

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**Avis
1^{er} avril 2015**

ELIQUIS 5 mg, comprimé pelliculé

B/60 (CIP : 34009 267 841 0 2)

B/100 (CIP : 34009 583 807 3 0)

ELIQUIS 2,5 mg, comprimé pelliculé

B/60 (CIP : 34009 419 456 7 0)

B/60 (CIP : 34009 419 457 3 1)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

DCI	Apixaban
Code ATC (2013)	B01AF02 (antithrombotique, inhibiteur direct du facteur Xa)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Seulement les B/60 des dosages à 2,5 et 5 mg Collectivités (CSP L.5123-2) Toutes les présentations sauf la B/60 du dosage à 2,5 mg
Indications concernés	« Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récidive de TVP et d'EP chez l'adulte »

SMR	Important
ASMR	<p>ELIQUIS n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récidive de TVP et d'EP chez l'adulte.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription d'ELIQUIS dans le traitement des ETEV et la prévention de leurs récidives, n'est préconisée qu'en 2ème intention, à savoir dans les cas suivants</p> <ul style="list-style-type: none"> • chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ; • chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	AMM initiale : 18 mai 2011 Extension d'indication dans la maladie thrombo-embolique veineuse : 28 juillet 2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2013 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Agents antithrombotiques B01A Agents antithrombotiques B01AF Inhibiteurs directs du facteur Xa B01AF02 Apixaban

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'inscription d'ELIQUIS dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et en prévention de la récidive de TVP et d'EP chez l'adulte.

Pour rappel :

La Commission de la transparence, dans son avis du 18 janvier 2012 a estimé qu'ELIQUIS 2,5 mg apportait un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Dans son avis de réévaluation du 17 décembre 2014, la Commission a attribué un SMR important et une ASMR IV à ELIQUIS 5 et 2,5 mg en prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et ayant un ou plusieurs facteurs de risque.

L'apixaban est un antagoniste oral réversible du site actif du facteur de coagulation Xa.

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 : 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 récidive de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients ayant une EP hémodynamiquement instables).

Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée d'ELIQUIS pour le traitement de la TVP aiguë et le traitement de l'EP est de 10 mg par voie orale deux fois par jour durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg par voie orale deux fois par jour. Selon les recommandations actuelles, une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera fondée sur des facteurs de risque transitoires (par exemple une chirurgie récente, un traumatisme, une immobilisation).

La dose recommandée d'ELIQUIS pour la prévention de la récidive de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour. Lorsqu'une prévention de la récidive de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg deux fois par jour sera instaurée à l'issue de 6 mois de traitement par ELIQUIS 5 mg deux fois par jour ou par un autre anticoagulant, tel qu'indiqué dans le tableau 1 ci-dessous (voir également rubrique 5.1 du RCP).

Tableau 1. Schémas d'administration d'ELIQUIS dans la MTEV

	Schéma d'administration	Dose maximale quotidienne
Traitement de la TVP ou de l'EP	10 mg deux fois par jour pendant les 7 premiers jours Suivis de 5 mg deux fois par jour	20 mg 10 mg
Prévention de la récidive de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement pour une TVP ou une EP.	2,5 mg deux fois par jour	5 mg

La durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque d'hémorragie (voir rubrique 4.4 du RCP).

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 récidives, 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 morbidité immédiate ainsi que le risque de récidive (TVP, EP) et la survenue de complications.

A l'exclusion des embolies hémodynamiquement instables ou nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, 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), le fondaparinux (voie SC). En cas d'insuffisance rénale, le traitement de référence est une HNF. Un relais précoce par AVK doit être envisagé. Le rivaroxaban par voie orale représente une alternative. Puis, la poursuite du traitement par HBPM ou par un anticoagulant antivitamine K (AVK) 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 récidive thromboembolique et de la durée du traitement anticoagulant. Le traitement anticoagulant d'une TVP est similaire.

La recommandation ANSM 2009 précise que, pour le traitement initial des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, il est recommandé d'hospitaliser :

- les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/mn) ;
- les patients nécessitant un traitement anticoagulant et présentant une maladie à risque hémorragique ;
- les TVP proximales avec syndrome obstructif sévère ou de localisation iliocave ;
- les patients avec EP en état de choc et hémodynamiquement instables ;
- les patients dont le contexte psychosocial et l'environnement géographique et médical ne permettent pas une prise en charge optimale à domicile.

Dans les autres cas, les patients avec TVP proximales peuvent être traités par HBPM en ambulatoire ou après une courte hospitalisation après avoir évalué les risques de récidives thromboemboliques et hémorragiques.

Une prise en charge ambulatoire peut être proposée pour un patient avec embolie pulmonaire à faible risque et dans un environnement familial propice.

Les patients ayant une TVP proximale ou une EP stable peuvent être traités par le fondaparinux en ambulatoire dans les mêmes conditions que les HBPM.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Tableau 2. Comparateurs cliniquement pertinents de l'apixaban. A l'exception du PRADAXA, tous ces médicaments sont pris en charge dans les indications citées.

NOM (DCI) Laboratoire	Indications	SMR	ASMR
Autre inhibiteur du facteur Xa			
XARELTO (rivaroxaban) <i>Bayer Santé</i>	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.	Important 17/12/2014 (Réévaluation)	V
Inhibiteur direct de la thrombine			
PRADAXA* (dabigatran) <i>Boehringer Ingelheim</i>	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récidives de TVP et d'EP chez l'adulte	ND*	ND*
Antagonistes de la vitamine K			
SINTROM MINI-SINTROM (acénocoumarol) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement des TVP et de l'EP ainsi que la prévention de leurs récidives, en relais de l'héparine	Important	ND
PREVISCAN (Fluindione) <i>Merck Santé</i>			
COUMADINE (Warfarine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>			

*cette spécialité n'a pas encore été évaluée par la CT dans cette indication

ND : non disponible

► **Conclusion :** Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents, les anticoagulants oraux antivitamine K (AVK) n'étant prescrits qu'en relais d'une héparine (HNF ou HBPM). En prévention des récidives de TVP et EP après un premier événement thromboembolique veineux, seule sont indiqués les AVK, le rivaroxaban (XARELTO) et le dabigatran (PRADAXA), sachant que ce dernier n'a pas encore été évalué par la Commission de la transparence et n'est donc pas remboursable dans cette indication.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les résultats de deux études cliniques de phase III :

- Pour le traitement initial des TVP et des EP, l'étude AMPLIFY, un essai randomisé en double aveugle versus traitement standard (énoxaparine/warfarine) en groupes parallèles.
- Pour la prévention des récidives secondaires sous forme de TVP et d'EP, l'essai randomisé en double aveugle AMPLIFY-EXT versus placebo chez des patients ayant eu un premier ETEV.

