



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 JUILLET 2020

apixaban
ELIQUIS 2,5 mg et 5 mg, comprimés pelliculés

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque.

► Recommandations particulières

La Commission rappelle que le non-respect des RCP des anticoagulants oraux expose les patients à une augmentation du risque thrombotique ou hémorragique. Ces nouvelles études observationnelles confirment en effet l'existence de mésusages des AOD dans la population traitée pour une fibrillation atriale non valvulaire, en particulier des sous-dosages et une utilisation dans des populations pour lesquelles ce traitement n'est ni indiqué ni recommandé (CHA2DS2-VASC=0).

01 CONTEXTE

Cet avis porte sur les résultats finaux des études post-inscription de la spécialité ELIQUIS (apixaban) dans la 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, réalisées en réponse aux demandes par la Commission :

- L'étude NAXOS (CV185-285) : étude rétrospective, comparative, réalisée à partir du SNIIR-AM, comparant notamment le risque de survenue à 1 an des AVC/ES et des hémorragies majeures avec les différents anticoagulants (ACO),
- L'étude PAROS (CV185-345) : étude prospective et transversale, descriptive, menée chez des patients recrutés par un échantillon stratifié de cardiologues en France.

Pour rappel, dans son avis d'inscription du 12 juin 2013, la commission de la Transparence a octroyé un service médical rendu (SMR) important à ELIQUIS (apixaban) dans cette indication, maintenu lors des réévaluations ultérieures¹. Elle avait également formulé la demande de données complémentaires suivantes :

« Eu égard aux résultats des études ARISTOTLE et AVERROES et des questions qu'elles posent, la Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires documentant l'intérêt thérapeutique de l'apixaban (ELIQUIS) en conditions réelles d'utilisation par rapport à la prise en charge habituelle des patients à risque ayant une FA non valvulaire. Ces données concernent :

- *les caractéristiques des patients traités, en particulier âge, sexe, antécédents et facteurs de risque cardio-vasculaires,*
- *les conditions d'utilisation de ELIQUIS : motifs de mise sous traitement (notamment prescription de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention et facteurs de risque associés à la FA), traitement anticoagulant antérieur éventuel et niveau de contrôle alors obtenu, traitements concomitants (en particulier antiagrégants plaquettaires et médicaments à risque d'interaction), posologie prescrite (dosage, quantité administrée quotidiennement et durée de prescription), fréquence et motifs des arrêts éventuels de traitement et traitements instaurés en relais,*
- *l'impact sur la morbi-mortalité (événements évités et effets indésirables, en particulier hémorragiques), l'adhésion au traitement et la qualité de vie, à moyen et long termes,*
- *l'impact sur l'organisation des soins (surveillance biologique spécialisée, actes et déplacements infirmiers, hospitalisations et ses motifs ...). Les données en vie réelle sur les ressources consommées pourraient permettre de compléter l'évaluation médico-économique.*

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée. »

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.
- **Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II).**
- 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 (voir rubrique 4.4. pour les patients ayant une EP hémodynamiquement instables).

¹ Le dernier avis de la Commission portant sur ELIQUIS est daté du 24 janvier 2018 (motifs d'examen : renouvellement d'inscription et réévaluation du SMR, de l'ASMR, de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible à la demande de la Commission).

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Seules les évaluations concernant l'indication fibrillation atriale non valvulaire sont rappelées ci-après.

| | |
|---|---|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 12 juin 2013 (Inscription Sécurité Sociale et Collectivités) |
| SMR | Important (rapport efficacité/effets indésirables important ; il est attendu un intérêt sur la santé publique faible) |
| ASMR (libellé) | ASMR V Les patients qui seraient les plus susceptibles de bénéficier de l'apixaban, comme du rivaroxaban et du dabigatran, sont ceux chez lesquels le contrôle de l'INR n'est pas obtenu sous AVK. Ces patients requièrent une surveillance clinique étroite alors que l'absence de nécessité de mesurer le degré d'anticoagulation peut conduire à espacer les consultations de suivi ; le suivi étroit en pratique courante ne doit pas être oublié. Les données cliniques de l'apixaban chez les patients âgés (≥ 75 ans), insuffisants rénaux ou de faible poids corporel, qui sont à risque de saignements, sont actuellement limitées. De plus, les comparaisons indirectes, faites à partir des trois études RELY, ROCKET AF et ARISTOTLE dont la méthodologie et les caractéristiques des patients inclus diffèrent, ne permettent pas de hiérarchiser ces trois médicaments. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Traitement de 1^{ère} intention |
| Etudes demandées | Eu égard aux résultats des études ARISTOTLE et AVERROES et des questions qu'elles posent, la Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires documentant l'intérêt thérapeutique de l'apixaban (ELIQUIS) en conditions réelles d'utilisation par rapport à la prise en charge habituelle des patients à risque ayant une FA non valvulaire. Ces données concernent : <ul style="list-style-type: none">- les caractéristiques des patients traités,- les conditions d'utilisation d'ELIQUIS,- l'impact sur la morbidité, l'adhésion au traitement et la qualité de vie, à moyen et longs termes.- l'impact sur l'organisation des soins. Les données en vie réelle sur les ressources consommées pourraient permettre de compléter l'évaluation médico-économique. |

| | |
|---|---|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 17 décembre 2014 (Renouvellement de l'inscription et réévaluation des anticoagulants oraux d'action directe en application de l'article R-163-4 du Code de la Sécurité Sociale suite à une saisine de Madame la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé). |
| SMR (libellé) | Important (rapport efficacité/effets indésirables important ; il est attendu un intérêt sur la santé publique faible) |
| ASMR (libellé) | ASMR IV dans la stratégie thérapeutique |
| Place dans la stratégie thérapeutique | Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription des anticoagulants oraux non AVK est préconisée en 2^{ème} intention à savoir chez |

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> - les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ; - les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR. <p>Lorsqu'un de ces trois médicaments est prescrit et lorsque le choix entre ces trois médicaments est possible (absence de contre-indications comme une insuffisance rénale par exemple), c'est l'apixaban (ELIQUIS) qui a le mieux démontré, en termes de niveau de preuve, son intérêt en comparaison à la warfarine (ce que suggèrent les recommandations nord-américaines (USA) récemment actualisées).</p> |
| Recommandations de la Commission | La commission de la Transparence souhaite réévaluer les anticoagulants d'action directe, dans un délai de 1 an, sur la base des études d'observations ainsi que des modifications éventuelles de la stratégie thérapeutique. |

| | |
|--|--|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 24 janvier 2018 (Renouvellement de l'inscription et réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu, de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible à la demande de la Commission). |
| SMR (libellé) | Important (rapport efficacité/effets indésirables important ; appréciation précédente de l'ISP non modifiée) |
| ASMR | Maintien ASMR IV dans la stratégie thérapeutique |
| Place dans la stratégie thérapeutique | ELIQUIS reste un traitement de 1^{ère} intention dans cette indication. |
| Recommandations de la Commission | <p>Recommandations de bon usage</p> <p>Les études observationnelles dans la fibrillation atriale non valvulaire analysées par la Commission, et notamment celles demandées lors des évaluations initiales, ont identifié différents mésusages des AOD, notamment les sous-dosages intentionnels qui exposent les patients à une moindre efficacité du traitement anticoagulant, et leur utilisation dans des populations pour lesquelles ce traitement anticoagulant par AOD n'est ni indiqué ni recommandé (CHA2DS2- VASC=0 et maladie valvulaire). Des pratiques similaires existent également sous AVK, bien qu'elles semblent moins fréquentes. Leur prescription chez des patients CHA2DS2-VASC=0 a été observée dans ces mêmes études et des cas de sous-dosages intentionnels ont également été signalés par des experts. La Commission rappelle que le non-respect des RCP des anticoagulants oraux expose les patients à une augmentation du risque thrombotique ou hémorragique.</p> <p>Demande de données</p> <p>La Commission souhaite que les analyses des études observationnelles en cours soient améliorées dans l'objectif de mieux étayer les évaluations à venir.</p> |

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les résultats de deux études post-inscription réalisées à son initiative en réponse à la demande de la Commission :

- Etude NAXOS (CV185-285) : étude rétrospective réalisée à partir du SNIIR-AM, avec pour objectifs principaux d'estimer le risque d'AVC/ES et de saignements majeurs avec les différents anticoagulants oraux (ACO), chez des patients naïfs et non naïfs de traitement. La comparaison entre les différents anticoagulants faisait partie des objectifs secondaires.
- Etude PAROS (CV185-345) : étude prospective et transversale menée chez des patients atteints de FANV recrutés par un échantillon stratifié de cardiologues en France, dont l'objectif principal était la description des patients débutant un traitement anticoagulant oral (ACO).

Les données de morbi-mortalité issues de ces études observationnelles sont de nature exploratoire et leur interprétation doit donc rester prudente. Elles sont d'un moindre niveau de preuve que celles issues des études pivots randomisées disponibles en raison de leurs différentes limites méthodologiques et aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

05.1 Etude observationnelle NAXOS (SNIIR-AM)

5.1.1 Méthodes

| Etude NAXOS | |
|-------------------------------|--|
| Objectifs | <p>Objectif principal Estimer le risque de survenue à 1 an des AVC/ES et des hémorragies majeures chez des patients traités par un ACO (apixaban, AVK, rivaroxaban ou dabigatran) pour une FANV.</p> <p>Parmi les objectifs secondaires</p> <ol style="list-style-type: none">1) Patients débutant le traitement ACO, <u>avec ou sans antécédent de traitement ACO</u> :<ul style="list-style-type: none">- Décrire les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'initiation ;- Décrire l'utilisation des traitements à l'initiation (prescripteur initiant le traitement, dosage d'AOD prescrit, traitements concomitants, etc.) et pendant la période de suivi (observance, persistance, etc.) ;- Décrire la consommation de soins.2) Patients débutant un traitement et naïfs de traitement ACO antérieur : Comparer chez les patients ayant débuté l'apixaban <i>versus</i> ceux ayant débuté un autre ACO :<ul style="list-style-type: none">- Le risque de survenue d'AVC/ES, d'hémorragies majeures (HM) et de décès ;- Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'instauration du traitement ;- La consommation de soins.3) Evaluer le mésusage de l'apixaban |
| Schéma | Etude observationnelle, longitudinale, rétrospective à partir d'une base de données administrative. |
| Source | SNIIRAM (Système national d'Information Inter-Régimes de l'Assurance-Maladie). Le SNIIRAM est une base de données nationale qui contient des données sur la dispensation des médicaments et la consommation de soins réalisées en médecine générale et spécialisée (y compris à l'hôpital) qui couvre plus de 90% de la population française. |
| Population de l'étude | <p>Principaux critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none">- Patients ayant eu au moins un remboursement d'ACO dans la période d'étude ;- Patients débutant un traitement ACO ;- Patients diagnostiqués avec une FA dans les 24 mois précédant l'initiation de l'ACO ;- Patients âgés de 18 ans ou plus à l'initiation de l'ACO. <p>Principaux critères de non-inclusion</p> <ul style="list-style-type: none">- Identification de plusieurs ACO dispensés à la même date index ;- Diagnostic de FA valvulaire dans les 24 mois précédents l'initiation de l'ACO ;- Patients avec erreurs de dosage et/ou des erreurs sur le prescripteur à la date index ;- Parmi les patients naïfs de traitement AC : exclusion des patients qui pouvaient avoir été traités pour une indication autre que la FANV dans les 6 semaines avant la date index. |
| Déroulement de l'étude | <ul style="list-style-type: none">- Période de l'étude : janvier 2014 à décembre 2016.- Date index : date de la 1^{ère} dispensation d'un AC pendant la période de l'étude. |

