en raison d'un faible poids pour 10,7%, d'une insuffisance rénale modérée pour 4,5% ou d'un traitement concomitant par quinidine ou verapamil pour moins de 1%. Dans le groupe warfarine 17,4% des patients ont reçu 30 mg d'edoxaban placebo.

Après la randomisation 2% (n=68) des patients du groupe edoxaban ont bénéficié d'une réduction de dose, principalement en raison d'une altération de la fonction rénale (0,9%), et 1,6% des patients du groupe warfarine ont reçu un placebo d'edoxaban à dose réduite.

Les patients ayant reçu une dose réduite à 30 mg à la randomisation étaient en moyenne plus âgés que ceux ayant reçu 60 mg et plus souvent des hommes :

- Age moyen 59,9 ans dans le groupe 30 mg versus 54,7 ans dans le groupe 60 mg (âge médian 64 ans versus 56 ans) ; patients ≥ 75 ans : 28,4% versus 10,4% ;
- Patients de sexe masculin : 33,4% versus 62,5%.

Ecart majeur au protocole (population mITT)

Un écart majeur au protocole a été rapporté pour 23,1% du groupe edoxaban et 22,9% du groupe warfarine. Les deux principales causes étaient :

- L'utilisation concomitante d'un AINS : 15,8% versus 15,5% ;
- Un traitement par un anticoagulant à doses thérapeutiques ≥ 48h ou par plus d'une dose d'AVK avant randomisation: 3,9% versus 4,1%.

Durée de traitement (population mITT)

La durée de traitement initialement prévue par l'investigateur était de 6 ou 12 mois pour environ 94% des patients (12 mois pour 57% et 6 mois pour 37%).

La durée réelle de traitement a été ≥ 6 mois pour environ 80% des patients.

Tableau 4. Durée effective de traitement (population mITT)

	Héparine/edoxaban N=4 118 n (%)	Héparine/warfarine N=4 122 n (%)
Médiane (jours)	267 (1 - 407)	266 (1 - 422)
≤ 3 mois	485 (11,8)	528 (12,8)
> 3 et < 6 mois	228 (5,5)	237 (5,7)
6 mois	848 (20,6)	847 (20,5)
> 6 et < 12 mois	896 (21,8)	851 (20,6)
12 mois	1 661 (40,3)	1 659 (40,2)

Traitement initial par héparine

Environ 96% des patients ont reçu de l'énoxaparine et 4% une héparine non fractionnée (HNF).

La durée médiane de traitement a été de 7 jours dans le groupe edoxaban et de 8 jours dans le groupe warfarine (moyenne de 8 jours).

La durée a été comprise entre 0 et 5 jours pour 21,1% des patients du groupe edoxaban et 14,1% du groupe warfarine et ≥ 10 jours pour 17,4% des patients du groupe edoxaban et 25,8% du groupe warfarine.

Autres traitements reçus

Les taux d'utilisation d'un anticoagulant dans les 2 jours avant randomisation étaient comparables dans les deux groupes (population mITT) :

- 81,7% des patients de chaque groupe avaient reçu une héparine (2,5% plus de 2 jours) ;
- 8,6% avaient reçu de la warfarine (plus d'une dose pour 1,3% des patients).

Après la randomisation, un traitement concomitant par antiagrégant plaquettaire a été administré à 9,8% des patients du groupe héparine/edoxaban et à 9,2% des patients du groupe héparine/warfarine (principalement de l'aspirine). Un traitement anticoagulant autre que ceux de l'étude a été administré à 6,7% et 7,1% des patients respectivement.

Contrôle de l'INR

Dans le groupe warfarine, le pourcentage moyen de temps passé dans l'intervalle thérapeutique (INR 2,0-3,0) a été de 63,5% sur la durée totale de l'étude (population tolérance, données disponibles pour 96,6% des patients). Le pourcentage moyen de temps passé avec un INR < 2,0 a été de 18,9% et celui avec un INR > 3,0 de 17,6%.

Critère de jugement principal d'efficacité

L'analyse du critère principal a été réalisée sur la population mITT sur la période de suivi de 12 mois de l'étude, indépendamment de la durée de traitement reçue. Dans cette population, l'incidence des récurrences de TVP et d'EP fatales ou non a été de 3,2% dans le groupe héparine/edoxaban et de 3,5% dans le groupe héparine/warfarine : HR=0,89 ; IC_{95%}[0,70 à 1,13]; p<0,0001). La limite supérieure de IC_{95%} étant inférieure à la marge prédéfinie (1,5), la non-infériorité du traitement héparine/edoxaban par rapport au traitement héparine/warfarine a été démontrée.

Tableau 5. Etude HOKUSAI-VTE - Résultats sur le critère principal d'efficacité (population mITT, période de suivi de l'étude)

	Edoxaban N= 4118 (%)	Warfarine N= 4122 (%)	Edoxaban vs warfarine HR [IC 95%]
Incidence des récurrences de TVP et d'EP fatales ou non	130 (3,2)	146 (3,5)	0,89 [0,703-1,128] p < 0,0001
EP symptomatique (avec ou sans TVP)	73 (1,8)	83 (2,0)	
EP fatale*	24 (0,6)	24 (0,6)	
EP symptomatique non fatale	49 (1,2)	59 (1,4)	
TVP symptomatique seule	57 (1,4)	63 (1,5)	

* Par définition : EP fatale confirmée ou décès de cause inconnue pour lequel une TVP/EP ne pouvait être exclue.

Entre le 1^{er} et le 30^{ème} jour de traitement, période pendant laquelle le risque de récurrence est majeur, les taux cumulatifs d'événements du critère de jugement principal (méthode de Kaplan-Meier) ont été plus élevés dans le groupe edoxaban que dans la population d'analyse. A 10 jours, il a été observé 30 événements dans le groupe edoxaban versus 22 dans le groupe warfarine (population mITT).

L'analyse principale a été confortée par des analyses de sensibilité réalisées dans les populations PP sur les périodes suivantes :

- période sous traitement : incidence de 1,6% dans le groupe edoxaban versus 2,0% dans le groupe warfarine (HR=0,80 ; IC_{95%}[0,58-1,11]; p<0,0001) ;
- période sous traitement + 30 jours : incidence de 2,1% dans le groupe edoxaban versus 2,5% dans le groupe warfarine (HR=0,85 ; IC_{95%}[0,64-1,14]; p<0,0001) ;
- période de suivi de l'étude : incidence de 3,1% dans le groupe edoxaban versus 3,6% dans le groupe warfarine (HR=0,87 ; IC_{95%}[0,69-1,11]).

La population PP définie dans le protocole excluait uniquement les patients n'ayant pas reçu le traitement alloué. L'EPAR mentionne les résultats d'une analyse post-hoc réalisée dans la population PP excluant l'ensemble des patients présentant au moins une violation majeure du protocole, sur la période sous traitement + 30 jours. Cette analyse a conforté la non-infériorité de l'edoxaban par rapport à la warfarine : HR=0,95; IC95%[0,68-1,33]; p=0,004.