Les résultats des comparaisons indirectes avec d'autres anticoagulants seront aussi discutés.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude AMPLIFY

Tableau 3. Méthodologie de l'étude AMPLIFY

		Etude AMPLIFY (Agnelli G. et al ¹)									
Objectif principal de l'étude	Déterminer si l'apixaban est non-inférieur à l'énoxaparine/warfarine après 6 mois de traitement sur le critère composite d'incidence des événements thromboemboliques veineux (TVP non fatales ou EP non fatales) ou décès lié aux ETEV.										
Plan expérimental	Essai de phase III randomisé en double aveugle en 2 bras parallèles :										
Parmi les critères d'inclusion	<p>TVP proximale symptomatique aiguë confirmée et/ou une EP symptomatique aiguë confirmée</p> <p>Randomisation</p> <p>J 1</p> <p>Fin du Traitement</p> <p>30 j</p> <p>apixaban 10 mg 2x/jour pendant 7 jours, puis 5 mg 2x/jour</p> <p>enoxaparine 1 mg/kg 2x/jour en SC</p> <p>warfarine (INR 2-3)</p> <p>Fin du Traitement</p> <p>Suivi de tolérance</p> <p>30 j</p>										
Homme ou femme âgés de 18 ans ou plus :											
Soit :											
<ul style="list-style-type: none">Présentant un événement index provoqué ou non provoqué mais avec un facteur de risque de récidive ;Présentant une TVP proximale aiguë symptomatique avec preuve de thrombose proximale impliquant au moins la veine poplité ou une veine plus proximale confirmée par imagerie avec :<ul style="list-style-type: none">échographie de compression ou ;phlébographie ;											
Soit											
Présentant une EP aiguë symptomatique avec évidence de thrombose dont le diagnostic repose sur :											
<ul style="list-style-type: none">angioscanner ou ;angiographie pulmonaire ou ;scintigraphie pulmonaire.											
L'événement index a été adjudiqué par un comité central indépendant.											

¹ Agnelli G et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369:799-808

Parmi les critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Événement index provoqué en l'absence de facteur de risque persistant de récidive; Moins de 6 mois d'anticoagulation prévue pour la plus récente TVP ou EP (événement index) ; Thrombectomie, insertion d'un filtre cave, ou utilisation d'un agent fibrinolytique pour traiter l'ETEV ; Risque hémorragique accru pouvant contre-indiquer le traitement anticoagulant (avec une HBPM et un AVK) ; Cancer traité pendant \geq 6 mois par HBPM ; Pathologie, autre que la MTEV, nécessitant un traitement AVK à long terme ; Hypertension artérielle persistante non contrôlée ; Endocardite infectieuse ; Double antiagrégation plaquettaire avec aspirine > 165 mg/j, ou avec un inhibiteur puissant du cytochrome P-450 3A4, déjà traité > 2 jours avec une HBPM ou de la warfarine; 				
Groupes de traitement	<table border="1"> <tr> <td style="background-color: #e0e0e0;">Apixaban</td><td> <ul style="list-style-type: none"> Apixaban 10 mg per os 2 fois/jour pendant 7 jours puis 5 mg 2 fois/jour pendant 6 mois Placebo (<i>warfarine</i>), dose ajustée per os pour obtenir un INR fantôme cible compris entre 2,0 et 3,0, pendant 6 mois ; Placebo (énoxaparine), 1 mg/kg en SC toutes les 12 heures jusqu'à ce que l'INR fantôme était supérieur ou égal à 2. Le traitement a été administré pendant au moins 5 jours. </td></tr> <tr> <td style="background-color: #e0e0e0;">Enoxaparine /Warfarine</td><td> <ul style="list-style-type: none"> Warfarine, dose ajustée per os pour obtenir un INR cible compris entre 2,0 et 3,0, pendant 6 mois ; Enoxaparine, 1 mg/kg en SC toutes les 12 heures jusqu'à ce que l'INR était supérieur ou égal à 2. Le traitement a été administré pendant au moins 5 jours. Placebo (apixaban) 10 mg per os 2 fois/jour pendant 7 jours puis 5 mg 2 fois/jour pendant 6 mois. </td></tr> </table>	Apixaban	<ul style="list-style-type: none"> Apixaban 10 mg per os 2 fois/jour pendant 7 jours puis 5 mg 2 fois/jour pendant 6 mois Placebo (<i>warfarine</i>), dose ajustée per os pour obtenir un INR fantôme cible compris entre 2,0 et 3,0, pendant 6 mois ; Placebo (énoxaparine), 1 mg/kg en SC toutes les 12 heures jusqu'à ce que l'INR fantôme était supérieur ou égal à 2. Le traitement a été administré pendant au moins 5 jours. 	Enoxaparine /Warfarine	<ul style="list-style-type: none"> Warfarine, dose ajustée per os pour obtenir un INR cible compris entre 2,0 et 3,0, pendant 6 mois ; Enoxaparine, 1 mg/kg en SC toutes les 12 heures jusqu'à ce que l'INR était supérieur ou égal à 2. Le traitement a été administré pendant au moins 5 jours. Placebo (apixaban) 10 mg per os 2 fois/jour pendant 7 jours puis 5 mg 2 fois/jour pendant 6 mois.
Apixaban	<ul style="list-style-type: none"> Apixaban 10 mg per os 2 fois/jour pendant 7 jours puis 5 mg 2 fois/jour pendant 6 mois Placebo (<i>warfarine</i>), dose ajustée per os pour obtenir un INR fantôme cible compris entre 2,0 et 3,0, pendant 6 mois ; Placebo (énoxaparine), 1 mg/kg en SC toutes les 12 heures jusqu'à ce que l'INR fantôme était supérieur ou égal à 2. Le traitement a été administré pendant au moins 5 jours. 				
Enoxaparine /Warfarine	<ul style="list-style-type: none"> Warfarine, dose ajustée per os pour obtenir un INR cible compris entre 2,0 et 3,0, pendant 6 mois ; Enoxaparine, 1 mg/kg en SC toutes les 12 heures jusqu'à ce que l'INR était supérieur ou égal à 2. Le traitement a été administré pendant au moins 5 jours. Placebo (apixaban) 10 mg per os 2 fois/jour pendant 7 jours puis 5 mg 2 fois/jour pendant 6 mois. 				
Déroulement de l'étude	<p>La randomisation a été centralisée (système de réponse vocale) et stratifiée selon le diagnostic initial (TVP proximale symptomatique uniquement ou EP symptomatique avec ou sans TVP). Si un patient présentait une TVP proximale symptomatique et une EP symptomatique, celui-ci a été stratifié dans le stratum EP symptomatique.</p> <p>Les patients ont été randomisés dans un ratio 1 :1 et ont reçu le traitement alloué pendant 6 mois. Le suivi mensuel (ou plus fréquemment dans la période de titration de la warfarine ou lorsque cliniquement requis) de l'INR chez les patients traités par warfarine et de l'INR fantôme chez les patients traités par placebo de warfarine a été réalisé en aveugle.</p>				
Traitements associés	<p><i>Traitements non autorisés pendant la période de traitement de l'étude</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibiteurs puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A4 (antifongiques azolés, macrolides, inhibiteurs de protéase...). Aspirine > 165 mg/jour. Bithérapie antiplaquettaires telle qu'une utilisation concomitante d'aspirine et de clopidogrel ou ticlopidine. Autres agents antithrombotiques (HNF, HBPM, inhibiteurs directs de la thrombine, fondaparinux). Inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban). <p><i>Traitements à usage restreint</i></p> <p>Les traitements suivants devaient être administrés avec prudence chez les patients de l'étude du fait de l'augmentation du risque hémorragique :</p> <ul style="list-style-type: none"> Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pendant > 3 mois. Thérapies cytotoxiques / myélosupresseurs. 				
Critère de jugement principal	<p>Critère composite basé sur l'incidence des ETEV récurrents et symptomatiques (TVP non fatales ou EP non fatales) ou décès lié aux ETEV au cours des 6 mois de traitement.</p> <p>Les patients ont été analysés dans le groupe dans lequel ils ont été randomisés mais ceux avec des données manquantes pour le critère de jugement principal ont été exclus de l'analyse (voir Analyse statistique ci-après).</p>				
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> Composite de récidives symptomatiques d'ETEV ou décès toutes causes ; Composite de récidives symptomatiques d'ETEV ou décès d'origine cardiovasculaire (CV) ; TVP symptomatique non fatale ; EP symptomatique non fatale ; Décès lié aux ETEV ; Décès d'origine CV ; Décès toutes causes. 				