| | |
|------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Durée de suivi : durée entre la date index et la date de fin de suivi. - Date de fin de suivi définie comme le 1^{er} des événements suivants : la fin de l'étude, le décès, un changement de traitement ACO, l'arrêt du traitement (absence de dispensation pendant 30 jours consécutifs à la suite de la période de couverture initiale), perdu de vue dans la base de données (définie comme la date des dernières nouvelles dans la base). |
| Critères d'évaluation | <p>Critères principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Événement thromboembolique artériel</u> : AVC (ischémique, hémorragique ou d'origine indéterminée) et embolie artérielle systémique diagnostiqués à l'hôpital. - <u>Hémorragie majeure</u> : tous les événements hémorragiques majeurs diagnostiqués à l'hôpital, dont les saignements intracrâniens qui incluaient les AVC hémorragiques (codés comme diagnostic principal d'hospitalisation). <p>Critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère composite combinant AVC/ES et HM. - Décès toutes causes. |
| Populations d'analyse | <p>A partir de la population totale de l'étude (patients adultes ayant une FANV débutant un traitement ACO sur la période de l'étude), deux populations ont été définies :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Population pour les analyses descriptives : analyse distincte des patients avec ou sans expérience préalable d'un traitement ACO. 2. Population pour les analyses comparatives : patients naïfs de traitement ACO. <p>De ce fait, l'étude comprenait 8 sous-cohortes de traitement (2 sous-cohortes par ACO pour chacun des 4 ACO d'intérêt pour l'étude).</p> <p>Etaient définis comme patients « naïfs » ceux pour lesquels il n'a pas été identifié de dispensation d'ACO (apixaban, dabigatran, rivaroxaban, dabigatran, AVK) dans les 24 mois précédant la date index.</p> |
| Analyses statistiques | <p>Méthode d'analyse statistique pour les objectifs principaux Les estimations des risques de survenue d'AVC/ES et d'HM ont été réalisées à partir de taux d'incidence cumulée non-ajustés en prenant en compte toute la durée de suivi disponible. Les résultats ont été rapportés pour 100 patients-années.</p> <p>Méthode d'analyse statistique pour les objectifs secondaires</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Objectifs descriptifs : <u>Analyses sur les estimations des risques</u> Les estimations des risques de survenue du critère décès toutes causes et du critère composite AVC/ES/HM ont été réalisées de la même façon que pour les objectifs principaux. <u>Modalités d'utilisation des ACO à l'initiation et pendant le suivi</u> La description des traitements utilisés, l'observance et la persistance aux ACO ont été décrits pour chaque sous-cohorte d'ACO. La persistance a été analysée à 6 et 12 mois. Elle est estimée comme le temps entre la date index et l'arrêt du traitement ACO initié. Un patient n'ayant pas eu de nouvelle dispensation d'ACO pendant 30 jours a été considéré comme ayant arrêté son traitement. Une analyse de sensibilité a été réalisée en considérant 60 jours. L'observance a été analysée à l'aide de la mesure CMA 7 (<i>Continuous Measure of Medication Acquisition</i>, version 7) à 6 et à 12 mois. 2. Comparaisons : <u>Analyse principale pour l'ensemble des comparaisons réalisées :</u> Sur la population naïve d'ACO, l'apixaban a été comparé aux autres ACO à l'aide de modèles de Cox ou de modèles Fine and Gray, ajustés sur score de propension (SP) classique (approche choisie <i>a priori</i> comme comparaison principale). La consommation des soins a été comparée à l'aide de modèles linéaires ajustés sur score de propension. Ces comparaisons ont été réalisées en tenant compte des facteurs de confusion connus et disponibles dans la base de données et des différents facteurs de confusion potentiels identifiés (sociodémographiques, comorbidités, co-dispensation thérapeutique, spécialité du prescripteur, etc.) avec l'aide du Comité Scientifique de l'étude pour l'établissement du score de propension. <u>Analyses de sensibilité pour les critères AVC/ES, HM et mortalité :</u> Trois types d'analyses de sensibilité ont été réalisés. 1) Changement de la méthode de comparaison : trois autres approches méthodologiques ont été réalisées : a) Ajustement simple des modèles sur les potentiels facteurs de confusion ; b) Appariement de type 1:n (jusqu'à 1:3) sur score de propension classique ; c) Appariement de type 1:n (jusqu'à 1:3) sur score de propension haute dimension (calculé afin de prendre en compte toutes les variables disponibles dans la base de données en tant que facteurs de confusion potentiels). 2) Changement de la définition des événements AVC/ES et HM : a) Définition des AVC/ES : les événements d'AVC hémorragiques ont été supprimés de la définition d'AVC/ES, en restreignant ainsi la définition seulement aux AVC ischémiques ou non-spécifiés et aux événements thrombotiques systémiques : |

- b) Définition des HM : la définition a été élargie, au-delà des événements liés à un diagnostic principal d'hospitalisation, aux événements des diagnostics associés à l'hospitalisation et des hospitalisations comportant des transfusions sanguines.
- 3) Restriction de la population aux seuls dosages standards à la date index (apixaban 5 mg)².

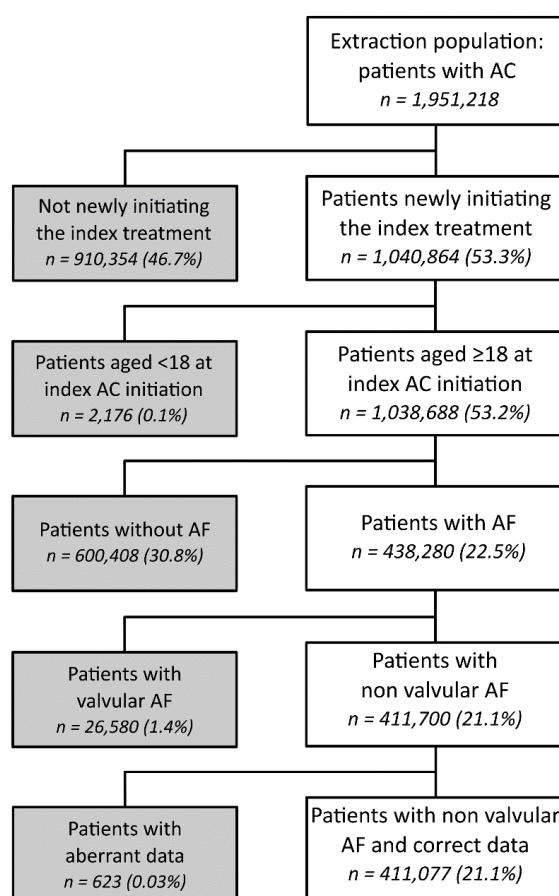
Les analyses appariées ont été réalisées selon un appariement 1:n (1 pour apixaban et n ≤ 3 pour les autres traitements) dans l'objectif d'éviter une trop forte attrition des populations dans les comparaisons.

5.1.2 Résultats

5.1.2.1 Effectifs

Un total de 411 700 patients atteints d'une FA non valvulaire (dont 411 077 patients avec des données exploitables) et débutant un traitement par un anticoagulant oral entre janvier 2014 et décembre 2016 ont été identifiés (patients naïfs d'AC ou patients précédemment exposés à un AC) (cf. figure 1).

Figure 1. Sélection de la population de l'étude à partir du SNIIR-AM



Dans la population naïve d'ACO répondant aux critères de sélection (n=321 501 nouveaux utilisateurs), l'ACO instauré était le plus souvent un AVK (35%, dont 30 763 [27,3%] traités par warfarine et 78 664 [69,8%] traités par fluindione), puis le rivaroxaban (31,1% ; n=100 063) ou l'apixaban (27,2% ; n=87 565) et plus rarement le dabigatran (6,6% ; n=21 245).

Dans la population précédemment exposée à un ACO répondant aux critères de sélection (n=71 194 nouveaux utilisateurs), l'ACO instauré était le plus souvent l'apixaban (39,1%, n=27 836), puis le

² La dose réduite d'apixaban de 2,5 mg deux fois par jour est recommandée chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L).

rivaroxaban (35,7% ; n=25 417), puis un AVK (17,4%, dont 3 466 [28,1%] traités par warfarine et 8 487 [68,7%] traités par fluindione) et plus rarement le dabigatran (7,8% ; n=5 585).

A noter que la répartition des patients inclus selon les trimestres entre 2014 et 2016 était différente selon le traitement. Dans les cohortes naïves ACO :

- la plupart des patients traités par apixaban a été inclus à partir du dernier trimestre de 2015 (60,5 %), tandis que la plupart des patients traités par VKA et dabigatran a été inclus entre le premier trimestre 2014 et le deuxième trimestre 2015 (respectivement 60,8 % et 62,1%) ;
- pour le rivaroxaban la répartition des patients inclus a été stable sur la durée de l'étude, autour de 8,0% par trimestre.

La durée moyenne de suivi des patients a été de 286 jours pour l'apixaban (médiane 213 jours), 316 jours pour les AVK (médiane 218 jours), 318 jours pour le rivaroxaban (médiane 205 jours) et 329 jours pour le dabigatran (186 jours).

5.1.2.2 Principales caractéristiques des patients (population naïve d'ACO)

Dans la population naïve d'ACO, les patients pour lesquels un traitement AVK a été instauré étaient en moyenne plus à risque hémorragique et d'AVC que ceux traités par AOD (âge, scores CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED et Charlson) (cf. tableau 1). L'ensemble des comorbidités identifiées dans la base étaient ainsi plus fréquentes parmi les patients débutant un traitement par AVK que parmi ceux débutant l'apixaban.

Tableau 1. Caractéristiques des patients à la date index (population naïve d'ACO - non ajustée)

| | Total N=321 501 | Apixaban N=87 565 | AVK N=112 628 | Rivaroxaban N=100 063 | Dabigatran N=21 245 |
|---|--------------------|----------------------|--------------------|--------------------------|------------------------|
| Femmes (%) | 48,2% | 48,8% | 51,2% | 44,9% | 45,9% |
| Age (années) | | | | | |
| Moyen (ET) | 75,1 (11,9) | 74,7 (11,5) | 78,5 (11,1) | 72,0 (12,0) | 72,7 (11,8) |
| Médian (quartiles) | 77,0 (68,0 – 84,0) | 76,0 (67,0 – 83,0) | 81,0 (72,0 – 87,0) | 73,0 (65,0 - 81,0) | 74,0 (65,0 – 82,0) |
| ≥ 80 | 40,9% | 38,5% | 54,5% | 29,6% | 32,1% |
| Au moins 1 hospitalisation antérieure (%) | 76,1% | 73,7% | 85,4% | 69,0% | 69,7% |
| Score CHA₂DS₂-VASc³ (%) | | | | | |
| 0 | 6,1% | 6,1% | 2,4% | 9,8% | 8,9% |
| 1 | 11,3% | 12,0% | 6,0% | 16,1% | 14,2% |
| ≥ 2 | 82,5% | 81,8% | 91,6% | 74,1% | 76,9% |
| Moyenne (ET) | 3,2 (1,8) | 3,1 (1,7) | 3,9 (1,7) | 2,7 (1,7) | 2,8 (1,7) |
| Score HAS-BLED modifié⁴ (%) | | | | | |
| 0 | 3,5% | 3,5% | 1,9% | 5,1% | 4,9% |
| 1 | 19,8% | 20,6% | 13,5% | 25,4% | 23,9% |
| 2 | 37,1% | 40,0% | 31,6% | 40,1% | 39,7% |
| 3 | 26,9% | 26,1% | 31,9% | 22,6% | 23,4% |
| >3 | 12,70% | 9,8% | 21,1% | 6,8% | 8,1% |
| Moyenne (ET) | 2,3 (1,1) | 2,2 (1,0) | 2,6 (1,1) | 2,0 (1,0) | 2,1 (1,0) |
| Score Charlson ajusté sur l'âge (%) | | | | | |
| 0 | 1,9% | 1,8% | 0,7% | 3,3% | 2,8% |
| 1-2 | 14,3% | 15,5% | 6,4% | 21,0% | 19,4% |
| 3-4 | 33,7% | 37,6% | 24,3% | 39,7% | 40,0% |
| ≥ 5 | 50,0% | 45,2% | 68,6% | 36,0% | 37,8% |
| Moyenne (ET) | 4,8 (2,5) | 4,5 (2,3) | 5,9 (2,6) | 4,0 (2,2) | 4,1 (2,2) |
| Comorbidités (%) | | | | | |
| Maladie coronaire | 9,9 | 8,5 | 14,2 | 7,0 | 6,1 |
| Obésité | 10,3 | 9,3 | 12,7 | 8,7 | 9,1 |
| Anémie | 8,3 | 5,5 | 14,6 | 4,5 | 4,2 |
| Malnutrition | 11,0 | 7,9 | 18,4 | 6,6 | 5,7 |
| Insuffisance cardiaque | 22,5 | 18,4 | 34,7 | 14,3 | 14,3 |

³ Score de risque d'AVC, compris entre 0 (absence de risque) à 9 (risque le plus élevé), sur la base des facteurs de risque suivants : insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge, diabète, antécédent d'AIT, AVC ou événement thromboembolique, maladie vasculaire, sexe. Leur présence a été identifiée à partir des diagnostics en cours d'hospitalisation ou approchée par des proxies sur la base d'actes médicaux ou de médicaments dispensés.

⁴ Score de risque de saignement. Certains items ont été modifiés ou supprimés lorsque des données biologiques non disponibles dans la base étaient nécessaires pour le calcul du score.

| | | | | | |
|--------------------|------|------|------|------|------|
| Hypertension | 44,1 | 40,9 | 55,6 | 35,3 | 37,6 |
| Antécédent d'AVC | 9,3 | 9,9 | 11,5 | 6,2 | 9,7 |
| Maladie vasculaire | 24,6 | 21,8 | 33,9 | 18,1 | 17,3 |

5.1.2.3 Modalités d'utilisation à l'initiation du traitement (population naïve d'AC)

Prescripteurs

Le prescripteur introduisant un traitement par AOD était principalement un praticien hospitalier (40 à 45%) ou un cardiologue libéral (32-34%), celui introduisant un traitement par AVK était principalement un praticien hospitalier (56,7%) ou un médecin généraliste (25,7%).