Analyses en sous-groupes (exploratoires)

Plusieurs analyses en sous-groupes ont été conduites et les tests d'interaction correspondants ont été effectués. Les résultats ont été cohérents par rapport à ceux observés dans la population globale, notamment en fonction du diagnostic initial, de la durée de traitement initiale par héparine, de l'âge, du poids, de la fonction rénale ou du TTR.

Tableau 6. Résultats du critère de jugement principal en sous-groupes selon la dose d'edoxaban et le diagnostic initial (population mITT, période de suivi de l'étude).

	Edoxaban n/N (%)	Warfarine n/N (%)	HR (IC 95%)	p interaction
Diagnostic initial				
EP avec ou sans TVP	47/1650 (2,8)	65/1669 (3,9)	0,73 [0,50-1,06]	0,1772
TVP seule	83/2468 (3,4)	81/2453 (3,3)	1,02 [0,75-1,38]	
Dose d'edoxaban à l'inclusion				
30 mg	22/733 (3,0)	30/719 (4,2)	0,73 [0,42-1,26]	0,4217
60 mg	108/3385 (3,2)	116/3403 (3,4)	0,93 [0,72-1,21]	

Seul le test d'interaction selon le statut fragile des patients (âge ≥ 75 ans et/ou un poids ≤ 50 kg et/ou une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min à l'inclusion) s'est révélé significatif au seuil de 0,05 (p=0,041). Les tests d'interaction sur les facteurs âge (< ou ≥ 75 ans), poids (≤ ou > 60 kg) et clairance à la créatinine (30-50 ou > 50 ml/min) pris individuellement n'ont pas été significatifs.

Tableau 7. Critère de jugement principal d'efficacité dans le sous-groupe de patients fragiles (population mITT, période de suivi de l'étude)

	Edoxaban n/N (%)	Warfarine n/N (%)	HR (IC 95%)	p interaction
Patients fragiles	18/715 (2,5)	34/706 (4,8)	0,53 [0,30-0,93]	0,0408
Patients non fragiles	112/3 403 (3,3)	112/3 416 (3,3)	1,00 [0,77-1,30]	

L'ensemble de ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait notamment de l'absence d'ajustement du risque alpha pour multiplicité et de l'absence de stratification sur les différents facteurs testés en dehors de la présentation clinique initiale, la présence de facteurs de risque transitoires et la nécessité de réduire la dose d'edoxaban à l'inclusion.

Critère de jugement secondaire d'efficacité

La non-infériorité sur le critère principal ayant été démontrée (risque $\alpha = 0,05$), conformément au protocole un test de supériorité sur le critère secondaire d'efficacité a été réalisé (risque $\alpha = 0,01$).

La supériorité de l'edoxaban par rapport à la warfarine n'a pas été démontrée sur le critère combiné associant les récurrences d'ETEV (TVP ou EP non fatale) et la mortalité toutes causes pendant les 12 mois de suivi de l'étude. Le taux d'incidence de ces événements a été de 5,5% dans chacun des groupes (population mITT).

Tableau 8. Résultats sur le critère de jugement secondaire (population mITT, période de suivi de l'étude)

	Edoxaban (N=4118) n(%)	Warfarine (N=4122) n(%)	Edoxaban vs warfarine HR [IC 95%]	p
Récurrence d'ETEV et mortalité toutes causes	228 (5,5)	228 (5,5)	1,00 [0,83-1,20]	0,99
Décès toutes causes	122 (3,0)	106 (2,6)		
EP fatale	4 (<0,1)	3 (<0,1)		
Décès (ETEV ne peut être exclue)	20 (0,5)	21 (0,5)		
Autre cause	98 (2,4)	82 (2,0)		
EP récurrente non fatale	49 (1,2)	59 (1,4)		
TVP récurrente uniquement	57 (1,4)	63 (1,5)		

Dans la population PP et sur la période de traitement uniquement, l'incidence a été 2,1% (n=86/4057) dans le groupe edoxaban et de 2,5% (n=101/4078) dans le groupe warfarine : HR=0,85 ; IC95%[0,64-1,14].

Bénéfice clinique net

L'incidence des récurrences d'ETEV symptomatiques (fatals ou non) et des hémorragies majeures, critère utilisé pour estimer le bénéfice clinique net, a été de 2,9% (n=118/4057) dans le groupe edoxaban et de 3,5% (n=144/4078) dans le groupe warfarine dans la population PP pendant la période sous traitement : HR=0,82 ; IC_{95%}[0,64-1,05] ; p=0,11.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues de l'étude HOKUSAI-VTE

Dans l'étude HOSUKAI-VTE, l'évaluation de la tolérance a porté sur 4 118 patients ayant reçu au moins une dose d'edoxaban et 4 122 patients ayant reçu au moins une dose de warfarine. La durée médiane d'exposition a été comparable dans les deux groupes : 265 jours dans le groupe edoxaban et 261 jours dans le groupe warfarine. Au total 82,7% des patients ont reçu un traitement d'au moins 6 mois et 40,3% d'au moins 12 mois.

L'incidence des événements indésirables (EI) survenus pendant le traitement et considérés comme imputables au traitement a été plus faible sous héparine/edoxaban que sous héparine/warfarine : 14,2% versus 20,8%. De même pour l'incidence des EI graves liés au traitement qui était respectivement de 0,7% et 2,5%.

Les données de tolérance présentées ci-après portent sur la période sous traitement.

Arrêts de traitement liés à un événement indésirable

Le pourcentage de patients ayant arrêté prématurément le traitement a été similaire dans les deux groupes (16,9% dans le groupe edoxaban versus 17,4% dans le groupe warfarine). La survenue d'un effet indésirable a été la principale cause d'arrêt dans les deux groupes (5,7% versus 5,4%). Les arrêts liés à la survenue d'un EI ont été plus fréquents dans les sous-groupes de patients traités à une dose réduite de 30 mg d'edoxaban ou de placebo d'edoxaban.

Risque hémorragique

Les saignements de tous types ont été observés moins fréquemment dans le groupe edoxaban que dans le groupe warfarine : 21,7% versus 25,6%.

L'incidence du critère principal de tolérance, associant les hémorragies majeures⁶ et les hémorragies non majeures mais cliniquement significatives⁷ (NMCS), a été plus faible dans le groupe traité par edoxaban que dans le groupe traité par warfarine : 8,5% versus 10,3%; HR 0,81; IC_{95%}[0,71 à 0,94]. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes sur l'incidence des seules hémorragies majeures (1,4% dans le groupe edoxaban versus 1,6%). Deux ont été fatales sous edoxaban et 10 dans le groupe warfarine.

Tableau 9. Risque hémorragique (population de tolérance - période sous traitement)

	Edoxaban (N=4118) n (%)	Warfarine (N=4122) n (%)	Edoxaban vs Warfarine HR [IC 95%] p
Hémorragies majeures et NMCS (critère principal de tolérance)	349 (8,5)	423 (10,3)	0,81 [0,71–0,94] ; p=0,004
Saignements majeurs dont fatals	56 (1,4) 2 (<0,1)	66 (1,6) 10 (0,2)*	0,84 [0,59-1,21] ; p=0,352 -
Saignements NMCS	298 (7,2)	368 (8,9)	0,80 [0,68-0,93] ; p=0,0036
Saignements mineurs	663 (16,1)	787 (19,1)	0,82 [0,74-0,91] ; p=0,0002
Saignements de tous types	895 (21,7)	1056 (25,6)	0,82 [0,75-0,90] ; p<0,001

* dont 5 hémorragies survenues sous traitement ayant conduit au décès après la fin du traitement

Au total, sous traitement, 5 hémorragies intracrâniennes sont survenues sous edoxaban (0,1%), dont aucune d'issue fatale, et 18 sous warfarine (0,4%), dont 6 fatales. Les hémorragies majeures gastro-intestinales ont été plus fréquentes sous edoxaban que sous warfarine (0,7% versus 0,4%).