	<p>Les événements suivants : TVP symptomatique non fatale, EP symptomatique non fatale, décès lié aux ETEV, décès d'origine CV, décès toutes causes, IDM et AVC) ont été recueillis au cours de la période de suivi de l'étude (de la date de la dernière dose de traitement jusqu'à 30 jours après cette date).</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p><i>Hypothèse de non-infériorité :</i></p> <p>La taille de l'échantillon était calculée pour une marge de non-infériorité de 1,8.</p> <p>Sur la base d'une incidence estimée de 3% pour le critère de jugement principal à 6 mois dans le groupe énoxaparine/warfarine, il a été calculé une taille d'échantillon de 4 094 sujets afin d'atteindre une puissance de 90% avec un risque à unilatéral de 0,025 et un RR=1.</p> <p>L'analyse en Per Protocol (PP) devait également posséder une puissance suffisante pour démontrer une non-infériorité. La taille de l'échantillon a donc été ajustée à 4 816 sujets (2 408 par groupe) afin de tenir compte d'une incidence estimée d'environ 15% de patients arrêtant le traitement précocement mais poursuivant les visites prévues jusqu'à 6 mois après le début du traitement.</p> <p>De plus, une provision afin d'augmenter la taille de l'échantillon jusqu'à 5 400 sujets était incluse dans le protocole. Celle-ci était décidée par le Comité Directeur après évaluation à l'aveugle du critère primaire d'efficacité lorsque 80% des patients avaient été randomisés. La taille de l'échantillon a été augmentée à 5 400 sujets suite à cette analyse.</p>
Analyse statistique	<p>L'hypothèse de non-infériorité du critère principal a été testée en utilisant le test Yanagawa, Tango et Hiejima (YTH).</p> <p>Les hypothèses de supériorité pour les critères secondaires d'efficacité ont été testées en utilisant le test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié par type d'événement index (TVP ou EP avec ou sans TVP).</p> <p>L'ensemble des analyses d'efficacité a été réalisé sur les critères d'efficacité adjudiqués en aveugle et classés par un Comité d'Adjudication Central Indépendant dans la population de l'analyse principale.</p> <p>Les 4 objectifs de l'étude ont été analysés avec la méthode hiérarchique séquentielle, méthode pré-spécifiée dans le protocole de l'étude, avec un niveau de significativité ajusté pour le test précédent de supériorité ; le risque à global était maintenu à ≤ 5% :</p> <p>Non-infériorité pour le critère principal d'efficacité (seuil de non infériorité δ=1,8 avec un risque à unilatéral de 0,025)</p> <p>Les tests suivants ont été réalisés avec un risque à global bilatéral de 0,05 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si la non-infériorité sur le critère principal (au seuil de 1,8) était démontrée, la supériorité sur l'incidence des hémorragies majeures était testée ; - Si la supériorité sur l'incidence des hémorragies majeures était démontrée, la supériorité sur l'incidence des ETEV ou décès liés aux ETEV était testée ; - Si la supériorité sur l'incidence des ETEV ou décès liés aux ETEV était démontrée, la supériorité sur les HM/HNMCP était testée.
Populations Analysées	<p>-Population de l'analyse principale : Comprenait seulement les patients randomisés chez qui le critère de jugement principal a été recueilli</p> <p>-Population per-protocol : Comprenait les patients de la population de l'analyse principale remplissant les critères définis dans le PAS (non renseignés).</p> <p>-Population de tolérance : Patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement alloué.</p>

HM= Hémorragies majeures

HNMC= Hémorragies non majeures mais cliniquement pertinentes

Résultats :

Déroulement effectif de l'étude :

Au total 5 395 patients ont été randomisés, 2 691 dans le groupe apixaban et 2 704 dans le groupe énoxaparine/warfarine. Le tableau ci-dessous montre les raisons de sortie d'essai prématurée. Elles étaient globalement équilibrées entre les deux groupes.

Tableau 4. Effectifs et sorties d'essai dans l'étude AMPLIFY

	Apixaban	Enoxaparine/Warfarine	Total
Population randomisée, n	2 691	2 704	5 395
Population traitée, n (%)	2 676 (99,4)	2 689 (99,4)	5 365 (99,4)
Patients ayant terminé l'étude (6 mois), n(%)	2 314 (86,0)	2 291 (84,7)	4 605 (85,4)
Patients ayant arrêté le traitement, n (%)	377 (14,0)	413 (15,3)	790 (14,6)
Causes de sorties d'essai prématurées, n (%)			
Décès	20 (0,7)	26 (1,0)	46 (0,9)
Événements indésirables	150 (5,6)	182 (6,7)	332 (6,2)
Retrait de consentement	49 (1,8)	49 (1,8)	98 (1,8)
Perdus de vue	14 (0,5)	14 (0,5)	28 (0,5)
Mauvaise observance	20 (0,7)	23 (0,9)	43 (0,8)
Grossesse	3 (0,1)	2 (<0,1)	5 (<0,1)
Patients ne remplissant plus les critères d'inclusion / exclusion	13 (0,5)	9 (0,3)	22 (0,4)
Raison administrative	1 (<0,1)	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Autres	107 (4,0)	107 (4,0)	214 (4,0)

Caractéristiques des patients inclus

Parmi les patients randomisés, l'âge médian a été de 58 ans et 41,3% étaient des femmes. Les nombres de patients de moins de 65 ans, entre 65 et 75 ans et de plus de 75 ans ont été respectivement de 3 491 (64,7%), 1 130 (20,9%) et 774 (14,3%).

Au total, 6,2% des patients randomisés avaient une insuffisance rénale modérée à sévère ($\text{CrCl} \leq 50 \text{ ml/min}$, 27,1% étaient obèses (19,3% du total avait un IMC $>33 \text{ kg/m}^2$), 42,3% hypertendus (PSD médiane 80,0 mmHg), 24,2% avaient une hypercholestérolémie, 12,4% étaient diabétiques, 23,7% étaient fumeurs, 9,7% avait un antécédent de cancer, 2,7% avait un cancer actif, 6,4% avait une immobilité persistante ou permanente et 16,2% avait un antécédent de TVP proximale ou d'EP.

Quant au type d'événement index, 10,1% des patients randomisés ont eu un événement associé à un facteur de risque acquis de MTEV transitoire ou permanent (ETEV provoqué) et 89,8% ont eu un événement sans facteur de risque de récidive apparent (ETEV non provoqué).

Parmi les patients inclus dans l'analyse primaire d'efficacité, l'événement index a été une TVP sans EP pour 65,5% (3434/5244) des patients (65,1% apixaban vs 65,9% énoxaparine/warfarine) et pour 34,1% (1786/5244) des patients l'événement index a été une EP avec ou sans TVP (34,5% vs 33,6%).