Dosage d'AOD et AVK prescrit

Pour le rivaroxaban et l'apixaban, le dosage standard était celui le plus prescrit. A l'inverse le dosage de dabigatran le plus prescrit était le dosage réduit (cf. tableau 2). Lorsque le traitement instauré était un AVK, il s'agissait le plus fréquemment de la fluindione.

Tableau 2. Dosage d'AOD et molécule AVK à l'instauration du traitement

| | Dosage ou molécule | Patients, n (%) |
|-------------|--------------------|-----------------|
| Apixaban | 2,5 mg | 32 990 (37,7%) |
| | 5 mg | 54 575 (62,3%) |
| Rivaroxaban | 10 mg | 3 325 (3,3%) |
| | 15 mg | 31 530 (31,5%) |
| | 20 mg | 65 208 (65,2%) |
| Dabigatran | 75 mg | 634 (3,0%) |
| | 110 mg | 11 611 (54,7%) |
| | 150 mg | 9 000 (42,4%) |
| AVK | Warfarine | 30,763 (27,3%) |
| | Acenocoumarol | 3,213 (2,9%) |
| | Fluindione | 78,664 (69,8%) |

Le profil des patients recevant un dosage réduit d'AOD était globalement plus à risque (âge, scores CHADS-VASC, HAS-BLED et Charlson, ...) que celui des patients recevant le dosage standard. Le profil des patients recevant de l'apixaban selon le dosage sont présentés dans le tableau ci-après. Risque thrombo-embolique

Dans le groupe apixaban à la dose standard, 9% des patients seraient traités malgré un score CHA₂DS₂-VASC = 0, population qui ne relève pas d'un traitement anticoagulant d'après les recommandations de bonne pratique en vigueur et l'AMM.

Tableau 3. Caractéristiques des patients sous apixaban selon le dosage (population naïve - non ajustée)

| | Apixaban 2,5 mg N=32 990 | Apixaban 5 mg N=54 575 |
|---|-----------------------------|---------------------------|
| Femmes (%) | 60,8 | 41,5 |
| Age (années) | | |
| Moyen (ET) | 82,1 | 70,2 |
| Médian (quartiles) | 84,0 (79,0 – 88,0) | 71,0 (64,0 – 78,0) |
| ≥ 80 | 71,6 % | 18,5 % |
| Score CHA₂DS₂-VASC³ (%) | | |
| 0 | 1,2 | 9,1 |
| 1 | 3,2 | 17,4 |
| ≥ 2 | 95,6 | 73,5 |
| Moyenne (ET) | 1,5 | 1,7 |
| Médiane | 4,0 | 3,0 |
| Score HAS-BLED modifié⁴ (%) | | |
| 0 | 0,7 | 5,2 |
| 1 | 13,7 | 24,8 |
| 2 | 40,4 | 39,8 |
| 3 | 31,8 | 22,6 |
| >3 | 13,4 | 7,6 |
| Moyenne (ET) | 2,5 | 1,0 |
| Médiane | 2,0 | 2,0 |

| Comorbidités (%) | | |
|------------------------|------|------|
| Maladie coronaire | 10,7 | 7,2 |
| Obésité | 6,6 | 10,9 |
| Anémie | 8,6 | 3,6 |
| Malnutrition | 13,0 | 4,8 |
| Insuffisance cardiaque | 24,4 | 14,7 |
| Hypertension | 47,3 | 37,1 |
| Antécédent d'AVC | 10,3 | 9,6 |
| Maladie vasculaire | 27,3 | 18,5 |

Traitements concomitants

La part des patients pour lesquels d'autres médicaments que l'ACO étaient remboursés sur la période de suivi était supérieure chez les patients débutant un AVK en comparaison aux AOD (49,3% versus 34,1% à 37,5%).

Un autre traitement antithrombotique a été concomitamment prescrit chez environ 10% des patients qui débutait un traitement par AOD (presque exclusivement des antiagrégants plaquettaires) et chez environ 30% des patients traités par AVK (principalement des antiagrégants plaquettaires, mais également des héparines).

Un traitement anti-arythmique était concomitamment prescrit chez environ 50% des patients traités par AOD et environ 40% des patients traités par AVK.

Des AINS étaient prescrits chez moins de 1% des patients, quel que soit l'ACO.

5.1.2.4 Adhésion au traitement anticoagulant oral

L'observance, la persistance⁵ et les changements de traitements (« switchs ») ont été décrits sur les populations brutes non ajustées. Compte tenu du nombre important de données manquantes pour l'analyse de l'observance et de la persistance (données disponibles respectivement pour 48% à 67% et 57% à 76% des patients à 12 mois selon l'ACO), leur analyse ne permet aucune conclusion.

5.1.2.5 Consommation de soins

La comparaison de la consommation de soins (calculée en personne-années) a été menée sur la population naïve d'ACO après un ajustement sur le score de propension.

Ces analyses suggèrent une consommation de soins moindre sous apixaban que sous AVK ($p < 0,0001$) en termes de consultations médicales, co-traitements, soins infirmiers, actes de biologie, procédures médicales et séjours hospitaliers.

Globalement, il n'a pas été mis en évidence de différence en termes de consommation de soins entre l'apixaban et les deux autres AOD (rivaroxaban et dabigatran).

Mesures d'INR

A noter qu'il a été identifié au moins une mesure d'INR sur la période de l'étude pour 11,1% des patients sous apixaban et pour environ 13% des patients sous rivaroxaban ou dabigatran (moyenne mensuelle de 0,4 et médiane de 0,1 pour chacun des groupes). Dans la population des patients « non naïfs » d'ACO, cette proportion a été plus élevée : 28,8% des patients sous apixaban et environ 33% des patients sous rivaroxaban ou dabigatran.

5.1.2.6 Résultats d'efficacité et de tolérance

► Objectif principal : incidence des AVC, embolies systémiques et hémorragies majeures

Les analyses répondant à l'objectif principal de l'étude étaient purement descriptives. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-après.

⁵ La persistance est définie comme le délai entre le début du traitement et l'arrêt du traitement. Mesurée ici par le CMA7 (Continuous Measure of Medication Acquisition).

Tableau 4. Incidence des AVC et embolies systémiques sur la période de suivi (1er événement, patients naïfs d'AC)

| | Apixaban N=87 565 | AVK N=112 628 | Rivaroxaban N=100 063 | Dabigatran N=21 245 |
|---|-----------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|
| Patients avec un événement (%) | | | | |
| Total | 1,2 | 2,7 | 1,2 | 1,3 |
| AVC ischémique ou non déterminé | 0,7 | 1,2 | 0,6 | 0,8 |
| AVC hémorragique | 0,2 | 0,7 | 0,3 | 0,1 |
| Embolie systémique | 0,3 | 0,8 | 0,3 | 0,3 |
| Population à risque (patient-années) | 68 130,8 | 96 174,1 | 86 685,3 | 19 015,2 |
| Incidence non ajustée [IC_{95%}] (pour 100 patient-années) | 1,59 [1,50 - 1,69] | 3,14 [3,03 - 3,26] | 1,39 [1,31 - 1,47] | 1,46 [1,30 - 1,64] |

Tableau 5. Incidence des hémorragies majeures sur la période de suivi (1er événement, patients naïfs d'AC)

| | Apixaban N=87 565 | AVK N=112 628 | Rivaroxaban N=100 063 | Dabigatran N=21 245 |
|---|-----------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|
| Patients avec un événement (%) | | | | |
| Total | 1,5 | 4,4 | 2,3 | 1,8 |
| Saignement intracrânien | 0,3 | 1,0 | 0,4 | 0,2 |
| Saignement gastro duodénale/rectal | 0,5 | 1,5 | 0,9 | 0,9 |
| Population à risque (patient-années) | 68 074,0 | 95 166,6 | 86 123,4 | 19 012,8 |
| Incidence non ajustée [IC_{95%}] (pour 100 patient-années) | 1,96 [1,86 - 2,07] | 5,18 [5,03 - 5,32] | 2,73 [2,62 - 2,84] | 1,99 [1,80 - 2,20] |

► Objectif secondaire : comparaisons des anticoagulants oraux

L'ensemble des analyses comparatives a été conduit sur la population naïve d'ACO (« nouveaux utilisateurs »).

Analyse principale

Les analyses principales ont été ajustées sur un score de propension classique (cf. les distributions pour chacune des comparaisons en annexe 1).

Les résultats des comparaisons entre l'apixaban et les autres AC oraux sont présentés dans le tableau ci-après. Il a ainsi été observé :

- Sur le risque d'AVC/ES : une incidence moindre avec l'apixaban en comparaison aux AVK. Il n'a pas été mis en évidence de différence par rapport aux deux autres AOD,
- Une réduction du risque d'hémorragies majeures avec l'apixaban en comparaison aux autres AOD et aux AVK,
- Une réduction de la mortalité toute cause avec l'apixaban en comparaison aux AVK et au rivaroxaban. Il n'a pas été mis en évidence de différence par rapport au dabigatran.

Les différences les plus importantes ont été observées en comparaison aux AVK.

Tableau 6. Analyse comparative principale ajustée sur score de propension sur la durée totale de suivi (population naïve d'AC)

| HR [95% CI] | Apixaban vs AVK | Apixaban vs rivaroxaban | Apixaban vs dabigatran |
|--------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| AVC/ES | 0,67 [0,62 – 0,72] | 0,97 [0,89 – 1,05] | 0,97 [0,89 – 1,05] |
| Hémorragies majeures | 0,49 [0,46 – 0,52] | 0,63 [0,58 – 0,67] | 0,85 [0,76 – 0,95] |
| Mortalité toutes causes | 0,56 [0,54 – 0,58] | 0,89 [0,85 – 0,93] | 0,94 [0,87 – 1,01] |

* Apixaban 87 565 patients, AVK 112 628 patients, Rivaroxaban 100 063 patients, Dabigatran 21 245 patients

Analyses de sensibilité

Plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées :

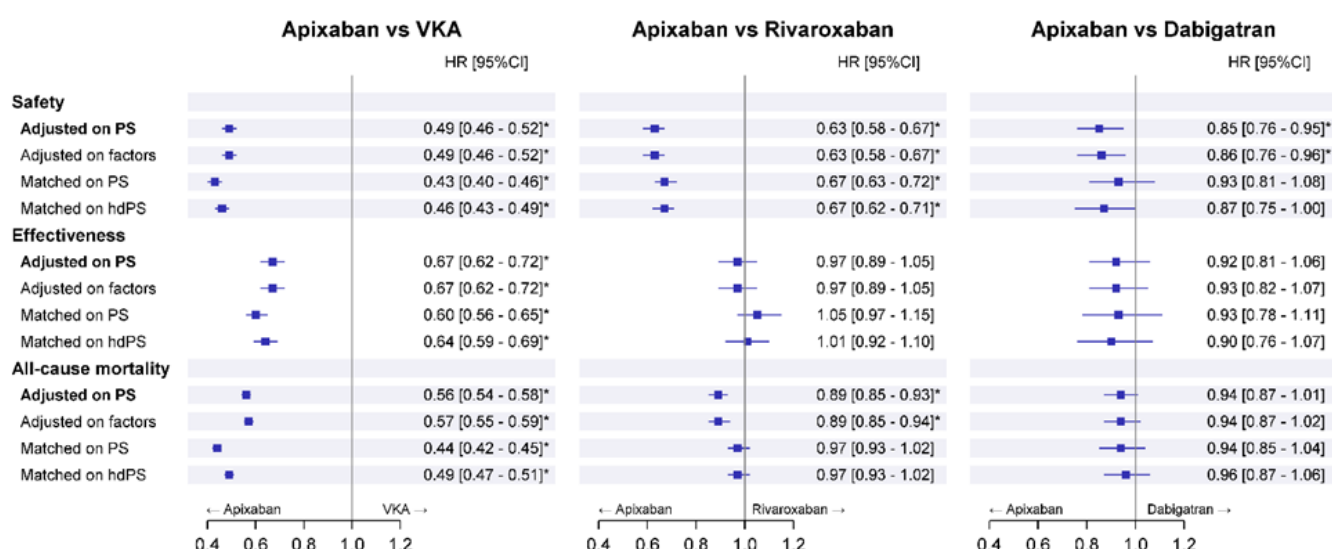
- Selon des méthodes statistiques différentes :
 - Analyse ajustée sur facteurs de confusion

- Analyse appariée sur score de propension (SP)
- Analyse appariée sur score de propension haute dimension (SPhd)
- Selon une définition différente des critères AVC/ES et HM :
 - Définition des AVC/ES excluant les AVC hémorragiques, restreignant ainsi la définition aux AVC ischémiques ou non-spécifiés et aux embolies systémiques
 - Définition des HM élargie aux hémorragies des diagnostics associés à l'hospitalisation et des hospitalisations comportant des transfusions sanguines et non plus aux seules HM liées à un diagnostic principal d'hospitalisation.