⁶ Les hémorragies majeures étaient définies comme toute hémorragie fatale, tout saignement manifeste associé à une baisse d'hémoglobine ≥ 2 g/dl ou nécessitant une transfusion ≥ 2 culots de concentrés globulaires ou de sang total, toute hémorragie impliquant un site critique.

⁷ Les saignements non majeurs cliniquement significatifs étaient définis comme tout saignement manifeste qui n'entre pas dans la définition d'un saignement majeur mais associé à une intervention médicale ou à un contact non prévu avec un médecin ou à un arrêt (temporaire) du traitement ou à une gêne pour le patient (telle qu'une douleur) ou à une altération des activités de la vie quotidienne.

Tableau 10. Hémorragies majeures par localisation (population de tolérance - période sous traitement)

	Héparine/edoxaban (N=4 118) n (%)	Héparine/warfarine (N=4122) n(%)
Hémorragies majeures	56 (1,4)	66 (1,6)
Hémorragies majeures au niveau d'un site critique	13 (0,36)	32 (0,78)
Intracrâniennes	5 (0,1)	18 (0,4)
Intracrâniennes fatales	0	6 (0,1)
Rétro-péritonéales	0	4 (<0,1)
Rétro-péritonéales fatales	0	1 (<0,1)
Péricardiques	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Intra-oculaires	1 (<0,1)	4 (<0,1)
Intra-articulaires	4 (<0,1)	4 (<0,1)
Intra-rachidiennes	0	1 (<0,1)
Autres	2 (<0,1)	0
Hémorragies majeures au niveau d'un site non critique	43 (1,04)	36 (0,87)
Tissus mous cutanés	4 (<0,1)	8 (0,2)
Tractus gastro-intestinal	27 (0,7)	18 (0,4)
Fatales	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Hématurie macroscopique/urétrales	0	1 (<0,1)
Au point d'injection	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Vaginales	9 (0,5)	3 (0,2)
Intra-musculaires	2 (<0,1)	3 (<0,1)
Fatales	1 (<0,1)	0
Orales/pharyngées	0	1 (<0,1)
Autres (fatales)	0	1 (<0,1)

Analyses en sous-groupes du critère principal de tolérance (exploratoires)

Les résultats ont été homogènes dans la majorité des sous-groupes prévus a priori (n=15/18) et cohérents avec les résultats observés dans la population globale, notamment selon le diagnostic à l'inclusion, le statut fragile des patients (âge ≥ 75 ans et/ou un poids ≤ 50 kg et/ou une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min), l'âge (<75 ans ou ≥ 75 ans), la fonction rénale (30-50 mL/min ou > 50 mL/min), la dose d'edoxaban reçue, la durée initiale de l'héparinothérapie, la présence d'un cancer ou de facteurs de risque transitoires (cf. tableau 11).

Il n'a pas été réalisé d'analyse en sous-groupes selon la durée de traitement reçue.

Trois facteurs d'interaction quantitatives ont été mis en évidence (p<0,05) : le sexe, l'origine ethnique et le taux de contrôle de l'INR (cf. tableau 11 pour le TTR).

Tableau 11. Incidence des saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs selon différents facteurs (population tolérance, période sous traitement)

	Edoxaban n/N (%)	Warfarine n/N (%)	HR (IC 95%)	p interaction
Dose d'edoxaban à l'inclusion				
30 mg	58/733 (7,9)	92/719 (12,8)	0,62 [0,44-0,86]	NS
60 mg	291/3 385 (8,6)	331/3 403 (9,7)	0,87 [0,74-1,01]	
Statut de fragilité				
Patients fragiles	79/715 (11,0)	97/706 (13,7)	0,79 [0,60-1,07]	NS
Patients non fragiles	270/3 403 (7,9)	326/3 416 (9,5)	0,82 [0,70- 0,96]	
Fonction rénale				
30-50 mL/min	28/268 (10,4)	39/273 (14,3)		NS
> 50 mL/min	321/3850 (8,3)	384/2849 (10,0)		
TTR				
Centres avec TTR < 60%	83/1 199 (6,9)	139/1 271 (10,9)	0,61 [0,47-0,81]	0,018
Centres avec TTR ≥ 60%	265/2 876 (9,2)	284/2 845 (10,0)	0,91 [0,78-1,08]	

Décès (validés par le comité d'adjudication)

Sur l'ensemble de la période de suivi, un total de 266 décès a été rapporté. La majorité de ces décès est survenue en dehors de la période sous traitement : leur incidence sous traitement a été de 0,8% dans les deux groupes (edoxaban n=35 ; warfarine n=33).

Les principales causes de décès ont été un événement thromboembolique veineux, un cancer ou une maladie infectieuse.

Tableau 12. Décès survenus au cours de l'étude HOKUSAI-VTE (population tolérance).

	Période de suivi		Période de traitement	
	Edoxaban N=4 118 n (%)	Warfarine N=4 122 n (%)	Edoxaban N=4 118 n (%)	Warfarine N=4 122 n (%)
Décès toutes causes	136 (3,3)	130 (3,2)	35 (0,8)	33 (0,8)
Décès ETEV	27 (0,7)	28 (0,7)	13 (0,3)	10 (0,2)
Décès cardiovasculaire	15 (0,4)	13 (0,3)	6 (0,1)	3 (<0,1)
Décès d'autres causes	94 (2,3)	89 (2,2)	16 (0,4)	20 (0,5)
Cancer	51 (1,2)	59 (1,4)	4 (<0,1)	7 (0,2)
Saignement	6 (0,1)	10 (0,2)	2 (<0,1)	5 (0,1)*
Maladie infectieuse	25 (0,6)	12 (0,3)	7 (0,2)	4 (<0,1)
Autres	12 (0,3)	8 (0,2)	3 (<0,1)	4 (<0,1)

* 5 hémorragies supplémentaires survenues sous traitement ont conduit au décès après son arrêt.

Evénements cardiovasculaires

Au cours de la période sous traitement, l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs MACE⁸ a été de 1,2% (n=49/4118) dans le groupe edoxaban et de 1,0% (n=40/4122) dans le groupe warfarine, principalement des AVC (0,6% dans chacun des groupes) et des IDM (edoxaban : 0,5%, n=20; warfarine : 0,3%, n=13).

Insuffisance hépatique

Le pourcentage de patients ayant présenté une élévation des taux d'enzymes hépatiques $\geq 3 \times$ LSN a été similaire dans les deux groupes de traitement (2,7% dans le groupe edoxaban et 2,6% dans le groupe warfarine). Le pourcentage de patients ayant présenté une élévation de la bilirubinémie $\geq 2 \times$ LSN a été faible dans les deux groupes (1,1% des patients sous edoxaban et 0,6% sous warfarine).