Au total, 86,1% des patients randomisés (86,7% vs 85,9%) ont reçu un traitement anticoagulant préalable à l'instauration des traitements d'étude. La durée de ces traitements a été semblable entre les deux groupes à l'inclusion.

Les caractéristiques à l'inclusion des patients randomisés, ainsi celles des patients inclus dans la population PP, ont été comparables dans les 2 groupes.

Observance des patients

Une observance >80% a été observée chez 96,2% des patients randomisés du groupe apixaban et chez 95,7% du groupe énoxaparine/warfarine (mesuré en fonction du temps passé dans l'intervalle thérapeutique).

Le pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique ($2,0 \leq \text{INR} \leq 3,0$) a été de 60,93% dans le groupe énoxaparine/warfarine. Le pourcentage de temps passé en-deçà ($\text{INR} \leq 2,0$) et au-delà ($\text{INR} > 3,0$) de l'ITTR a été de 22,94% et de 16,13% respectivement.

Traitements concomitants

Un nombre négligeable de patients prenaient des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de MTEV (contraceptifs oraux, antipsychotiques...).

La proportion de patients prenant des anticoagulants interdits par le protocole a été plus élevée dans le groupe Enoxaparine/warfarine 134/2704 (4,96 %) que dans le groupe ELIQUIS 111/2691 (4,12%).

Parmi les patients traités, 6,4% (6,2% ELIQUIS vs 6,7% Enoxaparine/warfarine) ont reçu des héparinoïdes et 3,5% (3,4% vs 3,7%) ont reçu des anti-vitamines K pendant l'étude.

Ecarts au protocole

Le taux global d'écart significatifs au protocole (selon la définition du PAS) a été de 59,2% chez les patients randomisés dont 59,6% dans le groupe ELIQUIS et 58,8% dans le groupe Enoxaparine/warfarine.

Dans la grande majorité des cas (58,8% vs 57,8%), il s'est agi de l'utilisation de médicaments interdits par le protocole pouvant avoir un impact sur l'efficacité des traitements à l'étude (aspirine, thérapie antiplaquettaires double, d'autres anticoagulants, macrolides, etc.)

Lors d'un amendement au PAS, il a été décidé que l'utilisation concomitante d'autres anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires n'avait pas d'impact sur l'efficacité et que ces déviations n'étaient donc pas importantes d'un point de vue clinique.

Le laboratoire précise que un maximum de 5,8% des patients du groupe ELIQUIS et 7% du groupe énoxaparine/warfarine auraient fait l'objet de déviations importantes au protocole pour les traitements concomitants interdits après revue clinique.

A noter le nombre élevé d'écart au protocole (203 ; 7,5%) concernant des erreurs d'administration de l'énoxaparine (sur ou sous-dosage) dans le bras contrôle.

Une proportion un peu plus élevée des patients randomisés dans le groupe Enoxaparine/warfarine avait un saignement actif ou un risque élevé de saignement 0,6% (17/2704) (critère de non inclusion) par rapport au groupe ELIQUIS 0,2% (5/2691).

Résultats du critère de jugement principal

La non-infériorité de l'apixaban par rapport à l'énoxaparine/warfarine a été démontrée dans la population de l'analyse principale et confirmée dans la population PP (tableau ci-dessous) sur la base du critère principal composite d'incidence des ETEV récurrents et symptomatiques (TVP non fatales ou EP non fatales) ou décès lié aux ETEV au cours des 6 mois de traitement.

L'incidence de chaque composite du critère est semblable entre les deux groupes.

Tableau 5. Résultats de l'analyse de non-infériorité dans l'étude AMPLIFY

	Apixaban	Enoxaparine/warfarine
Analyse primaire (population d'analyse principale)*		
Nombre d'événements d'intérêt	59/2 609	71/2 635
EP fatale	1 (<0,1)	2 (0,1)
Décès sans exclusion possible d'EP	11 (0,4)	13 (0,5)
EP non fatale avec ou sans TVP	27 (1,0)	23 (0,9)
TVP seule	20 (0,8)	33 (1,3)
Taux% (IC95%)	2,26 [1,69 ; 2,83]	2,69 [2,08 ; 3,31]
RR (IC95%)	0,8390 [0,5965 ; 1,1802][†]	
p pour la non-infériorité	<0,0001	
p pour la supériorité [‡]	0,3128	
Analyse primaire (population PP)		
Nombre d'événements d'intérêt	32/2 257	48/2 235
Taux% (IC95%)	1,42 (0,93 ; 1,91)	2,15 (1,55 ; 2,75)
RR (IC95%)	0,6611 [0,4243 ; 1,0301]	
p pour la non-infériorité	<0,0001	

*La population de l'analyse principale comprenait seulement les sujets randomisés chez qui le critère de jugement principal a été recueilli

†La borne de non-infériorité choisie était de 1,8 en termes du RR

‡La supériorité a été testée dans le cadre d'une méthode hiérarchique séquentielle afin de garder un risque global $\leq 0,05$

Conformément à la méthode hiérarchique séquentielle, la supériorité de l'apixaban versus énoxaparine/warfarine sur l'incidence des hémorragies majeures a été testée. Sur ce critère, l'apixaban a permis une réduction statistiquement significative versus énoxaparine/warfarine dans la population de l'analyse principale ($RR = 0,3070$; IC 95% [0,1728 ; 0,5452] ; $p < 0,0001$), correspondant à une différence de risque de -1,13. Ces résultats seront détaillés dans la rubrique tolérance.

La supériorité de l'apixaban versus énoxaparine/warfarine ayant été démontrée sur l'incidence des hémorragies majeures, la supériorité sur l'incidence des ETEV (TVP non fatales ou EP non fatales) ou décès liés aux ETEV a été testée. Aucune différence n'a été mise en évidence. Conformément à la méthode hiérarchique séquentielle l'analyse a été interrompue.

Résultats des critères de jugement secondaires

Les autres critères de jugement secondaires sont présentés à titre indicatif dans le tableau ci-dessous.

Il est à noter que les résultats sur les critères secondaires composites « ETEV/décès lié à l'ETEV/HM » et « ETEV/Infarctus du myocarde (IDM)/AVC/décès CV/HM/HNMCP », reflétant le bénéfice clinique net, semblent favorables à l'apixaban.