Analyses réalisées selon des méthodes de comparaison différentes (cf. figure 2 ci-après).

Les résultats des analyses utilisant d'autres méthodes statistiques sont globalement cohérents avec ceux de l'analyse principale, en notant néanmoins que dans certains cas bien que les résultats restent en faveur de l'apixaban ils ne mettaient plus en évidence de différence statistiquement significative après appariement.

Figure 2. Résultats selon les différentes méthodes de comparaison (principale et de sensibilité) (population naïve d'ACO)



Les effectifs retenus pour les analyses appariées sont présentés dans le tableau ci-après.

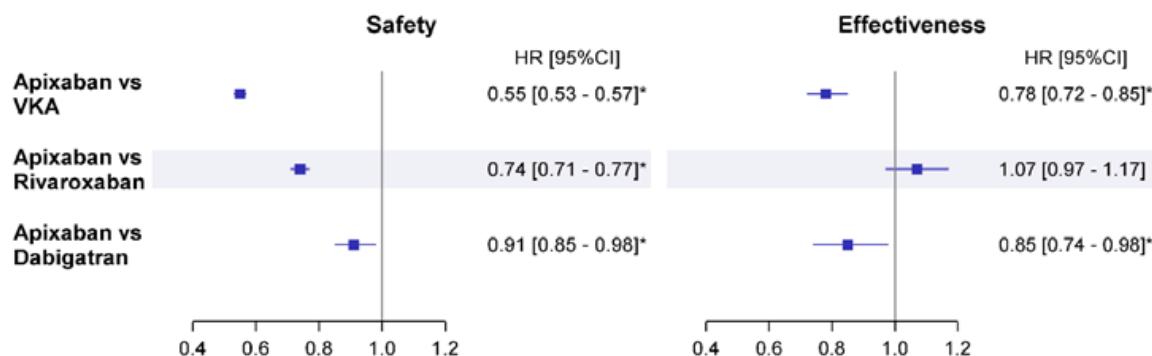
Tableau 7. Effectifs retenus dans les analyses de sensibilité appariées sur SP et SPhd (population naïve d'AC)

| % de la cohorte totale | Apixaban vs AVK | Apixaban vs rivaroxaban | Apixaban vs dabigatran |
|-----------------------------|-----------------|-------------------------|------------------------|
| Appariement sur SP | 77,9% – 95,5% | 93,4% – 99,987% | 24,3% – 100,0% |
| Appariement sur SPhd | | | |
| AVC/ES | 70,7% – 81,9% | 86,8% – 99,3% | 23,8% – 100,0% |
| Hémorragies majeures | 71,2% – 82,2% | 86,8% – 99,1% | 23,9% – 99,9% |
| Mortalité totale | 72,4% – 83,1% | 87,1% – 99,1% | 23,9% – 99,96% |

Analyse après changement dans la définition des critères AVC/ES et HM

Les résultats sont globalement cohérents avec ceux de l'analyse principale à l'exception de la comparaison apixaban *versus* rivaroxaban sur le critère d'efficacité AVC/ES excluant les AVC hémorragiques (résultats désormais favorables au rivaroxaban).

Figure 3. Résultats de l'analyse de sensibilité selon un changement dans la définition des critères AVC/ES et HM (population naïve d'ACO)

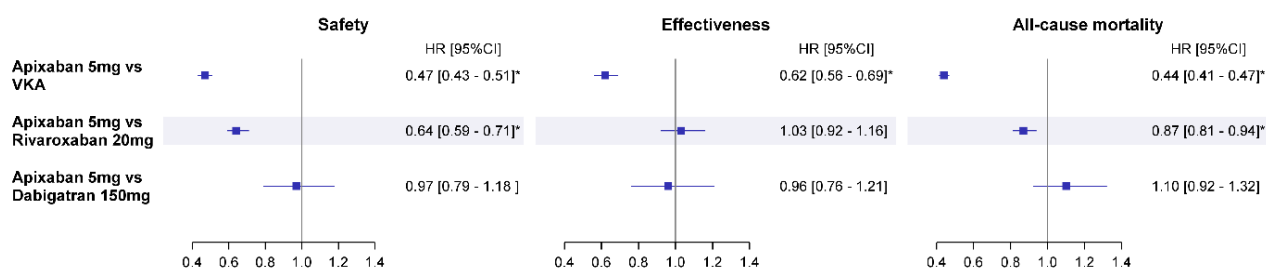


Analyses complémentaires limitées aux dosages standards d'AOD

Pour rappel, le dosage standard concernait 62,3% des patients apixaban (n=54 575), 65,2% des patients rivaroxaban (n=65 208) et 42,4% des patients dabigatran (n=9 000).

Les résultats de cette analyse confortent ceux de l'analyse comparative principale, à l'exception des comparaisons entre l'apixaban 5 mg et le dabigatran 150 mg sur la mortalité toutes causes (HR=1,10 au lieu de 0,93) et les hémorragies majeures (la supériorité de l'apixaban n'est plus observée) (cf. figure ci-après).

Figure 4. Analyse restreinte à la population traités par les dosages standards d'AOD (population naïve d'ACO)



05.2 Etude observationnelle PAROS (transversale)

5.2.1 Méthodes

| Etude PAROS | |
|------------------|---|
| Objectifs | <p>Objectifs principaux</p> <ul style="list-style-type: none"> - Décrire les caractéristiques des patients et de la maladie, les comorbidités et l'historique thérapeutique des patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) débutant un traitement par anticoagulant oral (ACO), en fonction du type d'ACO et de l'exposition préalable à un ACO (naïfs et déjà exposés), - Comparer ces caractéristiques entre les patients recevant de l'apixaban et ceux recevant d'autres ACO (autres AOD et AVK) chez les patients naïfs d'ACO. <p>Objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Décrire les motifs d'arrêt du traitement ACO précédent, ceux menant au choix et à l'instauration du traitement par ACO chez les patients atteints de FANV, en fonction de l'ACO débuté (apixaban, autres AOD, AVK). - Décrire les conditions de prescription d'apixaban chez les patients atteints de FANV chez qui ce traitement est instauré, d'après les cardiologues interrogés. |
| Schéma | Etude multicentrique, non interventionnelle, transversale, menée chez des patients atteints de FANV, recrutés par un échantillon stratifié de cardiologues en France. |
| Source | Un échantillon aléatoire de cardiologues a été établi à partir de la base de données nationale TVF (OneKey™ d'IMS Health) comprenant l'ensemble des cardiologues français. Une stratification en fonction du type d'activité des cardiologues (hospitalière, mixte ou en cabinet) et par répartition régionale a été réalisée, les stratifications visant à assurer la représentativité par rapport à la base de données d'échantillonnage initial. |

| | |
|--|---|
| | <p>L'inclusion stratifiée se limitait à un nombre maximum de 12 patients : 6 patients consécutifs à qui il était prescrit de l'apixaban, 3 patients consécutifs à qui il était prescrit d'autres AOD (dabigatran ou rivaroxaban) et 3 patients consécutifs à qui il était prescrit des AVK. La décision thérapeutique de débiter un nouveau traitement AC devait être prise par les médecins avant l'inclusion d'un patient dans l'étude.</p> <p>Chaque cardiologue participant recueillait des données à partir de l'examen du dossier des patients venus en consultation pour leur FANV et à qui il avait été prescrit un nouveau traitement ACO au cours des 3 derniers mois (quel que soit le prescripteur) ou le jour de l'inclusion.</p> |
| Population de l'étude | <p>Principaux critères d'inclusion Patients âgés de ≥ 18 ans, ayant un diagnostic de FANV et ayant débuté un traitement ACO (apixaban, autres AOD ou AVK) au cours des 3 derniers mois ou le jour de l'inclusion.</p> <p>Principaux critères de non-inclusion Patients atteints de FA due à des causes réversibles, ayant reçu un diagnostic de FA valvulaire, participant à un essai clinique sur la FA.</p> <p>Cette étude était transversale avec un recueil des données réalisé le jour de l'inclusion dans l'étude, sans aucune visite de suivi des patients prévues par le protocole. Par conséquent, il n'y avait pas de sortie d'étude possible du patient en cours d'étude.</p> |
| Déroulement de l'étude | <ul style="list-style-type: none"> - Inclusion du 1^{er} patient : 20/01/2016. - Inclusion du dernier patient : 12/08/2016. Compte tenu de la nature transversale de l'étude, l'inclusion du dernier patient correspond également à sa dernière visite. |
| Critères d'évaluation | <p>Critères principaux d'évaluation : caractéristiques sociodémographiques, caractéristiques de la maladie, comorbidités et traitements concomitants.</p> <p>Parmi les critères secondaires : conditions de prescription d'apixaban.</p> |
| Taille de l'échantillon d'étude | <p>La taille de l'étude a été déterminée en fonction des approches descriptives et comparatives de l'objectif principal.</p> <p>Concernant l'approche descriptive, un minimum de 400 patients dans chacun des 3 sous-groupes (apixaban, autres AOD, AVK) garantissait une précision de l'IC à 95% de 10% ($\pm 5\%$) pour toutes les variables décrites. Davantage de patients étaient nécessaires dans le sous-groupe apixaban pour évaluer l'utilisation de cet AC et le sous-groupe apixaban a été élargi arbitrairement à 1000 patients.</p> <p>Concernant l'approche comparative (patients naïfs d'AC uniquement), une taille d'échantillon de 1000 patients dans le sous-groupe apixaban et de 400 patients dans les 2 autres sous-groupes permettait d'obtenir des odds ratio [OR] de 1,5 à 2,5 si la proportion de patients naïfs était supérieure à 30% et qu'au moins 10% des patients présentaient le caractère étudié.</p> <p>Par conséquent, la taille totale de l'échantillon nécessaire a été estimée à 1800 patients : 1000 patients apixaban et 400 patients dans chacun des 2 autres groupes de traitement.</p> |
| Analyses statistiques | <p>Les analyses descriptives ont été réalisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour les variables continues : via le nombre de données disponibles, le nombre de données manquantes, la moyenne, l'écart-type, la médiane, les 1^{er} et 3^{ème} quartiles (Q1 et Q3), l'IC 95% de la moyenne, le minimum et le maximum ; - pour les variables qualitatives : via le nombre et le pourcentage de patients de chaque modalité, ainsi que via l'IC 95%. Le nombre de données manquantes a également été calculé, mais n'a pas été inclus dans les calculs de proportions. <p>Les caractéristiques associées au choix du traitement chez les patients naïfs ont été identifiées à l'aide de 2 modèles de régression logistiques bivariées et multivariées distincts : un modèle apixaban <i>versus</i> autres AOD et un modèle apixaban <i>versus</i> AVK. Les analyses bivariées ont été menées sur l'ensemble des caractéristiques des patients, de la maladie et des traitements concomitants. Les modèles multivariés ont été définis a priori : les covariables candidates ont été sélectionnées sur leur pertinence clinique et aucune sélection de variable supplémentaire n'a été réalisée sur un seuil de significativité statistique (covariables : sexe, âge, poids, diabète, CICr, antécédent d'AIT/AVC ou embolie systémique, maladie vasculaire périphérique, insuffisance hépatique, antécédents de saignement ou prédisposition aux saignements, ulcère peptique, au moins 1 antiagrégant plaquettaire en traitement concomitant et nature du prescripteur du traitement actuel). Cette définition des modèles multivariés est différente de celle présentée dans le protocole et a été suggérée par le comité scientifique afin d'éviter les limites associées aux tests statistiques multiples originellement prévus.</p> <p>Ces modèles ont été réalisés sur la population de patients naïfs d'AC <u>non pondérée</u>.</p> <p>Les données manquantes, incluant les données du critère principal, ont été remplacées à l'aide d'une méthode d'imputation multivariée à équations chaînées (MICE). L'imputation multiple a été utilisée pour l'ensemble des analyses de l'étude à l'exception de la description des conditions de prescription d'apixaban.</p> |

La distribution issue d'une étude de marché à partir d'un panel de 7000 pharmacies a été utilisée, sur la base d'ordonnances d'anticoagulants oraux nouvellement initiés, délivrées entre janvier et juillet 2016 (données IMS Health) afin d'estimer la répartition des nouvelles prescriptions d'anticoagulants oraux par des cardiologues français sur une période correspondant à la période de recrutement de l'étude PAROS.