8.2.2 Données du RCP

« Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr > 50 - 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 50 ml/min) et sévère (ClCr < 30 ml/min, mais non dialysés), l'aire sous la courbe (ASC) plasmatique est augmentée de respectivement 32 %, 74 % et 72 % par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale.

LIXIANA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ou sous dialyse. »

« Linéarité/non-linéarité

Chez les volontaires sains, l'edoxaban présente une pharmacocinétique relativement proportionnelle aux doses de 15 mg à 60 mg. »

⁸ Major Adverse Cardiac Event : IDM non fatal, AVC non fatal, embolie systémique non fatale et mortalité d'origine cardiovasculaire.

« Elimination

[...] La clairance rénale représente 50 % de la clairance totale (11 litres/heure). Environ 35 % de la dose administrée sont éliminés par voie rénale. Le métabolisme et l'excrétion biliaire/intestinale contribuent à l'élimination du reste de la dose. Après administration orale, le $t_{1/2}$ est de 10 à 14 heures. »

« 4.8 Effets indésirables

La sécurité de l'edoxaban a été évaluée dans deux études de phase III menées chez 21 105 patients présentant une FANV (étude ENGAGE AF-TIMI 48) et 8 292 patients présentant un ETEV (TVP et EP) (étude Hokusai-VTE). [...]

Dans les deux études, les effets indésirables les plus fréquents liés aux saignements rapportés avec l'edoxaban 60 mg sur la base des termes évalués par un comité d'adjudication étaient l'hémorragie des tissus mous sous-cutanés (jusqu'à 5,9 %) et l'épistaxis (jusqu'à 4,7 %), tandis que l'hémorragie vaginale était l'effet indésirable lié aux saignements le plus fréquent (9,0 %) dans l'étude Hokusai-VTE seulement.

Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple épistaxis, saignement gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par l'edoxaban comparé au traitement par AVK. »

Surdosage

Il n'existe actuellement aucun médicament disposant d'une AMM pour la neutralisation spécifique de l'effet anticoagulant de l'edoxaban.

Le RCP mentionne dans la rubrique 4.9 Surdosage qu'« *En cas de saignement engageant le pronostic vital ne pouvant pas être contrôlé par les mesures telles qu'une transfusion ou le rétablissement de l'hémostase, l'administration d'un concentré de 4 facteurs du complexe prothrombinique (CCP) à la dose de 50 UI/kg inverse les effets de LIXIANA 30 minutes après la fin de la perfusion* ».

Cette mention du RCP s'appuie notamment sur une étude de phase I (étude DU176b-A-U158), référencée dans le dossier déposé par le laboratoire. Cette étude a été réalisée chez 110 volontaires sains.

Paramètres de la coagulation

« [...] L'edoxaban augmente les valeurs des tests standards de la coagulation tels que le temps de Quick (TQ), l'INR et le temps de céphaline activée (TCA) en raison de l'inhibition du FXa. Les modifications de ces paramètres de la coagulation aux doses thérapeutiques sont toutefois faibles, sujettes à un degré de variabilité important et ne sont pas utiles pour surveiller l'effet anticoagulant de l'edoxaban. »

« L'effet anticoagulant de l'edoxaban ne peut pas être surveillé de façon fiable par des analyses biologiques standards ».

8.2.3 Données internationales de pharmacovigilance

LIXIANA est commercialisé depuis juillet 2011 au Japon dans l'indication « prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou ». Depuis début 2015, LIXIANA est également commercialisé dans d'autres pays, dont les Etats-Unis et la Suisse. Le nombre de patients exposés à edoxaban depuis sa commercialisation et jusqu'à octobre 2015 a été estimé à 309 577 patients dans le cadre d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et à 22 116 patients/année dans les indications fibrillation atriale et thrombose veineuse.

Le laboratoire a présenté les données internationales de pharmacovigilance issues du PSUR n°2 couvrant la période du 22 avril au 21 octobre 2015. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence. Parmi les 148 événements indésirables graves rapportés sur cette période, plus de la moitié (53%, n=79) était de type hémorragique, dont 23 hémorragies gastro-intestinales et 11 cérébrales.

8.2.4 Plan de gestion des risques

Les principaux risques identifiés ou potentiels ainsi que les informations manquantes intégrés dans le PGR (version du 16 avril 2015) sont les suivants :

- **risque important identifié :**
 - Saignements dus à :
 - une interaction médicamenteuse liée à l'administration concomitante de LIXIANA avec d'autres médicaments connus pour augmenter le risque de saignement (ex. : aspirine ou AINS) ;
 - l'administration inappropriée de 60 mg de LIXIANA ou un surdosage accidentel par l'utilisation de la dose de 60 mg (ex. : en association avec les inhibiteurs puissants de la P-gp, patients avec un poids $\leq$ 60 kg, patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère :ClCr 15-50 ml/min).
- **risques importants potentiels :**
 - Dysfonction hépatique,
 - Tendance à la diminution de l'efficacité chez les sujets atteints d'une FANV présentant une clairance de la créatinine élevée.
- **informations manquantes :**
 - Absence d'antidote,
 - Utilisation chez les enfants et les adolescents,
 - Toxicité pour la reproduction et le développement (exposition pendant la grossesse et l'allaitement),
 - Patients présentant une insuffisance hépatique,
 - Patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 ml/min ou sous dialyse),
 - Patients porteurs de valves cardiaques mécaniques,
 - Administration concomitante avec une bithérapie plaquettaire,
 - L'utilisation hors AMM en Europe dans les populations ou les indications en dehors des indications approuvées par le RCP européen.

Le PGR prévoit des actions de minimisation de ces risques, avec notamment la mise en place d'un programme d'éducation comprenant notamment un guide de prescription à destination des professionnels de santé et une carte de surveillance pour le patient.

Le laboratoire s'est engagé à réaliser 4 études :

- chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire : une étude chez les patients avec une clairance à la créatinine élevée et une étude en vie réelle (ETNA-AF-EUROPE) ;
- chez les patients présentant une MTEV : une étude en vie réelle ((ETNA-VTE-EUROPE) ;
- une étude d'utilisation pour le suivi des prescriptions dans le champ de l'AMM ou hors AMM.

08.3 Comparaisons indirectes

On ne dispose pas d'étude ayant comparé directement l'edoxaban au rivaroxaban ou à l'apixaban⁹ dans la prise en charge des embolies pulmonaires ou des thromboses veineuses profondes. Afin de comparer ces différentes molécules, le laboratoire a présenté :

- Une comparaison de la méthodologie des essais cliniques incluant les AOD,
- Une revue des résultats des méta-analyses comparant les différents traitements anticoagulants oraux publiés à ce jour,
- Une méta-analyse en réseau réalisée à son initiative (non publiée).

⁹ Le dabigatran (PRADAXA) a également obtenu une AMM dans cette indication, mais n'est à l'heure actuelle pas inscrit sur la liste des médicaments remboursables (demande d'inscription non déposée par le laboratoire exploitant).