Tableau 6. Résultats des critères secondaires de l'étude AMPLIFY

	n/N	n/N	RR [IC95%]	Différence du risque % [IC95%]
Critères reflétant le bénéfice net				
ETEV/décès lié à l'ETEV/HM	73/2610	118/2 635	0,6236 [0,4682 ; 0,8306]	-1,65 [-2,66 ; -0,64]
ETEV/Infarctus du myocarde (IDM)/AVC/décès CV/HM/HNMCP	183/2617	333/2641	0,5532 [0,4658 ; 0,6569]	-5,35 [-6,93 ; -3,77]
Autres critères				
ETEV ou décès d'origine CV	61/2609	77/2 635	0,7994 [0,5737 ; 1,1137]	-0,59 [-1,46 ; 0,27]
ETEV ou décès toutes causes	84/2 609	104/2 635	0,8151 [0,6146 ; 1,0812]	-0,73 [-1,74 ; 0,27]
TVP non fatale	22/2608	35/2633	0,6347 [0,3735 ; 1,0787]	-0,49 [-1,05 ; 0,08]
EP non fatale	27/2606	25/2632	1,0935 [0,6363 ; 1,8793]	0,10 [-0,43 ; 0,63]
Décès liés aux ETEV	12/2608	16/2630	0,7521 [0,3560 ; 1,5889]	-0,19 [-0,57 ; 0,19]
Décès CV	15/2608	23/2630	0,6539 [0,3419 ; 1,2508]	-0,31 [-0,76 ; 0,13]
Décès toutes causes	41/2608	52/2630	0,7934 [0,5287 ; 1,1906]	-0,42 [-1,13 ; 0,29]

ETEV : Evénement thromboembolique veineux, EP : Embolie pulmonaire, TVP : Thrombose veineuse profonde
HM= Hémorragies majeures, HNMCP= Hémorragies non majeures mais cliniquement pertinentes

Analyses en sous-groupes

Compte tenu de l'hétérogénéité de la population incluse (inclusion à la fois des TVP et des EP, différences dans la prise en charge initiale des événements index...) plusieurs analyses en sous-groupes ont été conduites et les tests d'interaction correspondants ont été effectués. Aucun de test n'a été significatif au seuil 0,05 (figure 1).

Néanmoins, ces résultats doivent être interprétés avec précaution du fait que ni un ajustement du risque alfa global ni un calcul du nombre de sujets n'ont été prévus. En effet, ces analyses peuvent manquer de puissance afin de conclure à une différence entre les sous-groupes.

La largeur excessive de certains intervalles de confiance dans le forest-plot (figure 1) en est une conséquence. Aussi, la démonstration de la non-infériorité de l'apixaban par rapport à l'énoxaparine/warfarine est moins robuste dans certains sous-groupes patients ≥ 65 ans, avec une insuffisance rénale modérée à sévère, TVP fémorale, EP à extension anatomique limitée à intermédiaire, sans utilisation de héparinoïdes...).

Il est à noter que l'incidence des événements du critère principal d'efficacité (ETEV ou décès lié aux ETEV) dans la population ITT a été évaluée selon l'événement index (TVP seule ou EP avec ou sans TVP). Bien que cette analyse ait les mêmes limitations mentionnées ci-dessus, l'effet du traitement au sein des deux sous-groupes apparaît assez proche, ce qui conforte le choix de les avoir combinées dans la même étude.

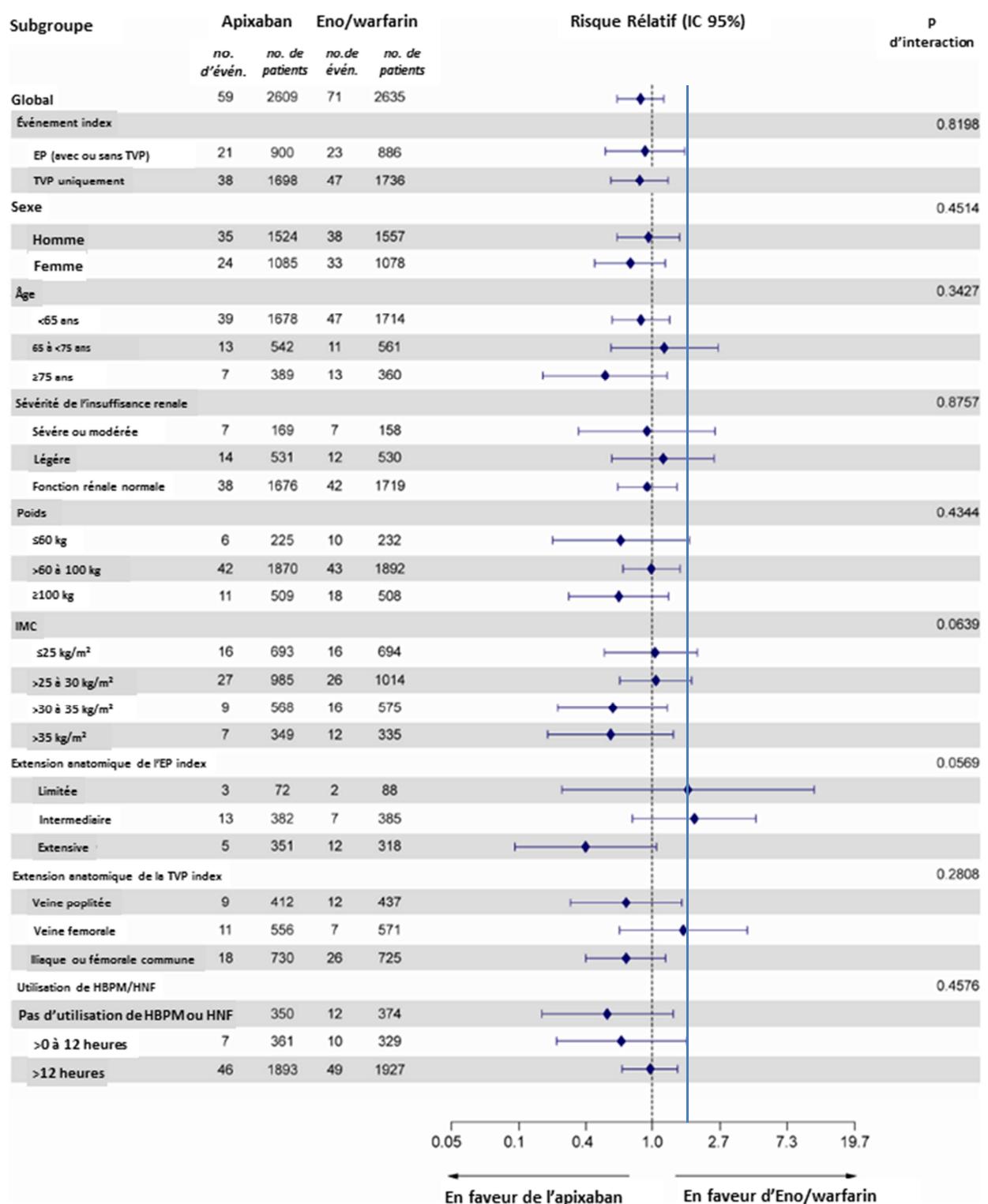


Figure 1. Forest-plot pour le critère de jugement principal de l'étude AMPLIFY. IMC= indice de masse corporelle. EP= Embolie pulmonaire, TVP= Thrombose veineuse profonde, HBPM= Héparine de bas poids moléculaire, HNF=Héparine non-fractionnée. La ligne verticale bleue représente la borne de non-infériorité (1,8).

Analyse en fonction du temps passé dans l'intervalle thérapeutique (TTR)

Étant donné l'étroite relation entre le niveau de TTR et le degré de contrôle de l'INR, l'effet d'ELIQUIS a été comparé à différents niveaux de TTR. L'analyse de la médiane du TTR chez les sujets randomisés dans le groupe Enoxaparine/warfarine excluant les 15 premiers jours de l'étude et les interruptions de traitement, a été réalisée. Pour ce faire, les sites investigateurs ont été classés en 4 quartiles en fonction de la médiane de leur TTR, calculés sur les INR des patients traités par warfarine sur le site : Q1 : < 51,5% ; Q2 : ≥ 51,5% et < 59,0% ; Q3 : ≥ 59,0% et < 68,0% ; Q4 ≥ 68,0%.