Pour donner suite aux demandes du comité scientifique, une analyse descriptive plus détaillée des doses réduites d'apixaban (5 mg/jour), non prévue au protocole, a été menée et comprenait la description des patients (âge, poids, créatininémie et clairance de la créatinine). Une analyse des facteurs discriminants de la dose prescrite, basée sur la méthode de CART (*Classification And Regression Tree*), a également été conduite.

5.2.2 Résultats

► Disposition des médecins et patients

Effectifs

Parmi les 6109 cardiologues contactés (87,3% de ceux identifiés dans le DRESS), 194 ont accepté de participer à l'étude et ont bénéficié d'une mise en place (médecins investigateurs participants) et 177 (2,9%) ont inclus au moins 1 patient (médecins investigateurs actifs).

La majorité de ces 177 médecins (58,2%) avait un mode d'exercice libéral (mixte : 24,9%, hôpital : 16,9%). Les régions d'exercice représentaient entre 16,4% (région nord-ouest) et 24,3% (région sud-est) des centres participants. Le type de structure différait selon le statut de participation avec une proportion plus élevée de cardiologues hospitaliers parmi les médecins non participants (41,8%) par rapport aux médecins participants (16,9%).

À la suite de difficultés dans le recrutement des médecins, le nombre maximum de patients par centre a été étendu à 24 au cas par cas pour permettre d'atteindre la taille d'échantillon cible (maximum de 12 patients prévu initialement dans le protocole) : environ 15% (n=27/177) des centres ont ainsi inclus plus de 12 patients, dont 15 centres 24 patients.

Le registre de l'étude a permis de recenser 13 107 patients, dont 91,3% (n = 11 962) souffraient d'une fibrillation atriale non valvulaire. Au total, 2 081 (15,9%) ont été inclus dans l'étude et avaient un cahier d'observation rempli. Les raisons de non-inclusion étaient le non-respect des critères de sélection pour 85,3% des patients, le fait que tous les patients de la classe thérapeutique considérée avaient déjà été inclus pour 9,4% des patients et d'autres raisons pour 5,3% des patients.

Parmi les 2 081 patients inclus, 2 027 (97,4%) ont été retenus pour constituer la population d'analyse (raisons de non-éligibilité : ne pas avoir débuté de traitement ACO le jour de la visite ou dans les 3 mois précédent, l'absence d'un diagnostic de FANV et données manquantes concernant les critères de sélection).

Comparaison des patients éligibles dans le registre inclus dans l'étude et ceux non-inclus

Dans le registre, les patients éligibles et inclus différaient des patients éligibles et non-inclus sur le nombre de visites dans le centre pour fibrillation atriale dans les 12 derniers mois ($1,36 \pm 1,23$ et $1,14 \pm 1,04$ visites en moyenne respectivement), sur le statut ALD 5 (43,3% et 38,3% des patients en ALD 5 respectivement) et sur le type de traitement observé à l'arrivée de la visite (les patients inclus étant plus fréquemment traités par apixaban et AVK et moins fréquemment non traités ou traités par un autre AOD). Il est à noter que le protocole ne prévoyait pas de pondération de la population d'analyse sur le statut ALD.

Traitements ACO prescrits (données après pondération)

Après pondération, le traitement ACO débuté dans la cadre d'une FANV pour les patients retenus dans la population d'analyse était :

- Apixaban pour 38,6% des patients (IC95% : 36,49% à 40,73%) ;
- Dabigatran pour 10,0% des patients (IC95% : 8,73% à 11,35%) ;
- Rivaroxaban pour 36,2% des patients (IC95% : 34,15% à 38,33%) ;
- Un AVK pour 15,1% des patients (IC95% : 13,54% à 16,66%).

Les AOD représentaient ainsi 84,8% des traitements ACO débutés dans la population d'analyse.

Dans la majorité des cas, les patients n'avaient pas reçu de traitement anticoagulant au préalable, avec 80,2% des patients considérés comme naïfs d'ACO. Pour les patients débutant un traitement par AOD qui avaient déjà été exposés à un ACO, il s'agissait dans 61% des cas d'un AVK.

► Objectifs principaux

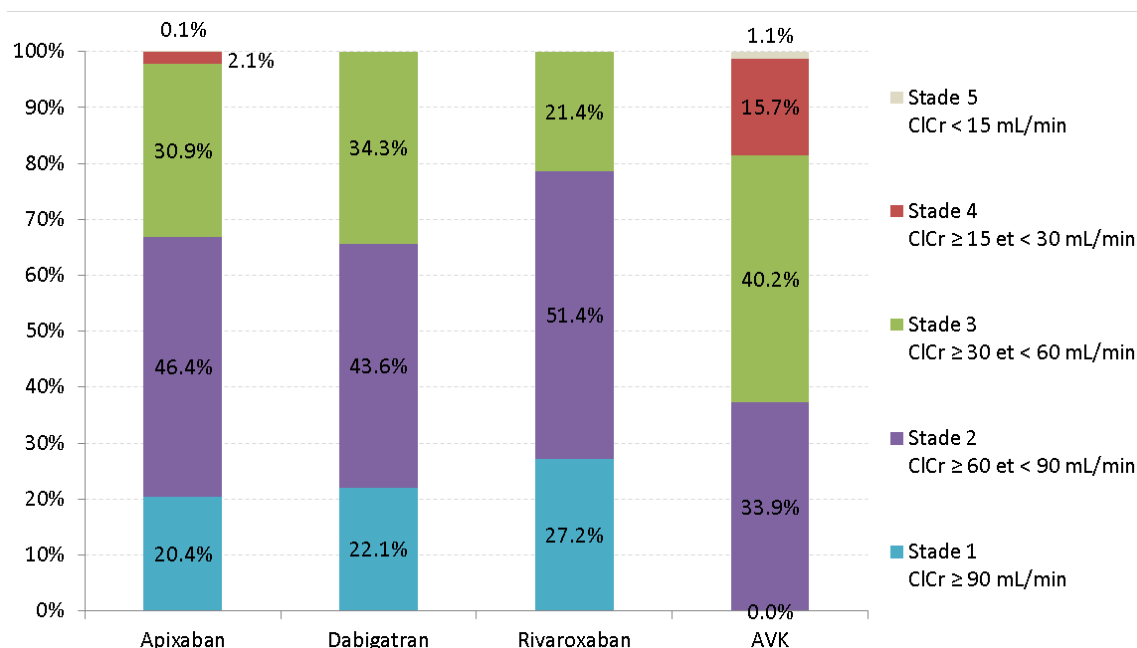
Analyses descriptives

L'âge moyen était compris entre 71,1 et 73,2 ans chez les patients traités par AOD et de 77,7 ans chez les patients traités par AVK. La proportion de patients âgés de ≥ 80 ans était de 33,7% pour l'apixaban, de 24,8% pour le dabigatran, de 23,4% pour le rivaroxaban et de 49,9% pour les AVK. Les hommes représentaient 56,6% des patients, proportion similaire pour l'ensemble des groupes de traitement.

Le diagnostic de FANV était posé depuis moins de 6 mois pour 76,9% des patients et depuis plus d'1 an pour 18,8% des patients. L'ancienneté du diagnostic de FANV était distribuée de manière similaire pour l'ensemble des groupes de traitement. La majorité des patients souffrait de FANV paroxystique (41,8% à 46,6% pour les AOD, 37,9% pour les AVK) ou persistante (36,8% à 46,5% pour les AOD, 50,2% pour les AVK). Une FANV permanente était rapportée pour 10,8% des patients (apixaban 11,1%, dabigatran 21,4%, rivaroxaban 7,0% et AVK 11,9%). Seule une minorité (38,1%) disposait de l'ALD 5 disponible pour les patients souffrant de FANV (troubles du rythme ventriculaire graves chroniques).

Le stade d'insuffisance rénale (IR), défini par la mesure de la clairance de la créatinine (CICr) selon la formule de Cockcroft & Gault sont présentés dans la figure ci-après. Les stades 4 et 5 de la fonction rénale n'étaient observés que chez les patients traités par apixaban (2,1% et 0,1% respectivement) et AVK (15,7% et 1,1% respectivement). Parmi les patients mis sous AOD, 20% à 28% avaient une CICr ≥ 90 mL/min. Aucun des patients sous AVK

Figure 5. Clairance de la créatinine selon le traitement anticoagulant (population d'analyse pondérée)



* Compte tenu de la pondération de la population d'analyse (cf. 10.1.2), les effectifs bruts ne sont pas présentés.

Les patients débutant un traitement par AVK étaient plus à risque que ceux débutant un AOD. La distribution du score de risque CHA2DS2-VASc est présentée dans le tableau ci-après. Près de 15% des patients avaient un score ≤ 1 , avec entre 3,0% et 5,6% un score CHA2DS2-VASc égal à 0. Les paramètres du score les plus fréquents étaient l'hypertension et un âge ≥ 75 ans.

Tableau 8. Distribution du score CHA2DS2-VASc selon le traitement anticoagulant - population d'analyse pondérée

| | Apixaban | Dabigatran | Rivaroxaban | AVK |
|--|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Score CHA2DS2-VASc (continue) | | | | |
| Moyenne \pm ET | 3,2 \pm 1,6 | 3,1 \pm 1,6 | 2,9 \pm 1,5 | 3,8 \pm 1,6 |
| Médiane | 3 | 3 | 3 | 4 |
| Score CHA2DS2-VASc (classe) | | | | |
| 0 | 5,5% | 4,7% | 5,6% | 3,0% |
| 1 | 9,2% | 5,6% | 13,7% | 4,5% |
| 2 | 17,7% | 27,4% | 20,2% | 9,6% |
| ≥ 3 | 67,7% | 62,3% | 60,6% | 83,0% |
| Prévalence des paramètres constitutifs du score | | | | |
| Hypertension (1 point) | 67,4% | 74,1% | 67,4% | 74,0% |
| Age ≥ 75 (2 points) | 49,8% | 43,6% | 39,5% | 65,5% |
| Sexe féminin (1 point) | 43,6% | 43,2% | 42,6% | 44,7% |
| Age 65-74 (1 point) | 31,6% | 37,5% | 35,5% | 23,7% |
| Insuffisance cardiaque (1 point) | 18,7% | 25,2% | 21,0% | 33,0% |
| Diabète de type II (1 point) | 24,1% | 20,4% | 16,1% | 23,9% |
| IDM ou AOMI (1 point) | 15,2% | 7,1% | 12,5% | 24,6% |
| AIT / AVC / ES (2 points) | 9,8% | 9,7% | 10,3% | 13,7% |

La valeur moyenne du score HAS-BLED (sans tenir compte du paramètre : INR labile) était de 1,1 à 1,2 pour les AOD et de 1,5 pour les AVK. Le score médian était de 1 point pour tous les groupes de traitement. La proportion de patients avec un score ≥ 3 était de 5,9% pour l'apixaban, 2,5% pour le dabigatran, 5,4% pour le rivaroxaban et 12,0% pour les AVK. Le paramètre contribuant le plus fréquemment au score HAS-BLED était un âge ≥ 65 ans.

Le traitement concomitant d'intérêt le plus fréquemment prescrit était un antiagrégant plaquettaire, rapporté pour 12,4% à 15,2% des patients traités par AOD et pour 20,5% des patients traités par AVK. Un autre anticoagulant (incluant l'héparine) était rapporté pour 9,4% des patients traités par AVK et entre 4,0% et 5,8% des patients traités par AOD. L'utilisation de 2 antiagrégants plaquettaires ou plus était rapportée pour 7% des patients AVK et entre 2,0% et 4,3% des patients traités par AOD. Globalement, les patients sous AVK étaient ceux recevant le plus fréquemment un antiagrégant plaquettaire ou un autre anticoagulant de façon concomitante.

La majorité des patients n'avait pas été exposée à un ACO précédemment et 19,8% des patients ont eu un autre traitement AC avant le traitement actuel. Cette proportion était de 21,8% pour les patients traités par apixaban, 29,4% pour les patients traités par dabigatran, 16,1% pour les patients traités par rivaroxaban et 17,4% pour les patients traités par AVK. Lorsque le traitement précédent était un AVK, il s'agissait de la fluindione pour environ 85% des patients.

Comparaison des caractéristiques (régressions logistiques)

D'après le modèle multivarié de régression logistique modélisant la mise sous apixaban (12 covariables), les caractéristiques associées à la prescription d'apixaban plutôt qu'un autre AOD étaient :

- Un âge ≥ 80 ans, comparé à un âge < 65 ans,
- Une clairance de la créatinine < 50 mL/min, comparée à une ClCr ≥ 50 mL/min,
- La présence d'un diabète ;
- Le prescripteur du traitement est l'investigateur, comparé au médecin généraliste.

L'analyse bivariable a quant à elle mis en évidence davantage de caractéristiques (score de comorbidité de Charlson score ≥ 5 et l'absence d'hypertension artérielle non contrôlée avec une pression artérielle systolique > 160 mmHg).