8.3.1 Comparaison de la méthodologie des études pivot des AOD

Une comparaison des niveaux de preuve des études pivots des différents AOD a été présentée par le laboratoire (apixaban : AMPLIFY, rivaroxaban : EINSTEIN-VTE dans la TVP et EINSTEIN-PE dans l'EP, edoxaban : HOKUSAI-VTE).

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

- méthodologie, avec des différences concernant en particulier :
 - o Le schéma d'étude (double aveugle ou ouvert de moindre niveau de preuve) et le plan d'analyses statistiques ;
 - o La durée de traitement.
- populations incluses, avec des différences qui reposent notamment sur :
 - o la proportion de patients souffrant d'EP ou de TVP ;
 - o les caractéristiques démographiques des patients.

Dans ces études, il apparaît également que le TTR des patients du groupe warfarine varie selon les études.

Globalement, il existe une hétérogénéité entre les méthodologies et les populations incluses de ces études pivots, ce qui ne permet pas de comparaisons directes des résultats observés pour ces différentes molécules.

8.3.2 Méta-analyses issues de la littérature

Le laboratoire a présenté quatre méta-analyses de comparaisons indirectes publiées. Toutes avaient pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance des AOD (apixaban, dabigatran, edoxaban et rivaroxaban) entre eux et par rapport à un antivitamine K (warfarine) dans le traitement des TVP/EP.

Les résultats de la méta-analyse de Hirschl et al. 2014¹⁰ ne seront pas présentés en raison de ses limites méthodologiques importantes (comparaison naïve sans ajustement notamment). De même les résultats relatifs au dabigatran, non pris en charge à l'heure actuelle dans cette indication, ne seront pas présentés.

Kang et al., 2014¹¹

Cette méta-analyse a inclus les 6 essais cliniques pivot AMPLIFY (apixaban), EINSTEIN-DVT (rivaroxaban), EINSTEIN-PE (rivaroxaban), RE-COVER (dabigatran), RE-COVER II (dabigatran) et HOKUSAI-VTE (edoxaban). Les comparaisons indirectes ont été réalisées selon la méthode de Bucher.

Les principaux résultats sont les suivants :

- Comparaison rivaroxaban versus edoxaban : pas de différence significative entre les deux anticoagulants sur les récurrences d'événements thromboemboliques veineux (ETE) (RR=1,01 ; IC95%[0,70-1,46]), sur les hémorragies majeures (RR=0,65 ; IC95%[0,39-1,10]) et sur la mortalité (RR=0,92 ; IC95%[0,64-1,33]).
- Comparaison edoxaban versus apixaban : pas de différence significative entre les deux anticoagulants sur les récurrences d'ETE (RR=1,06 ; IC95%[0,71-1,59]) et sur la mortalité (RR=1,33 ; IC95%[0,83-2,12]), mais davantage d'hémorragies majeures sous edoxaban (RR=2,74 ; IC95%[1,40-5,39]).

¹⁰ Hirschl M, Kundi M. New oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism - a systematic review with indirect comparisons. *Vasa* 2014; 43(5):353-64.

¹¹ Kang N, Sobieraj DM. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. *Thromb Res* 2014; 133(6):1145-51.

Mantha et al., 2014¹²

Cette méta-analyse a inclus les mêmes essais cliniques que ceux retenus par Kang et al. Les comparaisons ont été réalisées selon la méthode fréquentiste.

Les principaux résultats sont les suivants :

- Comparaison rivaroxaban versus edoxaban : pas de différence significative entre les deux anticoagulants sur les récurrences d'événements thromboemboliques veineux (ETE) (RR=1,00 ; IC95%[0,68-1,46]), sur les hémorragies majeures (RR=0,64 ; IC95%[0,38-1,08]) et sur la mortalité (RR=0,85 ; IC95%[0,58-1,24]).
- Comparaison apixaban versus edoxaban : pas de différence significative entre les deux anticoagulants sur les récurrences d'ETE (RR=0,94; IC95%[0,62-1,43]) et sur la mortalité (RR=0,75 ; IC95%[0,47-1,21]), mais davantage d'hémorragies majeures sous edoxaban (RR=0,37 ; IC95%[0,19-0,73]).

Castellucci et al. 2014¹³

Un total de 45 études ont été retenues pour les analyses d'efficacité et 42 pour celles portant sur la tolérance publiées entre 1990 et 2013 dont les 6 études pivot retenues pour les méta-analyses de Mantha et al. et Kang et al. Les comparaisons ont été effectuées par deux méthodes : bayésienne (méta-analyse en réseau) et fréquentiste.

Les principaux résultats concernant les AOD sont les suivants:

- Comparaison rivaroxaban versus edoxaban : pas de différence significative entre les deux anticoagulants sur les récurrences d'événements thromboemboliques veineux (HR=1,09 ; IC95%[0,52-2,27] et sur les hémorragies majeures (HR=0,65 ; IC95%[0,33-1,33]).
- Comparaison apixaban versus edoxaban : pas de différence significative entre les deux anticoagulants sur les récurrences d'ETE (HR=1,01; IC95%[0,43-2,35]), mais davantage d'hémorragies majeures sous edoxaban (HR=0,37 ; IC95%[0,15-0,89]).

Conclusions

S'agissant de la comparaison de l'edoxaban aux autres AOD, les résultats de ces méta-analyses ont été concordants :

- Il n'a pas été mis en évidence de différence entre l'edoxaban et les autres AOD (apixaban, rivaroxaban) sur les récurrences d'événements thromboemboliques veineux ni sur la mortalité ;
- Le risque d'hémorragies majeures a été plus faible sous apixaban que sous edoxaban. Il n'a pas été mis en évidence de différence sur ce critère entre l'edoxaban et le rivaroxaban.

Ces résultats sont néanmoins à interpréter avec prudence en raison des réserves méthodologiques soulevées par ces méta-analyses (méthodologie et populations des études différentes).

8.3.3 Méta-analyse réalisée par le laboratoire

Le laboratoire DAIICHI SANKYO FRANCE a réalisé une comparaison indirecte (non publiée) des différents anticoagulants (anticoagulants oraux directs, AVK, héparines) et de l'aspirine dans le traitement des ETE (TVP et/ou EP) et la prévention de leurs récurrences.

Méthodologie

Une revue systématique des essais randomisés évaluant un des quatre AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban), les AVK ou l'aspirine, a été réalisée avec pour date limite mai 2014. Six études ont été retenues :

- HOKUSAI-VTE : étude de non-infériorité, double-aveugle, avec une durée de traitement flexible comprise entre 3 et 12 mois ;

¹² Mantha S, Ansell J. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2015; 39(2):155-65.

¹³ Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2014; 312(11):1122-35.

- RE-COVER¹⁴ et RE-COVER II¹⁵ (dabigatran) : deux études de non-infériorité, double-aveugle, d'une durée de 6 mois ;
- EINSTEIN PE¹⁶ dans le traitement de l'embolie pulmonaire et EINSTEIN DVT¹⁷ dans celui de la TVP (rivaroxaban) : deux études de non-infériorité, ouvertes, d'une durée de 3, 6 ou 12 mois ;
- AMPLIFY (apixaban) : étude de non-infériorité, double aveugle, d'une durée de 6 mois.