Des différences concernant l'effet du traitement en fonction des centres classés selon leurs performances en termes de temps passé dans le TTR n'ont pas été mises en évidence, le test d'interaction n'étant pas significatif. Comme les autres analyses en sous-groupes celle-ci peut manquer de puissance et une conclusion d'absence de différence entre les sous-groupes ne peut être tirée.

Toutefois, une comparaison avec un regroupement individuel en fonction du temps passé dans le TTR aurait été souhaitable afin de mieux apprécier la part de la variabilité interindividuelle du TTR dans l'effet du traitement.

7.1.2 Etude AMPLIFY-EXT

Tableau 7. Méthodologie de l'étude AMPLIFY-EXT

Référence	Etude AMPLIFY-EXT (CV185057) ²	
Schéma de l'étude	<p>Étude multicentrique, randomisée en double-aveugle contrôlée versus placebo en trois groupes parallèles.</p> <p>Patients avec un événement index TVP/EP symptomatique traités pendant 6–12 mois par un anticoagulant</p> <pre> graph LR A[Randomisation] --> B[placebo 2x/jour] A --> C[apixaban 2,5 mg 2x/jour] A --> D[apixaban 5 mg 2x/jour] B --> E[Fin du traitement] C --> E D --> E E --> F[Suivi de tolérance] E --> G[30 jours] </pre>	<p>Etude multicentrique, randomisée en double-aveugle contrôlée versus placebo en trois groupes parallèles.</p> <p>Patients avec un événement index TVP/EP symptomatique traités pendant 6–12 mois par un anticoagulant</p> <pre> graph LR A[Randomisation] --> B[placebo 2x/jour] A --> C[apixaban 2,5 mg 2x/jour] A --> D[apixaban 5 mg 2x/jour] B --> E[Fin du traitement] C --> E D --> E E --> F[Suivi de tolérance] E --> G[30 jours] </pre>
Date et durée de l'étude	Étude réalisée entre le 16 mai 2008 (1ère visite du 1er patient) et le 24 août 2012 (dernière visite du dernier patient).	
Objectif de l'étude	Déterminer si au moins une des 2 doses de l'apixaban était supérieure au placebo sur le critère combiné ETEV symptomatique récidivant (TVP non fatale ou EP non fatale) ou décès toutes causes après 12 mois de traitement chez les patients ayant présenté un événement index objectivement documenté de TVP proximale symptomatique ou d'EP symptomatique et ayant été traités pendant 6 à 12 mois par un traitement anticoagulant pour cet événement et n'ayant pas présenté de récurrence documentée d'ETEV symptomatique depuis l'événement index.	
METHODE		
Parmi les critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Homme ou femme âgés de 18 ans ou plus ; Présentant un événement index provoqué ou non provoqué mais avec un facteur de risque de récidive ; Présentant un événement index objectivement documenté de type : <ul style="list-style-type: none"> TVP proximale aiguë symptomatique avec preuve de thrombose proximale impliquant au moins la veine poplitée ou une veine plus proximale confirmée par imagerie, échographie de compression ou phlébographie. 	

² Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013 ;368:699-708

	Ou	<ul style="list-style-type: none"> • EP aiguë symptomatique dont le diagnostic repose sur angioscanner ou angiographie pulmonaire ou scintigraphie pulmonaire ; • Ayant terminé un traitement anticoagulant standard d'une durée de 6 à 12 mois ou ayant terminé le traitement de leur événement index au cours de l'étude AMPLIFY ; • N'ayant pas présenté de récurrence symptomatique documentée d'ETEV depuis l'événement index ; <p>Les patients ont été randomisés au cours des 7 jours suivant la dernière dose de leur traitement initial de 6 à 12 mois. Si un AVK avait été utilisé, un INR ≤ 2 devait être documenté avant la randomisation. Si le patient avait été traité au cours de l'étude AMPLIFY, un INR à l'aveugle ≤ 2 devait avoir été documenté avant la randomisation.</p> <p>L'événement index a été adjudiqué par un comité central d'adjudication indépendant.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Événement index provoqué en l'absence de facteur de risque persistant de récidive ; • Plus de 12 mois d'anticoagulation prévue pour la plus récente TVP ou EP (événement index) • Patients présentant des pathologies indiquant un traitement par AVK à long terme telles que: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Valve mécanique ; ◦ Fibrillation atriale ou flutter auriculaire avec risque modéré ou élevé de thromboembolisme systémique ; ◦ Épisodes multiples de TVP ou EP en l'absence de facteur de risque de récidive ; • Cancer traité pendant une période indéterminée par anticoagulants ; • Pathologie, autre que la MTEV, nécessitant un traitement AVK à long terme ; • Hypertension artérielle persistante non contrôlée ; • Endocardite infectieuse ; • Traitement requis par aspirine > 165 mg/j à la randomisation ou double antiagrégation plaquettaire (telle que aspirine + clopidogrel ou ticlopidine), ou avec un inhibiteur direct du facteur Xa ou tout inhibiteur direct de la thrombine ou tout antithrombotique expérimental ;
Cadre et lieu de l'étude	L'étude a été réalisée dans 328 centres dans 28 pays sur les 5 continents dont 18 centres français ayant inclus : 165 patients (6,6%).	
Traitements étudiés	<ul style="list-style-type: none"> • Groupe 1 N = 840 <ul style="list-style-type: none"> ◦ apixaban 2,5 mg per os 2x/jour ; ◦ placebo (apixaban) 5 mg per os 2x/jour. • Groupe 2 N = 813 <ul style="list-style-type: none"> ◦ apixaban 5 mg per os 2x/jour ; ◦ placebo (apixaban) 2,5 mg per os 2x/jour. • Groupe 3 N = 829 <ul style="list-style-type: none"> ◦ placebo (apixaban) 2,5 mg per os 2x/jour ; ◦ placebo (apixaban) 5 mg per os 2x/jour. <p>Dans l'AMM, la dose recommandée d'ELIQUIS pour la prévention de la récidive de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour.</p>	
Critère de jugement principal	Critère composite : ETEV symptomatique récidivant (TVP non fatale ou EP non fatale) ou décès toutes causes.	<ul style="list-style-type: none"> • Critère composite ETEV symptomatique récidivant ou décès lié aux ETEV ; • Critère composite ETEV symptomatique récidivant ou décès d'origine CV ; • Critère composite associant les HM et les HNMCP au cours de la période de traitement • TVP symptomatique non fatale ; • EP symptomatique non fatale ; • Décès lié aux ETEV ; • Décès d'origine cardiovasculaires ; • Décès toutes causes.
Parmi les critères de jugement secondaires	Les événements suivants : TVP symptomatique non fatale, EP symptomatique non fatale, décès lié aux ETEV, décès CV, décès toutes causes, IDM et AVC étaient recueillis au cours de la période de suivi de l'étude (de la date de la dernière dose de traitement jusqu'à 30 jours après cette date). La taille de l'échantillon a été calculée en utilisant une estimation de la probabilité des ETEV ou décès lié aux ETEV de 2% pour les patients recevant un traitement actif (apixaban) et de 6% pour les patients recevant le placebo à 12 mois sur la base de l'étude d'extension de Van Gogh et al. Cette étude avait comme critère primaire les ETEV ou décès lié aux ETEV et comme hypothèse une distribution également répartie entre les groupes placebo et traitement actif. Le taux d'ETEV a été estimé à 0,82%. Le risque relatif a été donc de 2,82%/6,82% soit 0,4135.	
Taille de l'échantillon	Pour une étude comportant 2 groupes de traitement, 1 620 patients (810/groupe) devaient être inclus pour atteindre une puissance de 90% pour rejeter l'hypothèse nulle avec un risque relatif de 1 lorsque le risque relatif réel est de 0,4135 et le risque alfa bilatéral de 0,05. Cette étude comportant 3 groupes, un total de 2430 patients était requis pour la randomisation.	