D'après le modèle multivarié de régression logistique modélisant la mise sous apixaban (12 variables précédentes ainsi que le degré de dépendance), les caractéristiques associées à la prescription d'apixaban plutôt qu'un AVK étaient :

- Un âge < 65 ans ou compris entre 65 et 74 ans par rapport à un âge ≥75 pour lesquels un traitement par AVK était préféré,
- Une vie à domicile sans aide par rapport à une vie à domicile avec prise en charge ou vie en institution,
- Une clairance de la créatinine ≥50 mL/min par rapport à une ClCr <50 mL/min,
- L'absence d'une maladie vasculaire périphérique,
- L'absence d'antécédents ou de prédispositions au saignement,
- L'absence d'antiagrégant plaquettaire concomitant,
- Le prescripteur du traitement est l'investigateur, comparé au médecin généraliste,
- Le prescripteur du traitement est un autre spécialiste ou est inconnu.
- L'analyse bivariable a quant à elle mis en évidence davantage de caractéristiques (d'HTA, d'insuffisance cardiaque, d'antécédents d'AVC/AIT/embolie systémique ou d'IDM, une FANV persistante par rapport à une FANV permanente, l'absence de démence, la non-consommation d'alcool.

► Objectif secondaire : conditions d'utilisation d'apixaban

Les conditions de prescription d'apixaban ont été décrites sur des données non pondérées et non imputées.

Doses par prise et posologies journalières

Parmi les 1 059 patients de la population d'analyse et d'après les déclarations des cardiologues, environ 1/3 recevait une dose réduite d'apixaban de 2,5 mg x2/jour. La quasi-totalité des patients (99,6% ; n = 1054) étaient traités en 2 prises par jour. 18,0% (n = 191) avaient déjà été traités par AC avant apixaban et étaient considérés comme pré-exposés aux AC.

Tableau 9. Doses par prise et posologies journalières d'apixaban (population non pondérée)

| | Pré-exposés N = 191 | Naïfs N = 868 | Total N = 1059 |
|----------------------------------|------------------------|------------------|-------------------|
| Dose par prise | | | |
| Données manquantes | 0 | 1 | 1 |
| 2,5 mg | 36,1% | 28,8% | 30,2% |
| 5 mg | 63,9% | 71,2% | 69,8% |
| Dose journalière (classe) | | | |
| Données manquantes | 1 | 1 | 2 |
| 2.5 mg/jour | 0,0% | 0,1% | 0,1% |
| 5 mg/jour | 36,3% | 29,1% | 30,4% |
| 10 mg/jour | 63,7% | 70,8% | 69,5% |

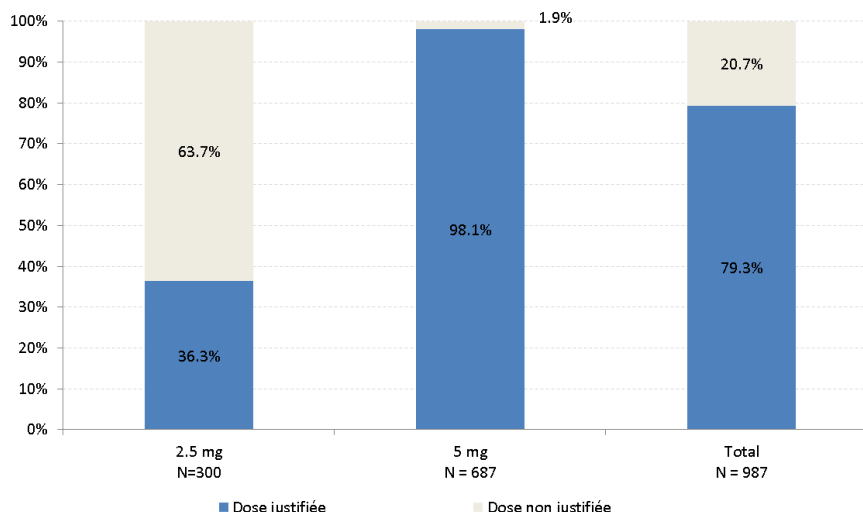
Caractéristiques des patients et respect de la posologie standard ou réduite

Parmi les patients de la population d'analyse traités par apixaban, 12,8% (n = 127) relevaient d'une dose réduite (2,5 mg/prise soit 5 mg/jour) conformément aux recommandations du RCP :

- 2,3% avaient une ClCr <30 mL/min (IR sévère),
- 9,4% présentaient au moins 2 critères parmi les 3 suivants : un âge ≥80 ans, un poids ≤60 kg et une créatinine sérique ≥1,5 mg/dL.

A l'inverse, 87,2% des patients (n = 865) justifiaient d'une posologie standard (5 mgx2/jour).

Figure 6. Adéquation des doses prescrites d'apixaban (2.5 mg ou 5 mg) avec les caractéristiques des patients - population d'analyse non pondérée



Dose 2.5 mg non justifiée : <2 critères parmi âge ≥80 ans, poids ≤60 kg créatininémie ≥1.5 mg/dL OU une ClCr ≥30 mL/min
Dose 5 mg non justifiée : ≥2 critères parmi âge ≥80 ans, poids ≤60 kg créatininémie ≥1.5 mg/dL OU une ClCr <30 mL/min
 RCP : Résumé des caractéristiques produit

Tableau 10. Distribution des patients selon la dose d'apixaban prescrite par prise et le nombre de critères justifiant une dose réduite d'apixaban (population non pondérée)

| | 2,5 mg x2/jour n= 319 | 5 mg x2/jour n= 739 | Total n = 1059 |
|---|--------------------------|------------------------|-------------------|
| Données manquantes | n =19 | n =52 | n =71 |
| 2 ou 3 critères de dose réduite [b] | 27,6% | 1,5% | 9,4% |
| ClCr < 30mL/min | 6,8% | 0,3% | 2,3% |
| Patient justifiant une dose réduite* | 36,3% | 1,9% | 12,4% |
| Patient justifiant une dose standard** | 62,6% | 98,1% | 87,2% |

Les 3 critères de dose réduite sont les suivants : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg, créatinine sérique ≥1,5 mg/dL

[a] patients avec une ClCr ≥ 30 mL/min ou manquante et 1 critère satisfait parmi les 3 définis

[b] patients avec une ClCr ≥ 30 mL/min ou manquante et ≥ 2 critères satisfaits parmi les 3 définis

** Patients avec ≥ 2 critères de dose réduite ou une ClCr < 30 mL/min*

*** Patients avec < 2 critères de dose réduite et une ClCr ≥ 30 mL/min*

Néanmoins parmi les patients recevant apixaban 2,5 mgx2/jour (n=319), seuls 36,3% relevaient de cette posologie réduite (n=109 et données manquantes pour 19 patients). Parmi ceux recevant 5 mg x2/jour, 98,1% (n=674) étaient en adéquation avec le RCP. Globalement, 79,3% des patients étaient traités avec une dose en adéquation avec le RCP.

Parmi les patients recevant une dose réduite non justifiée :

- 16,9% (n=54) ne présentaient aucun critère de dose réduite parmi un âge ≥ 80 ans, un poids ≤ 60 kg et une créatininémie ≥ 1.5 mg/dL,
- 42,3% (n=135) présentaient un des critères de dose réduite : le critère le plus fréquemment observé était un âge ≥ 80 ans (82,2%, n=111), puis un poids ≤ 60 kg (13,3%, n=18).

Parmi les patients (n=13) recevant une dose standard (5 mgx2/jour) non justifiée, tous avaient un score CHA2DS2-VASc ≥ 3 (10 avec un score ≥ 4) et environ la moitié (n=7/13) avaient une ClCr < 50 mL/min dont 2 une ClCr < 30 mL/min.

D'après une analyse plus précise des caractéristiques des patients recevant une dose réduite d'apixaban, non prévue dans le protocole initial, l'âge médian de ces patients était de 72,5 ans dont 20% âgés de 78 ans ou plus, le poids médian était de 75 kg dont 20% des patients présentant un poids ≤ 70 kg et la ClCr médiane était de 68 mL/min avec 40% des patients présentant un ClCr <60 mL/min et 20% une ClCr < 50 mL/min.

Des arbres de décisions, basés sur la méthode *Classification and Regression Trees* (CART), ont également été utilisés pour identifier les facteurs les plus discriminants de la dose prescrite d'apixaban ainsi que les valeurs seuils parmi les facteurs suivants : âge, poids, créatininémie, clairance de la créatinine.

Parmi les patients sans critère de dose réduite (n = 565), le principal facteur discriminant entre les deux doses était une clairance de la créatinine < ou ≥ 51 mL/min (facteur absent pour 65,4% des patients traités avec 5 mgx2/jour d'apixaban et 12,5% des patients traités avec 2,5 mgx2/jour).

05.3 Résumé & discussion

Le laboratoire a déposé les résultats finaux des deux études post-inscription réalisées pour répondre aux demandes de la Commission⁶ s'agissant d'ELIQUIS (apixaban) dans l'indication « prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque » :

- L'étude NAXOS (CV185-285) : étude rétrospective réalisée à partir du SNIIR-AM, visant principalement à documenter l'impact d'ELIQUIS (apixaban) sur la morbi-mortalité et sur l'organisation des soins,
- L'étude PAROS (CV185-345) : étude prospective et transversale, visant essentiellement à documenter les caractéristiques des patients traités et les conditions d'utilisation d'ELIQUIS (apixaban).

Etude NAXOS

L'étude NAXOS avait pour principal objectif d'estimer le risque de survenue à 1 an des événements thrombotiques artériels et des hémorragies majeures chez des patients traités par un anticoagulant oral (apixaban, AVK, rivaroxaban ou dabigatran) pour une FANV. La comparaison entre les différents traitements était un objectif secondaire.

Un total de 321 501 nouveaux utilisateurs (« patients naïfs ») d'anticoagulant oral (ACO) répondant aux critères de sélection a été identifié sur la période 2014/2016. La répartition des patients inclus selon les trimestres entre 2014 et 2016 était différente selon le traitement. La plupart des patients traités par apixaban ont été inclus à partir du dernier trimestre 2015 (60,5 %), tandis que la plupart des patients traités par AVK et dabigatran ont été inclus entre le premier trimestre 2014 et le deuxième trimestre 2015 (respectivement 60,8 % et 62,1%). Pour le rivaroxaban la répartition des patients inclus a été stable sur la durée de l'étude.

Dans cette population, l'ACO instauré était le plus souvent un AVK (35%, dont 27,3% warfarine et 69,8% fluindione), puis le rivaroxaban (31,3%), l'apixaban (27,2%) et plus rarement le dabigatran (6,6%). Pour le rivaroxaban et l'apixaban, le dosage standard était celui le plus prescrit (respectivement 62 et 65%). A l'inverse le dosage de dabigatran le plus prescrit était le dosage réduit (55%). A noter que :

- 4,8% des patients débutant un traitement au dosage standard de 150 mgx2/jour de dabigatran avaient ≥ 80 ans alors qu'ils relèvent d'un traitement à dose réduite,
- Environ 3% des patients traités par dabigatran recevaient le dosage à 75 mg et environ 3% de ceux sous rivaroxaban recevaient le dosage à 10 mg, non autorisés dans la FANV.

Le prescripteur introduisant un traitement par AOD était principalement un praticien hospitalier (40 à 45%) ou un cardiologue libéral (32-34%), celui introduisant un traitement par AVK était principalement un praticien hospitalier (56,7%) ou un médecin généraliste (25,7%).

Les patients pour lesquels un traitement AVK a été instauré étaient plus à risque hémorragique et d'événement thromboembolique que ceux traités par AOD. A noter que 2 à 9% des patients, selon l'ACO, avaient un score CHA2DS2-VASc = 0.

Les comparaisons entre l'apixaban et les autres ACO (analyse principale : ajustement sur score de propension classique) ont mis en évidence :

⁶ Avis d'inscription ELIQUIS (apixaban) du 12 juin 2013.

- Risque d'AVC (ischémique, hémorragique ou non déterminé)/ES : une réduction avec l'apixaban en comparaison aux AVK. Il n'a pas été mis en évidence de différence par rapport au rivaroxaban et au dabigatran,
- Risque d'hémorragies majeures : une réduction avec l'apixaban en comparaison aux autres ACO (AOD et AVK),
- Mortalité toute cause : une réduction avec l'apixaban en comparaison aux AVK et au rivaroxaban. Il n'a pas été mis en évidence de différence par rapport au dabigatran.

Les différences les plus importantes ont été observées en comparaison aux AVK.

Deux analyses de sensibilité ont été réalisées sur des populations appariées sur un score de propension (SP), classique puis haute dimension. Les résultats sont globalement similaires à ceux de l'analyse principale, mais ne mettent néanmoins plus en évidence de différence significative en faveur de l'apixaban en termes de mortalité totale *versus* rivaroxaban, ni d'hémorragies majeures *versus* dabigatran.