La comparaison a été faite par méta-analyse bayésienne en réseau avec un modèle à effet fixe. Il n'a pas été réalisé de méta-régression.

Du fait de la variabilité des durées de traitement des études retenues, la méta-analyse a été réalisée en utilisant les données à 6 mois :

- pour l'étude HOKUSAI-VTE, une analyse post-hoc a été réalisée afin de recueillir les données des patients sous traitement à 6 mois ;
- pour les études EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE, les données à 6 mois ont été recueillies sur la base des publications des résultats (extraction des données à partir des courbes de Kaplan-Meier, ou, si les courbes de Kaplan-Meier n'étaient pas disponibles, estimation des données à 6 mois à partir des résultats à 12 mois).

Des analyses ont été réalisées dans le sous-groupe de patients avec une embolie pulmonaire, mais pas dans celui avec TVP.

Résultats

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les quatre AOD sur le critère récidives d'ETEVE dans la population globale ainsi que dans la sous-population avec une EP.

Concernant les hémorragies majeures, une différence a été mise en évidence en faveur de l'apixaban par rapport à l'edoxaban (OR=0,30 ; IC95%[0,16-0,64]) et au dabigatran (OR=0,42 ; IC95%[0,19-0,81]), mais pas par rapport au rivaroxaban (OR=0,57 ; IC95%[0,26-1,09]).

Les principaux résultats relatifs aux comparaisons faites avec l'edoxaban sont présentés dans les tableaux ci-après.

Tableau 13. Principaux résultats de la méta-analyse en réseau à 6 mois de traitement.

Critère de jugement	Odds Ratio (IC95%)		
	Edoxaban vs Apixaban	Edoxaban vs Dabigatran	Edoxaban vs Rivaroxaban
Récidive d'ETEVE	1,03 [0,61-1,64]	0,79 [0,46-1,26]	1,05 [0,64-1,61]
Récidive d'ETEVE chez les patients ayant eu une EP	0,79 [0,29-1,70]	0,82 [0,30-1,82]	0,66 [0,28-1,30]
Hémorragies majeures	3,32 [1,56-6,39]*	1,28 [0,68-2,22]	1,73 [0,94-2,96]
Hémorragies majeures et non majeures cliniquement significatives	2,10 [1,59-2,72]*	1,43 [1,09-1,84]*	0,93 [0,75-1,13]

* différence statistiquement significative

¹⁴ Schulman S et al., Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361: 2342-52.

¹⁵ Schulman S et al., Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation 2014;129:764-72.

¹⁶ EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H et al., Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012; 366: 1287-97.

¹⁷ EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR et al., Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363:2499-510.

08.4 Résumé & discussion

Etude HOKUSAI-VTE

L'évaluation du bénéfice clinique de l'edoxaban (LIXIANA) dans le traitement de la TVP aiguë et de l'EP et la prévention de leurs récurrences chez l'adulte repose sur les résultats d'une étude clinique de phase III de non-infériorité (HOKUSAI-VTE) ayant comparé un traitement par héparine/edoxaban au traitement par héparine/warfarine.

Au total 4 122 patients ont été traités par warfarine et 4 118 par edoxaban, en relais d'un traitement par héparine (énoxaparine pour 96% des patients). Les patients ont reçu 60 mg d'edoxaban ou une dose réduite de 30 mg (18% des patients à la randomisation) s'ils étaient considérés à risque hémorragique (ClCr entre 30 et 50 mL/min, poids ≤ 60 kg, traitement concomitant par certains inhibiteurs de la P-gp). La posologie pouvait être réduite en cours d'étude.

La durée de traitement anticoagulant était flexible (3, 6 ou 12 mois), non prédéterminée, et laissée à l'appréciation de l'investigateur en cours d'étude. Le critère principal d'efficacité était mesuré à 12 mois pour l'ensemble des patients, quelle que soit la durée de traitement reçue. La borne de non-infériorité prédéfinie visait à la préservation de 70% de l'efficacité de la warfarine.

L'événement qualifiant était une TVP pour 60% des patients. L'âge moyen était de 55,8 ans (13,4% ≥ 75 ans), le poids moyen d'environ 82 kg (poids ≤ 60 kg pour 12,7% des patients) et 93,4% des patients avaient une ClCr > 50 ml/min. La durée réelle de traitement a été ≥ 6 mois pour près de 83% des patients et de 12 mois ou moins pour 40%.

Efficacité

A 12 mois, quelle que soit la durée de traitement anticoagulant reçue, la non-infériorité du traitement héparine/edoxaban a été démontrée versus héparine/warfarine sur le critère principal d'efficacité (récurrences de TVP et d'EP fatales ou non) :

- dans la population mITT : 3,2% dans le groupe héparine/edoxaban et 3,5% dans le groupe héparine/warfarine (HR=0,89 ; IC95%[0,70 à 1,13]; p<0,0001) ;
- dans la population PP telle que définie dans le protocole : 3,1% dans le groupe edoxaban versus 3,6% dans le groupe warfarine (HR=0,87 ; IC_{95%}[0,69-1,11])

L'EPAR mentionne les résultats d'une analyse post-hoc réalisée dans la population PP excluant l'ensemble des patients présentant au moins une violation majeure du protocole, sur la période sous traitement + 30 jours. Cette analyse a conforté la non-infériorité de l'edoxaban par rapport à la warfarine : HR=0,95; IC95%[0,68-1,33]; p=0,004.

Les résultats ont été concordants et homogènes dans la majorité des sous-groupes analysés (analyses menées à titre exploratoire), notamment en fonction de la dose reçue d'edoxaban, du poids, de l'âge, de la clairance à la créatinine ou des antécédents 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 clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min à l'inclusion) s'est révélé significatif au seuil de 0,05 (interaction quantitative).

La supériorité de l'edoxaban par rapport à la warfarine n'a pas été démontrée sur le critère combiné associant les récurrences d'ETE et la mortalité toutes causes à 12 mois (critère secondaire).

Tolérance

Des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés moins fréquemment dans le groupe héparine/edoxaban que dans le groupe héparine/warfarine. 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 : 8,5% versus 10,3%; HR 0,81; IC95%[0,71 à 0,94]. Il n'a

néanmoins pas été mis en évidence de différence sur la survenue d'hémorragies majeures entre les deux groupes (1,4% versus 1,6%, HR=0,84 ; IC95% [0,59-1,21]).

On peut noter que cinq hémorragies intracrâniennes sont survenues sous edoxaban (0,1% ; aucune fatale) et 18 sous warfarine (0,4% ; 6 fatales) ainsi que 27 hémorragies gastro-intestinales sous edoxaban (0,7%) versus 18 sous warfarine (0,4%).

A noter que ces critères de tolérance hémorragique n'ont pas été intégrés dans une procédure d'analyse séquentielle hiérarchique.

Les résultats du critère principal de tolérance ont été homogènes dans la majorité des sous-groupes prédéfinis, notamment selon la présence de certains facteurs de risque hémorragique ou la dose d'edoxaban reçue. Trois tests d'interaction se sont révélés significatifs : le sexe, l'origine ethnique et le taux de contrôle de l'INR. Ces analyses ne permettent néanmoins pas de tirer de conclusions robustes en raison de leurs limites méthodologiques.