	Au total, 33% des patients inclus dans l'étude AMPLIFY-EXT provenaient de l'étude AMPLIFY. Une provision afin d'augmenter la taille de l'échantillon jusqu'à 4 400 sujets était incluse dans le protocole. Celle-ci était décidée par le Comité Directeur après évaluation à l'aveugle du critère primaire d'efficacité lorsque 80% des patients avaient été randomisés. La taille de l'échantillon n'a pas été augmentée suite à cette analyse.
Méthode de randomisation	Les patients ont été randomisés dans un ratio 1 :1 :1 par le biais d'un serveur vocal interactif centralisé. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'événement index (TP ou EP) et du traitement préalable (énoxaparine/warfarine, apixaban dans l'étude AMPLIFY ou thérapie standard).
Méthode d'analyse des résultats	Les hypothèses étaient testées en utilisant un test de <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> (CMH) stratifié par type d'événement index (TVP ou EP avec ou sans TVP). Les données de délai jusqu'à événement étaient présentées sous format graphique selon la méthode de Kaplan-Meier. L'ensemble des analyses d'efficacité a été réalisé sur les critères d'efficacité adjudiqués en aveugle et classés par un Comité d'Adjudication Central Indépendant dans la population ITT. La supériorité versus placebo était démontrée pour un des bras apixaban si le p ajusté selon Hochberg était $\leq 0,05$ et que le RR < 1 .
Populations d'analyse	Deux populations ont été définies pour l'analyse : <ul style="list-style-type: none"> - Population ITT : ensemble des patients randomisés catégorisés selon le groupe de traitement ; - Population de tolérance : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.

Résultats

Déroulement effectif de l'étude

Au total, 2 482 patients ont été randomisés (population ITT) :

- 840 dans le groupe apixaban 2,5 mg ;
- 813 dans le groupe apixaban 5 mg ;
- 829 dans le groupe placebo.

La proportion de patients ayant terminé les 12 mois de traitement à l'étude a été plus importante dans les groupes apixaban 2,5 mg et 5 mg (86,4% et 84,1%) que dans le groupe placebo (77,3%). La principale raison d'arrêt prématuré de l'essai dans les 3 groupes de traitement était les événements indésirables : la proportion d'arrêts dus à des EI était comparable dans les 2 groupes apixaban (7,7% et 7,1%) et plus élevée dans le groupe placebo (15,2%) sachant que les ETEV étaient considérés comme des EI. Néanmoins, la proportion d'arrêts dus à d'autres EI était semblable entre les trois groupes (1,4% ; 1,7% et 1,8%).

Tableau 8. Effectifs et sorties d'essai dans l'étude AMPLIFY-EXT

	<i>Apixaban 2,5 mg</i>	<i>Apixaban 5 mg</i>	<i>Placebo</i>	<i>Total</i>
Population ITT, n	840	813	829	2 482
Population traitée, n (%)	840 (100,0)	811 (99,8)	826 (99,6)	2 477 (99,8)
Patients étant arrivés au terme de l'étude, n(%)	726 (86,4)	684 (84,1)	641 (77,3)	2 051 (82,6)
Patients ayant arrêté le traitement, n (%)	114 (13,6)	129 (15,9)	188 (22,7)	431 (17,4)
Causes de sorties d'essai prématurées, n (%)				
Décès	1 (0,1)	3 (0,4)	9 (1,1)	13 (0,5)
Événements indésirables	65 (7,7)	58 (7,1)	126 (15,2)	249 (10,0)
TVP	5 (0,6)	8 (1,0)	57 (6,9)	70 (2,8)
EP	4 (0,5)	2 (0,2)	18 (2,2)	24 (1,0)
Hémorragie	8 (1,0)	8 (1,0)	3 (0,4)	19 (0,8)
Infarctus du myocarde	2 (0,2)	3 (0,4)	2 (0,2)	7 (0,3)
AVC	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,4)	6 (0,2)
Thrombocytopénie	1 (0,1)	0	1 (0,1)	2 (<0,1)
ETEV	0	1 (0,1)	6 (0,7)	7 (0,3)
Événement thromboembolique artériel	0	0	0	0
Autres	44 (5,2)	34 (4,2)	36 (4,3)	114 (4,6)
Retrait de consentement	7 (0,8)	12 (1,5)	6 (0,7)	25 (1,0)
Perdus de vue	2 (0,2)	4 (0,5)	8 (1,0)	14 (0,6)
Mauvaise observance	5 (0,6)	12 (1,5)	3 (0,4)	20 (0,8)
Grossesse	2 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)	4 (0,2)
Patients ne remplissant plus les critères d'inclusion / exclusion	4 (0,5)	6 (0,7)	4 (0,5)	14 (0,6)
Raison administrative	0	0	0	0
Autres	28 (3,3)	33 (4,1)	31 (3,7)	92 (3,7)

Caractéristiques des patients inclus

L'âge médian des patients était de 58 ans, 67,0% des patients avaient moins de 65 ans, 19,7% entre 65 et 75 ans 13,3% plus de 75 ans. La majorité des patients était de sexe masculin (57,4%).

Parmi les patients randomisés, environ 70,1% avaient une fonction rénale normale (ClCr > 80 ml/min), 21,6% avaient une insuffisance rénale légère (ClCr entre 51 et 80 ml/min), 5,3% une insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 et 50 ml/min) et 0,2% une insuffisance rénale sévère (ClCr ≤ 30 ml/min).

Deux cent quatre (8,2%) patients randomisés ont eu un ETEV associé à un facteur de risque acquis de MTEV transitoire ou permanent (ETEV provoqué) et 2 275 (91,7%) un ETEV sans facteur de risque de récidive apparent (ETEV non provoqué).

Au total, 67,3% des patients randomisés n'avaient pas de facteur de risque connu de récidive, 9,2% avaient un antécédent de cancer, 1,7% un cancer actif, 2,8% étaient atteints d'une immobilité permanente ou persistante, 3,8% avait un génotype prothrombotique et 10,1% un facteur autre de risque de récurrence non précisé dans le CSR.

Ces caractéristiques étaient équilibrées entre les trois groupes.

Observance des patients

L'observance de patients a été supérieure à 80% chez 91,3% des patients du groupe apixaban 2,5 mg, 91,4% dans le groupe apixaban 5 mg et 89,3% des patients du groupe placebo.

Traitements précédents et concomitants

Le pourcentage de patients ayant reçu des traitements avant l'inclusion et le type de traitements ont été comparables dans les 3 bras de l'étude. Les AVK ont été utilisés dans 63,7% des patients de l'étude mais pour 33% des patients le traitement précédent n'a pas été fourni.

Au total, 84,2% des patients du groupe apixaban 2,5 mg, 84,0% des patients du groupe apixaban 5 mg et 85,5% des patients du groupe placebo recevaient un traitement concomitant au cours de l'étude, le plus fréquemment, le paracétamol et l'aspirine.