Les analyses complémentaires limitées aux dosages standards d'AOD réalisées montrent des résultats similaires à ceux de l'analyse principale, à l'exception de la supériorité de l'apixaban 5 mg *versus* dabigatran 150 mg sur le critère hémorragies majeures qui n'est plus observée.

Le protocole prévoyait l'analyse d'un critère composite pouvant permettre d'approcher le bénéfice clinique net du traitement (AVC/ES et hémorragies majeures), mais uniquement à visée descriptive sans comparaison entre les traitements.

Les données suggèrent par ailleurs une consommation de soins moindre sous apixaban que sous AVK en termes de consultations médicales, soins infirmiers, actes de biologie, procédures médicales et séjours hospitaliers (population naïve d'ACO après un ajustement sur le score de propension). Globalement il n'a pas été mis en évidence de différence entre l'apixaban et les deux autres AOD (rivaroxaban et dabigatran).

A noter qu'il a été identifié au moins une mesure d'INR sur la période de l'étude pour 11,1% des patients sous apixaban et pour environ 13% des patients sous rivaroxaban ou dabigatran (moyenne mensuelle de 0,4).

Etude PAROS

Cette étude transversale descriptive a été menée chez des patients recrutés en France par un échantillon stratifié de cardiologues. Son objectif était notamment de décrire les patients souffrant d'une fibrillation atriale non valvulaire chez qui un traitement ACO était instauré ainsi que les conditions d'utilisation de l'apixaban.

Parmi les 6109 cardiologues contactés, 177 (2,9%) ont inclus au moins 1 patient. La majorité de ces 177 médecins (58,2%) avait un mode d'exercice libéral (mixte : 24,9%, hôpital : 16,9%). Le type de structure différait selon le statut de participation avec une proportion plus élevée de cardiologues hospitaliers parmi les médecins non participants (41,8%) par rapport aux médecins participants (16,9%).

Le registre de l'étude a permis de recenser 13 107 patients entre janvier et août 2016, dont 2 081 (15,9%) ont été inclus dans l'étude et avaient un cahier d'observations rempli. Les principales raisons de non-inclusion étaient le non-respect des critères de sélection pour 85,3% des patients, et le fait que le nombre prédéfini de patients à inclure pour la classe thérapeutique considérée avaient déjà été atteint pour 9,4% des patients.

Dans la population d'analyse, les AOD représentaient 84,8% des traitements ACO débutés : apixaban pour 38,6% des patients, rivaroxaban pour 36,2%, dabigatran pour 10,0% des patients et AVK pour 15,1%.

L'âge moyen était compris entre 71,1 et 73,2 ans chez les patients traités par AOD et de 77,7 ans chez les patients traités par AVK. La proportion de patients âgés de ≥ 80 ans était de 33,7% pour l'apixaban, de 24,8% pour le dabigatran, de 23,4% pour le rivaroxaban et de 49,9% pour les AVK. Les hommes représentaient 56,6% des patients, proportion similaire pour l'ensemble des groupes

de traitement. Le diagnostic de FANV était posé depuis moins de 6 mois pour 76,9% des patients et depuis plus d'1 an pour 18,8% des patients.

Les patients débutant un traitement par AVK étaient plus à risque que ceux débutant un AOD, avec notamment un score de risque CHA2DS2-VASc ou HAS-BLED en moyenne plus élevés. Les paramètres du score les plus fréquents étaient l'hypertension artérielle et un âge ≥ 75 ans. Près de 15% des patients avaient un score ≤ 1 et entre 3,0% et 5,6% un score CHA2DS2-VASc égal à 0.

De même les patients débutant un AVK avaient plus souvent une atteinte rénale que ceux débutant un AOD. Aucun des patients débutant un AVK n'avait une clairance ≥ 90 mL/min (ClCr selon la formule de Cockcroft & Gault), contre 20% à 28% des patients mis sous AOD. Des stades 4 et 5 d'insuffisance rénale (ClCr < 30 mL/min) étaient observés chez les patients traités par apixaban (2,1% et 0,1% respectivement) et AVK (15,7% et 1,1% respectivement), mais pas sous rivaroxaban ou dabigatran.

D'après un modèle multivarié de régression logistique modélisant la mise sous apixaban, les caractéristiques associées à la prescription d'apixaban étaient :

- par rapport à un autre AOD :
 - o Un âge ≥ 80 ans, comparé à un âge < 65 ans,
 - o Une clairance de la créatinine < 50 mL/min, comparée à une ClCr ≥ 50 mL/min,
 - o La présence d'un diabète ;
 - o Le prescripteur du traitement est l'investigateur, comparé au médecin généraliste.
- par rapport à un AVK :
 - o Une vie à domicile sans aide par rapport à une vie à domicile avec prise en charge ou vie en institution,
 - o Une clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min par rapport à une ClCr < 50 mL/min,
 - o L'absence d'une maladie vasculaire périphérique,
 - o L'absence d'antécédents ou de prédispositions au saignement,
 - o L'absence d'antiagrégant plaquettaire concomitant,
 - o Le prescripteur du traitement est l'investigateur, comparé au médecin généraliste,
 - o Le prescripteur du traitement est un autre spécialiste ou est inconnu.

Dans la population d'analyse traitée par apixaban, 12,8% (n=127/1059) relevaient d'une dose réduite (2,5 mg/prise soit 5 mg/jour) conformément aux recommandations du RCP (ClCr < 30 mL/min ou 2 critères parmi : âge ≥ 80 ans, poids ≤ 60 kg et créatininémie $\geq 1,5$ mg/dL) et 87,2% des patients justifiaient d'une posologie standard de 5 mgx2/jour (n = 865).

Globalement 79,3% des patients étaient traités avec une dose en adéquation avec ces recommandations. Parmi ceux recevant 5 mg x2/jour, 98,1% (n=674) étaient en adéquation avec le RCP. Néanmoins, parmi les patient débutant un traitement par apixaban recevant une dose réduite de 2,5 mg x2/jour (30,2% ; n=319/1059) :

- Seuls 36,3% (n=127/319) relevaient de cette posologie réduite conformément aux recommandations du RCP.
- Parmi les autres patients (63,7% ; n= 192) relevant d'une dose standard de 5 mg x2/jour, la majorité ne présentait aucun critère de réduction de dose ou seulement un de ces critères (n=135), les plus fréquemment présents étant un âge ≥ 80 ans (82,2%, n=111) et un poids ≤ 60 kg (13,3%, n=18).

D'après une analyse plus précise des caractéristiques des patients recevant une dose réduite d'apixaban, non prévue dans le protocole initial, l'âge médian de ces patients était de 72,5 ans dont 20% âgés de 78 ans ou plus, le poids médian était de 75 kg dont 20% des patients présentant un poids ≤ 70 kg et la ClCr médiane était de 68 mL/min avec 40% des patients présentant un ClCr < 60 mL/min et 20% une ClCr < 50 mL/min.

► Discussion

Les données issues de l'étude NAXOS menée à partir du SNIIRAM suggèrent un risque moindre d'AVC/ES, d'hémorragies majeures et de décès toutes causes avec l'apixaban en comparaison aux AVK, quelle que soit la méthode statistique utilisée pour l'analyse (après ajustement ou appariement sur SP classique ou à haute dimension). Ces résultats sont cohérents avec ceux observés au cours

de l'étude pivot initiale ARISTOTLE. S'agissant des comparaisons *versus* rivaroxaban et dabigatran, les résultats n'étaient pas totalement homogènes selon la méthode d'analyse, néanmoins aucune analyse n'a mis en évidence de sur-risque avec l'apixaban sur ces différents critères. Des études similaires à partir du SNIIRAM ont déjà été analysées par la Commission (étude BROTHER et ENGEL 2) mais n'avaient pas inclus de patients traités par apixaban. Ces différentes études ne sont pas totalement superposables en termes de méthode, notamment pour la période d'inclusion, la définition des critères de jugement ou la méthode retenue pour l'analyse principale des données.

Comme l'a déjà mentionné la Commission dans son avis de réévaluation, l'interprétation des données de morbi-mortalité issues de ce type d'étude doit rester prudente. Elles sont d'un moindre niveau de preuve que celles issues des études pivots randomisées disponibles en raison de leurs différentes limites méthodologiques. Les études faites sur bases de données de remboursement offrent, en particulier en France, peu de possibilité d'ajustement statistique et sont donc soumises au biais d'indication difficilement contrôlable. Le défaut d'informations médicales ou biologiques concernant certains facteurs de risque oblige à approcher certaines variables d'intérêt connues ou suspectées d'être des facteurs de confusion de façon très indirecte, à partir d'algorithmes (ex : insuffisance rénale ou valeur de l'INR non codées dans le SNIIRAM). Les techniques telles que l'appariement par score de propension sont utilisées pour tenter de pallier cette problématique. Cette dernière présente souvent l'inconvénient d'exclure de nombreux patients des analyses, en général les plus informatifs. Le degré d'atteinte rénale (clairance à la créatinine), qui est un facteur de risque d'hémorragie et un critère de réduction de dose pour l'ensemble des AOD, n'est notamment pas identifiable dans cette base. Ces études observationnelles sont par ailleurs exposées au risque de conclusion à tort pour multiplicité des tests.

Certains paramètres d'adaptation de dose étant incomplètement retrouvés dans le SNIIRAM⁷, en particulier le degré d'atteinte rénale, il n'est pas possible d'identifier les mésusages en termes de dosage pour l'apixaban. Comme dans les études BROTHER et ENGEL 2, il a été identifié pour le dabigatran et le rivaroxaban des prescriptions de dosage non autorisés dans la FANV (dabigatran 75 mg et rivaroxaban 10 mg) et des prescriptions de dabigatran 150 mgx2/jour chez des patients de ≥ 80 ans. Dans tous les cas cela concernait au maximum 5% des patients.

Les deux études observationnelles versées confirment un profil de patients différent selon la classe d'anticoagulant prescrit sur la période d'inclusion (2014/2016 et 2016). On observe ainsi une prescription préférentielle d'un AVK plutôt qu'un AOD, dont l'apixaban, aux patients les plus à risque (plus souvent âgés de ≥ 80 ans et plus à risque thrombotique et hémorragique). Ces deux études montrent également une instauration préférentielle de l'apixaban et du rivaroxaban plutôt que du dabigatran lorsqu'un AOD était choisi.

L'un des principaux intérêts de l'étude transversale PAROS est de mettre en évidence, comme cela a déjà été fait pour les autres AOD à partir d'études observationnelles antérieures, des mésusages en particulier des sous-dosage. Dans cette étude il a ainsi été observé que seuls 36% (n=127/319) des patients inclus traités à la dose réduite de 2,5 mgx2/jour d'apixaban l'étaient en adéquation avec les recommandations du RCP contre 98% des patients recevant la posologie standard. Les doses réduites non justifiées étaient le plus souvent associée à un âge ≥ 80 ans (n=111).

Cette étude de même que celle conduite à partir du SNIIRAM suggèrent l'instauration d'une anticoagulation, AOD ou AVK, chez des patients avec un score CHA2DS2-VASc égal à 0 pour lesquels celle-ci n'est ni recommandée ni validée par l'AMM.

⁷ Les critères de réduction de dose ne sont pas communs à l'ensemble des AOD :

- Apixaban : une dose réduite de 2,5 mgx2/jour est recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr <30 mL/min) ou en présence d'au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dL (133 micromoles/L).
- dabigatran, une dose réduite de 110 mgx2/jour est recommandée chez les patients âgés de 80 ans et plus et chez ceux traités concomitamment par vérapamil.
- rivaroxaban : une dose réduite de 15 mgx1/jour est recommandée uniquement chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 mL/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min).

On peut par ailleurs s'interroger sur le fait que l'étude sur le SNIIRAM identifie au moins une mesure d'INR sur la période de l'étude pour 11,1% des nouveaux utilisateurs d'apixaban et pour environ 13% des nouveaux utilisateurs de rivaroxaban ou de dabigatran (moyenne mensuelle de 0,4), mesures qui s'avèrent inutiles pour le suivi du traitement.

A noter que cette étude présente néanmoins des limites méthodologiques importantes, en particulier un biais de sélection au niveau des populations de médecins et de patients.

En effet les patients ont uniquement été recrutés par des cardiologues tandis que les études sur le SNIIRAM montrent une primo-prescription d'ACO par un généraliste dans environ 20% des cas. De plus, parmi les 6109 cardiologues contactés seuls 194 ont accepté de participer à l'étude et 177 (2,9%) ont inclus au moins 1 patient. La comparaison des caractéristiques des médecins participants à ceux des médecins non participants semble également indiquer une proportion plus importante de médecins libéraux (58,2%) dans la population d'étude. Cette observation est confortée par les données du SNIIRAM qui montrent que les prescripteurs introduisant un traitement par AOD seraient principalement des praticiens hospitaliers (40 à 45% *versus* 16,9% dans l'étude PAROS) et non un cardiologue libéral (32 à 34%). Plusieurs résultats semblent également indiquer un biais de sélection des médecins vers une population plus encline à prescrire apixaban.