L'incidence des événements cardiovasculaires a été de 1,2% dans le groupe héparine/edoxaban et 1,0% dans le groupe héparine/warfarine. Il n'a pas été détecté de signal hépatique.

Le bénéfice clinique net, estimé à titre exploratoire à partir d'un critère associant récurrences d'ETEV symptomatiques fatals ou non et hémorragies majeures, ne montre pas de supériorité de héparine/edoxaban par rapport à héparine/warfarine (HR=0,82; IC95%[0,64-1,05] ; population PP sous traitement).

Remarques sur l'étude HOKUSAI-VTE :

- Transposabilité : les patients inclus étaient plus jeunes et avaient un poids plus important que ceux traités en pratique réelle. Peu de patients avaient une insuffisance rénale modérée (6,6%) ou un cancer actif (2,6%) ;
- En raison de la méthodologie de l'étude qui prévoyait que la durée de traitement ne soit pas déterminée avant la randomisation, les caractéristiques des patients et de l'événement qualifiant ainsi que les résultats d'efficacité et de tolérance selon la durée de traitement reçue ne sont pas connues ;
- Seuls les patients avec une clairance à la créatinine > 30 mL/min pouvaient être inclus dans l'étude. Le RCP recommande une dose de 30 mg d'edoxaban chez les patients avec une IR sévère (15-30 mL/min), non évalués dans cette étude ;
- L'anticoagulant oral (edoxaban ou warfarine) a été administré en relais de l'énoxaparine pour 96% des patients. Le schéma thérapeutique associant une HNF en relais de l'edoxaban a donc été peu évalué dans cette étude puisque seuls 4% des patients ont reçu une HNF.

Comparaisons indirectes

Le laboratoire a présenté différentes méta-analyses de comparaisons indirectes publiées, ainsi qu'une méta-analyse réalisée à son initiative (non publiée), dont l'objectif était de comparer les différents AOD entre eux. Ces méta-analyses ont été réalisées sur la base des études pivots ayant évalué chacun des AOD dans cette indication.

Leurs résultats ont été globalement concordants. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre l'edoxaban et les autres AOD sur les récurrences d'événements thromboemboliques veineux. Le risque d'hémorragies majeures a été plus faible sous apixaban que sous edoxaban, mais il n'a pas été mis en évidence de différence entre l'edoxaban et le rivaroxaban.

Ces résultats sont à interpréter avec une grande prudence. L'interprétation statistique correcte d'une différence non significative en termes d'efficacité est l'impossibilité de conclure, ce qui ne permet donc pas de conclure à l'absence de différence entre les différents AOD (la puissance de ces méta-analyses peut être insuffisante). Pour ce qui concerne les hémorragies majeures, même s'il a été discuté le rôle potentiel de certains facteurs d'interaction comme le TTR et le score CHADS₂, tous n'ont pas été étudiés comme le score de risque hémorragique HAS-BLED. Par conséquent on ne peut garantir que l'hypothèse d'inter-changeabilité, 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), et ce compte-tenu notamment de la disparité des caractéristiques inter-essais, certaines d'entre-elles pouvant éventuellement interagir avec l'effet des traitements.

En conclusion, ces comparaisons indirectes ne permettent pas de tirer de conclusion solide de la comparaison entre l'edoxaban et les autres anticoagulants oraux directs disponibles.

08.5 Programme d'études

Le laboratoire s'est engagé auprès de l'EMA à mettre en place les études cliniques suivantes :

- **HOKUSAI-VTE cancer** : étude de phase IV, prospective, randomisée en groupes parallèles, dont l'objectif est de comparer un traitement de 12 mois d'edoxaban en relais d'une HBPM par rapport à la dalteparine sur la récurrence d'ETE ou la survenue d'un saignement majeur chez les patients avec un cancer actif ou diagnostiqué dans les 2 ans ;
- **Etude pédiatrique** dont l'objectif est de comparer un traitement par héparine/edoxaban à un traitement par héparine/AVK chez des nourrissons et des enfants ;
- **Etude observationnelle en conditions réelles d'utilisation chez les patients atteints de MTEV traités par LIXIANA (ETNA-VTE-Europe)** : ayant pour objectif de collecter des données relatives à l'efficacité et à la tolérance de l'edoxaban chez les patients atteints de MTEV aiguë. Les variables recueillies pendant la période d'observation de 18 mois seront : les caractéristiques des patients, les événements liés à l'efficacité et à la tolérance, les paramètres biologiques, le schéma d'utilisation dans la maladie thromboembolique veineuse et la qualité de vie des patients. Il est prévu d'inclure un total de 2 700 patients atteints de MTEV aiguë dans 11 pays d'Europe. Le rapport final est prévu pour le 4^{ème} trimestre 2020 et des rapports intermédiaires annuels seront publiés. Le protocole est en cours de validation par le PRAC de l'EMA ;
- **Etude d'utilisation de LIXIANA (DSE-EDO-01-14-EU)** pour le suivi des prescriptions dans le champ de l'AMM ou hors AMM.

A noter que le laboratoire conduit actuellement des études pour le développement d'un test quantitatif étalonné de la mesure du degré d'anticoagulation induit par edoxaban et de différentes stratégies de neutralisation.

09 STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{18,19,20,21}

09.1 Traitement des TVP et prévention des récurrences sous forme de TVP/EP

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-phlébitique, hypertension artérielle pulmonaire chronique).

Le traitement anticoagulant initial comprend par voie parentérale une HNF, une HBPM avec un relais précoce par antivitamine K. 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

¹⁸ Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Recommandations de bonne pratique. Afssaps. décembre 2009.

¹⁹ Bertolotti L et Mismetti P. Traitement anticoagulant initial de l'embolie pulmonaire. Revue des maladies respiratoires. 2011;28 :216-26.

²⁰ Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141:7S - 47S.

²¹ NICE. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. June 2012.

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 petit poids, avec une insuffisance rénale modérée à sévère, très âgé), le fondaparinux par voie SC (ARIXTRA) est une autre alternative.

L'apixaban (ELIQUIS) et le rivaroxaban (XARELTO), anticoagulants d'action directe par voie orale, représentent des alternatives à ces traitements. La Commission ne préconise pas leur utilisation chez les patients âgés (>75 ans), avec une insuffisance rénale ou ayant un faible poids (<60kg) en raison d'une possible majoration du risque hémorragique, car peu représentés dans les études disponibles. En l'absence de comparaison directe, leur place par rapport au fondaparinux n'est pas connue.

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.

Les critères de sélection des patients pouvant bénéficier d'une prolongation de traitement ne sont pas clairement définis. 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 2009¹⁸ suggèrent des facteurs de modulations pour un allongement ou une réduction de ces durées de traitement.

Dans la prévention des récurrences d'ETEV au long cours, on ne dispose pas de données permettant de situer l'apixaban et le rivaroxaban (évalués versus placebo surtout chez des patients à faible risque hémorragique et jusqu'à 24 mois) par rapport aux AVK. 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.

Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la Commission considère que la prescription de rivaroxaban et d'apixaban n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention, à savoir :

- 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.

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 et n'est pas remboursable.

09.2 Traitement des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP/EP

Selon sa gravité, la prise en charge d'une embolie pulmonaire est hospitalière (en soins intensifs) ou ambulatoire. Le traitement anticoagulant initial 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. 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 petit poids, avec une insuffisance rénale modérée à sévère et les patients 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 et le rivaroxaban sont des alternatives. Comme dans le traitement des TVP, la Commission ne préconise pas leur utilisation chez les patients âgés (>75 ans), ayant une

insuffisance rénale ou un faible poids (<60kg) en raison d'une possible majoration du risque hémorragique. Leur place par rapport au fondaparinux n'est pas connue.

La durée de 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 et le rivaroxaban par rapport aux AVK dans la prévention des récurrences d'ETEVE au long cours.

De même que pour le traitement des TVP et la prévention des récurrences sous forme d'ETEVE, la Commission considère qu'en l'absence d'antidote et de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription d'ELIQUIS et de XARELTO dans le traitement des EP et la prévention de leurs récurrences n'est préconisée qu'en 2^{nde} intention après les AVK.

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.

09.3 Cas des patients ayant un cancer

Pour le traitement initial et jusqu'à 10 jours de traitement, tous les médicaments antithrombotiques 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 MTEVE symptomatique et la prévention de ses récurrences, chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie.

Les données disponibles ne permettent pas de recommander l'apixaban ou le rivaroxaban dans le traitement des ETEVE chez les patients ayant un cancer.

► Place de LIXIANA (edoxaban) dans la stratégie thérapeutique :

Le traitement associant héparine/edoxaban est une nouvelle alternative à la prescription d'un traitement par héparine/AVK dans le traitement des TVP et des EP et la prévention des récurrences.

La dose de 60 mg doit être 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),

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 ETEVE chez les patients ayant un cancer car très peu représentés dans l'étude HOKUSAI-VTE.

La Commission souligne que dans l'étude HOKUSAI-VTE, les patients avaient reçu en moyenne 8 jours d'héparine à la phase aiguë, durée supérieure à celle prescrite en pratique courante en France. L'héparine prescrite a été presque exclusivement l'énoxaparine (96% des patients). L'intérêt de l'edoxaban dans le traitement des ETEVE et la prévention des récurrences versus warfarine a été évalué jusqu'à 12 mois (40% des patients inclus traités 12 mois).

La place de LIXIANA par rapport au fondaparinux et aux autres anticoagulants oraux n'est pas connue.

L'absence de nécessité de mesurer le degré d'anticoagulation en routine pourrait représenter un atout par rapport aux AVK, mais également compliquer la prise en charge de certains patients, non ou partiellement observants par exemple. En cas d'hémorragie on ne dispose pas de moyen spécifique de corriger le trouble de l'hémostase.

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 le traitement des ETEV et la prévention des récurrences, comme celle de l'apixaban, du rivaroxaban et du dabigatran, n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants :

- 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.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

► La maladie thromboembolique veineuse est une des principales causes de décès d'origine cardiovasculaire (avec l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux). Il s'agit d'une pathologie grave pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).

► LIXIANA est un traitement à visée curative de la thrombose veineuse profonde ou de l'embolie pulmonaire et à visée préventive de leurs récurrences.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de LIXIANA est important dans le traitement de la TVP et de l'EP et la prévention de leurs récurrences (données disponibles jusqu'à 12 mois).

► Il existe plusieurs alternatives médicamenteuses.

► LIXIANA est un traitement de 2^{ème} intention.

► Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique des thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires est important.

Disposer, en traitement des événements thromboemboliques veineux et en prophylaxie secondaire des événements thromboemboliques veineux et des embolies pulmonaires, de traitements efficaces et bien tolérés sur le plan hémorragique, en particulier chez les sujets à risque, constitue un besoin de santé publique.

Les données disponibles, issues notamment de l'étude de phase III HOKUSAI-VTE, montrent après un suivi de un an²² une non-infériorité de LIXIANA en relais de l'héparine versus warfarine en relais de l'héparine en termes d'efficacité (fréquence des récurrences de TVP ou EP), sans démonstration d'une réduction du risque d'hémorragies majeures. Ainsi, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de LIXIANA sur la morbi-mortalité liée aux événements thromboemboliques veineux par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle.

L'impact sur la qualité de vie n'est pas documenté.

²² 40% des patients avec une durée de traitement de 1 an et 83% avec une durée de traitement >= 6 mois.

La transposabilité des données de cette étude à la pratique courante n'est pas assurée, en particulier du fait des éléments suivants :

- du profil des patients traités en pratique réelle qui risque de différer de celui des patients inclus (âge inférieur, poids plus élevé et meilleure fonction rénale pour les patients inclus),
- la démonstration de l'efficacité reposant sur un essai contrôlé versus warfarine qui n'est pas le comparateur le plus utilisé en France (où la fluindione est la plus fréquemment prescrite).

De plus, il existe des incertitudes sur les conséquences de l'absence de suivi biologique et de l'absence d'antidote.

Un impact sur l'organisation des soins pourrait être attendu, du fait notamment de l'absence de nécessité de surveillance biologique spécifique et l'absence de phase d'adaptation posologique, contrairement aux AVK. Ce possible impact mériterait d'être documenté.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité LIXIANA dans le traitement des TVP et des EP et la prévention de leurs récides.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LIXIANA est important dans l'indication « Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récidence de TVP et d'EP chez l'adulte ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récidence de TVP et d'EP chez l'adulte » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte notamment :

- la non-infériorité du traitement par héparine/edoxaban par rapport au traitement par héparine/warfarine sur la survenue des récides d'événements thromboemboliques veineux symptomatiques, démontrée dans l'étude HOKUSAI-VTE,
- l'absence de démonstration d'une réduction de la mortalité et du risque d'hémorragies majeures avec l'edoxaban par rapport à la warfarine,
- les comparaisons indirectes qui ne permettent pas de tirer de conclusion solide des comparaisons entre les différents anticoagulants oraux directs,

la Commission considère que LIXIANA, en relais d'un traitement par héparine, n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire et de prévention de leur récidence, qui comprend les AVK et les anticoagulants oraux non-AVK.

010.3 Population cible

La population cible de LIXIANA est définie par les patients adultes présentant une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire hémodynamiquement stable.

Une étude observationnelle (non publiée) réalisée à partir d'une base de données permanente alimentée par 1 200 médecins généralistes (Longitudinal Patient Data) a été conduite par Cegedim sur une période de 12 mois jusqu'à mai 2014. Après extrapolation des données issues de cet échantillon à l'ensemble des médecins généralistes, il est estimé qu'environ 80 000 patients ont été diagnostiqués pour une TVP en France sur une année.

D'après les données du PMSI, environ 53 000 patients ont été hospitalisés pour un épisode d'embolie pulmonaire sans mention de cœur pulmonaire en 2011 (code I26.9).

Parmi ces patients, ceux atteints d'un cancer ne relèvent pas d'un traitement par LIXIANA. On estime qu'ils représenteraient 10% des patients avec une MTEV²³.

Conclusion : sur la base de ces éléments, la population cible de LIXIANA dans le traitement des patients atteints de MTEV peut être estimée à environ 120 000 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

²³ Avis ELIQUIS de la commission de la Transparence du 1^{er} avril 2015 – HAS.