S'agissant des patients, parmi les 11 962 patients souffrant d'une fibrillation atriale non valvulaire, seuls 15,9% ont été inclus dans l'étude et avaient un cahier d'observation rempli. A noter que la pondération basée sur la répartition des traitements anticoagulants instaurés devait initialement être basée sur la répartition observée dans le registre de l'étude. Des analyses préliminaires ayant indiqué un potentiel biais de sélection dans le registre, de nouvelles données de référence ont été utilisées : les nouvelles prescriptions d'ACO par des cardiologues durant la période d'étude auprès d'un panel de pharmacies. Une limite de ce redressement correspond à l'impossibilité de s'assurer de l'indication de FANV menant à la prescription d'ACO.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur la fibrillation atriale non valvulaire et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte ^(8,9).

Depuis la dernière évaluation par la commission de la Transparence du 24 janvier 2018¹⁰, la place d'ELIQUIS (apixaban) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de ces études ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 24 janvier 2018.

Conformément à son avis précédent, la Commission rappelle que le non-respect des RCP des anticoagulants oraux expose les patients à une augmentation du risque thrombotique ou hémorragique. Ces nouvelles études observationnelles confirment en effet l'existence de mésusages des AOD dans la population traitée pour une fibrillation atriale non valvulaire, en particulier des sous-dosages et une utilisation dans des populations pour lesquelles ce traitement n'est ni indiqué ni recommandé (CHA2DS2-VASC=0).

⁸ Kirchhof P et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016; 37: 2893–962.

⁹ January CT et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Heart Rhythm 2019;16:66–93.

¹⁰ Le dernier avis de la Commission portant sur ELIQUIS est daté du 24 janvier 2018 (motifs d'examen : renouvellement d'inscription et réévaluation du SMR, de l'ASMR, de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible à la demande de la Commission).

08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|---|---|
| Calendrier d'évaluation | Date d'examen et d'adoption : 8 juillet 2020 |
| Parties prenantes / expertise externe | Non |
| Présentations concernées | <u>ELIQUIS 2,5 mg, comprimé pelliculé</u> B/10 (CIP : 34009 419 454 4 1) B/20 (CIP : 34009 419 455 0 2) B/60 (CIP : 34009 419 456 7 0) B/60 blister unitaire (CIP : 34009 419 457 3 1) <u>ELIQUIS 5 mg, comprimé pelliculé</u> B/60 (CIP : 34009 267 841 0 2) B/100 blister unitaire (CIP : 34009 583 807 3 0) |
| Demandeur | BRISTOL-MYERS SQUIBB |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | Dates initiales (procédures centralisées) : - 18 mai 2011 : thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique, - 19 novembre 2012 : prévention des AVC/ES en cas de FANV, - 28 juillet 2014 : traitement des TVP et EP et prévention de leurs récives. |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |
| Classification ATC | B01AF02 (Antithrombotiques, inhibiteurs directs du facteur Xa) |

ANNEXE 1 - Etude NAXOS

Distribution des scores de propension utilisés pour ajuster les analyses comparatives

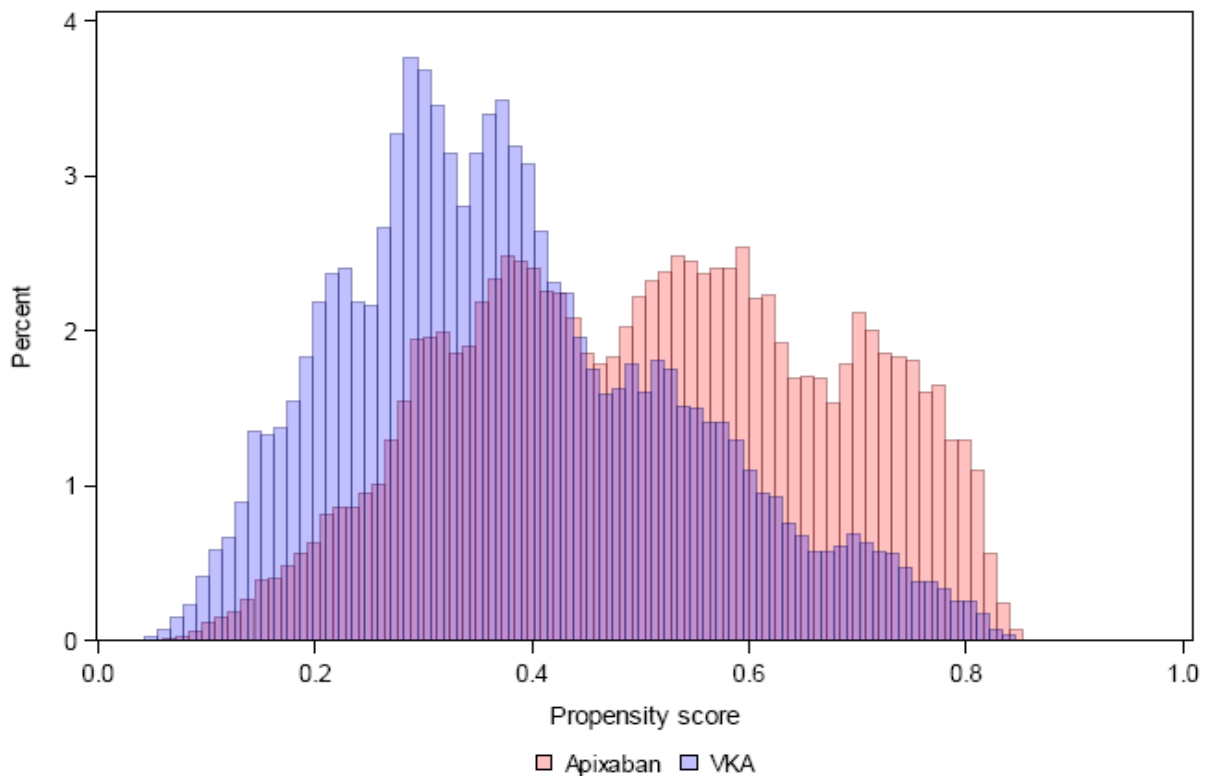


Figure 10.7.2.1- 1: Distribution of the Propensity Score for Apixaban (N = 87,565) Versus VKAs (N = 112,628) Exposure in AC-Naive Cohorts

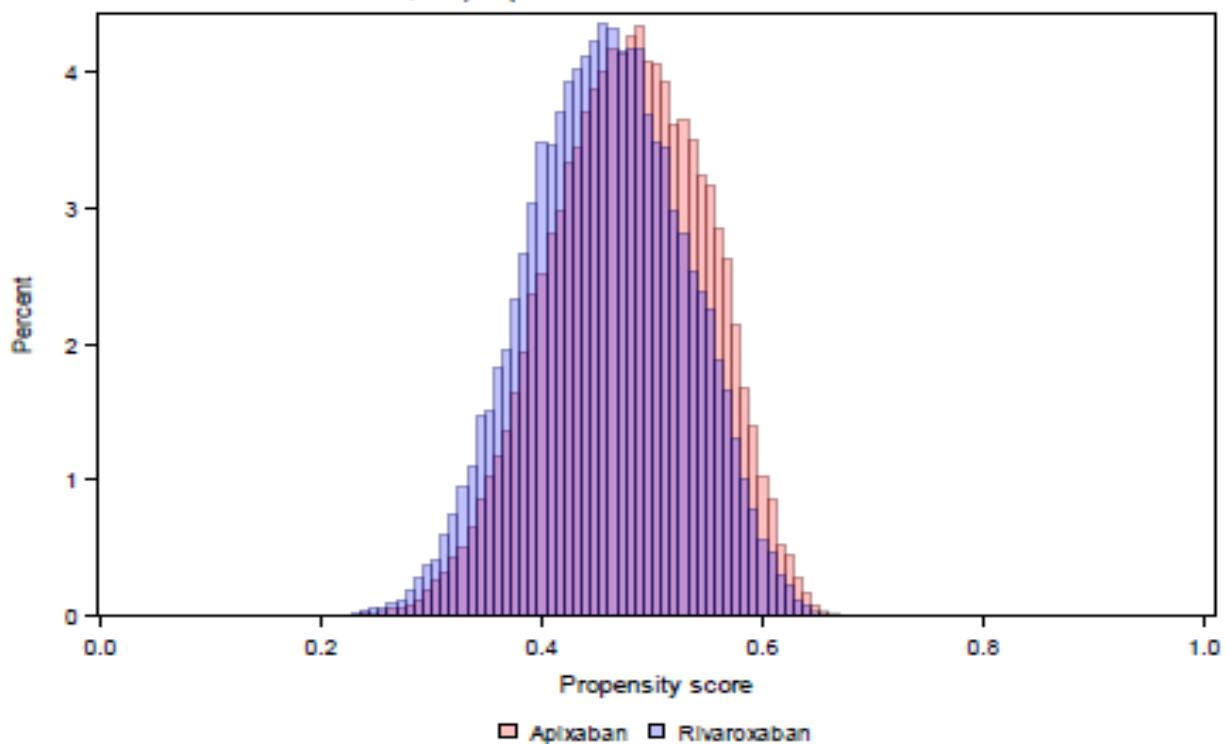


Figure 10.7.2.2- 1: Distribution of the Propensity Score for Apixaban (N = 87,565) Versus Rivaroxaban (N = 100,063) Exposure in AC-Naive Cohorts

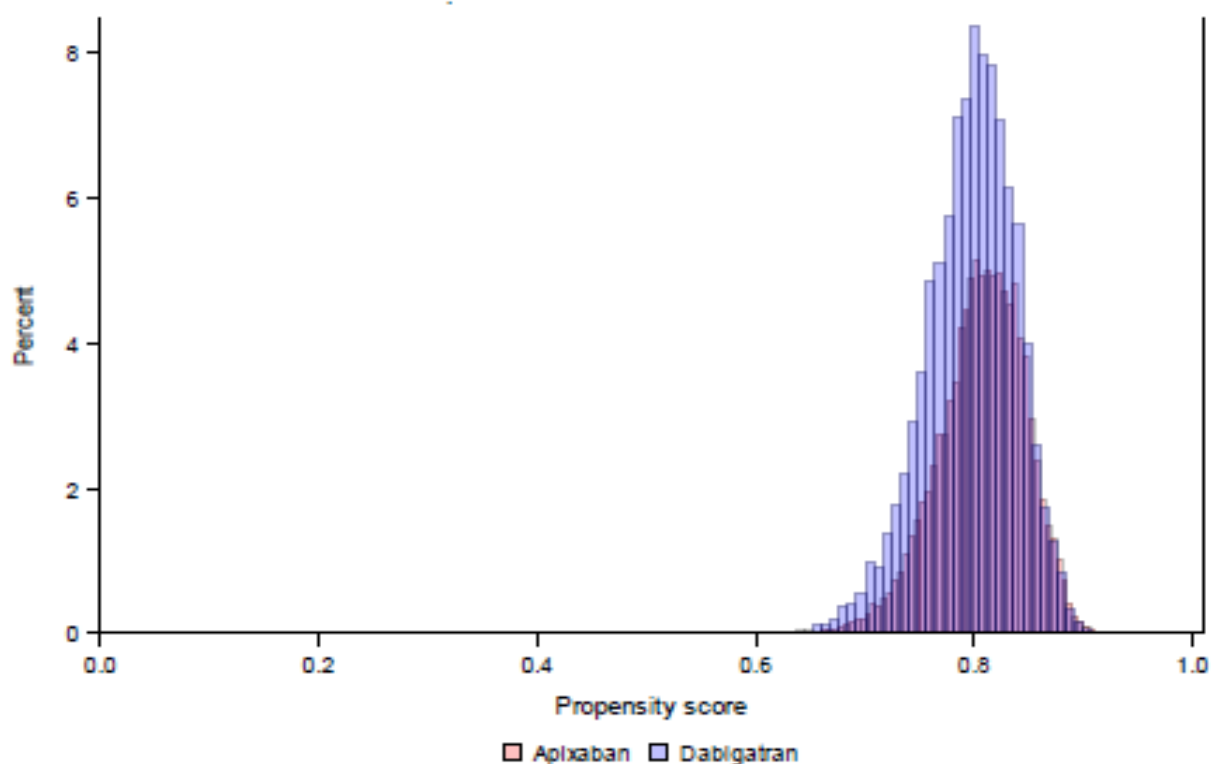


Figure 10.7.2.3- 1 : Distribution of the Propensity Score for Apixaban (N = 87,565) Versus Dabigatran (N = 21,245) Exposure in AC-Naive Cohorts