Ecarts au protocole

Des déviations importantes au protocole ont été observées chez 27,6% des patients randomisés. Dans la plupart des cas (24,9% du total des patients), il s'est agi de la prise de médicaments interdits par le protocole dont la majorité était des anticoagulants différents de ceux de l'étude.

.Après une revue clinique des déviations significatives, il a été décidé qu'un maximum de 5,9% (97/1653) des patients dans le groupe ELIQUIS et 6,3% (52/829) des patients dans le groupe Enoxaparine/warfarine avaient des déviations importantes pour les traitements concomitants interdits.

Résultats du critère de jugement principal

L'étude a montré que l'apixaban aux deux doses évaluées a réduit davantage que le placebo l'incidence des récidives d'ETEV (TVP non fatale ou EP non fatale) ou de décès toutes causes à 12 mois dans la population ITT : RAR= 7,79% IC95% [5,26 ; 10,32],(p<0,0001) pour l'apixaban 2,5 mg et 7,40% IC95% [4,82 ; 9,97] pour apixaban 5 mg. Aussi, la dose de 5 mg n'apporterait pas de bénéfice supplémentaire en termes de prévention des récidives en forme d'ETEV par rapport à la dose de 2,5 mg. Ces résultats sont présentés dans le tableau 9, ci-dessous.

Les courbes de Kaplan-Meier pour la survenue d'ETEV ou décès toute cause (figure 2) suggèrent le maintien de l'effet du traitement pendant la période d'observation et confortent les résultats obtenus dans le critère de jugement principal.

Tableau 9. Résultats du critère de jugement principal de l'étude AMPLIFY-EXT

	<i>apixaban 2,5 mg</i> (N=840)	<i>apixaban 5 mg</i> (N=813)	<i>placebo</i> (N=829)
Analyse primaire (événements adjudiqués avec imputation pour les données manquantes*)			
Nombre total d'événements (adjudiqués + imputés)	32	34	96
Nombre d'événements adjudiqués	19	14	77
Dont : TVP non fatale	6	7	53
EP non fatale	7	4	13
Mortalité toute cause	6	3	11
Décès d'origine CV	0	0	3
Décès lié à un ETEV	1	3	7
Nombre d'événements imputés	13	20	19
Taux% (IC95%)	3,81 [2,52 ; 5,10]	4,18 [2,81 ; 5,56]	11,58 [9,40 ; 13,76]
RR (IC95%)	0,3283 [0,2225 ; 0,4844]	0,3615 [0,2475 ; 0,5281]	
p pour la supériorité	<0,0001	<0,0001	
p pour la supériorité ajustée selon Hochberg	<0,0001	<0,0001	
Différence de risque versus placebo% (IC95%)	-7,79 [-10,32 ; -5,26] <0,0001	-7,40 [-9,97 ; -4,82] <0,0001	
p pour la supériorité			
Analyse de sensibilité (événements adjudiqués sans imputation)			
Nombre d'événements adjudiqués	19	14	77
Taux%(IC95%)	2,26 [1,26 ; 3,27]	1,72 [0,83 ; 2,62]	9,29 [7,31 ; 11,26]
RR (IC95%)	0,2422 [0,1476 ; 0,3975]	0,1861 [0,1062 ; 0,3261]	
p pour la supériorité	<0,0001	<0,0001	
p pour la supériorité ajustée selon Hochberg	<0,0001	<0,0001	
Différence de risque versus placebo%(IC95%)	-7,07 [-9,28 ; -4,86]	-7,51 [-9,68 ; -5,35]	

* Les patients présentant des données manquantes ont été considérés comme ayant un événement à la demande de la FDA. L'analyse de sensibilité, moins conservateur, a été celui retenu dans le RCP.

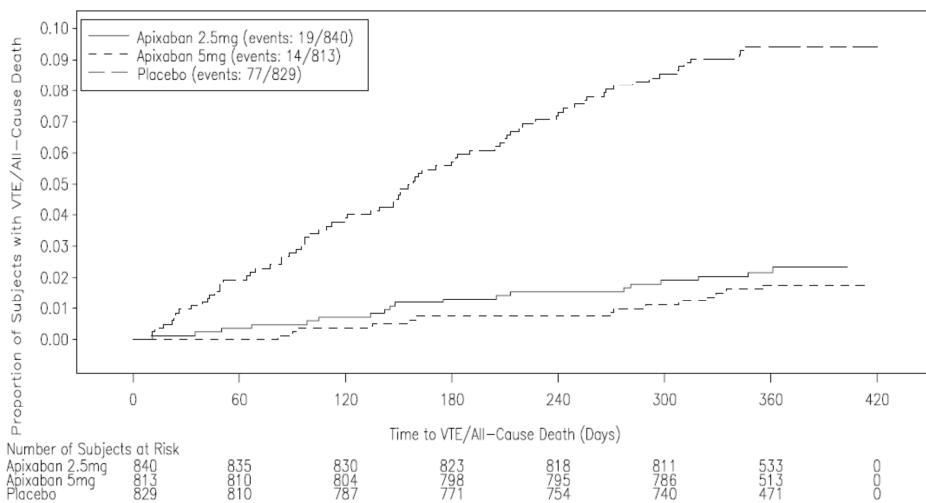


Figure 2. Courbes de Kaplan Meier pour la survenue d'ETEV ou décès toute cause – Etude AMPLIFY-EXT

Résultats des critères de jugement secondaires

Les résultats des critères de jugement secondaires confortent les résultats du critère de jugement principal : l'inclusion uniquement des décès liés à un ETEV ou bien d'origine CV dans le critère composite produit des résultats concordants.

A noter que le critère secondaire composite d'ETEV récidivant, décès lié à un ETEV, décès d'origine CV ou hémorragie majeure, représentant le bénéfice net, semble favorable à l'apixaban quel que soit le dosage.

Tableau 10. Résultats des critères secondaires d'efficacité de l'étude AMPLIFY-EXT

Critère	Apixaban 2,5 mg (N=840)	Apixaban 5 mg (N=813)	Placebo (N=829)	Risque Relatif (IC 95%)		
				Apixaban 2,5 mg vs Placebo	Apixaban 5 mg vs Placebo	Apixaban 2,5 mg vs 5 mg
ETEV récidivant, décès lié à un ETEV, décès d'origine CV ou hémorragie majeure*	20 (2,4)	20 (2,5)	86 (10,4)	0,23 (0,14 ; 0,37)	0,24 (0,15 ; 0,38)	0,97 (0,52 ; 1,79)
ETEV récidivant ou décès lié à un ETEV	27 (13)	34 (20)	92 (19)	0,19 (0,11 ; 0,33)	0,20 (0,11 ; 0,34)	0,97 (0,46 ; 2,02)
ETEV récidivant, décès lié à un ETEV ou décès d'origine CV	18 (2,1)	19 (2,3)	83 (10,0)	0,21 (0,13 ; 0,35)	0,23 (0,14 ; 0,38)	0,92 (0,48 ; 1,74)
Décès d'origine CV non lié à un ETEV	4 (0,5)	5 (0,6)	11 (1,3)	0,36 (0,11 ; 1,12)	0,47 (0,16 ; 1,33)	0,77 (0,21 ; 2,88)

*Ce critère représente le bénéfice clinique net

Cependant, le dosage à 5 mg d'apixaban ne semble pas apporter de bénéfices supplémentaires par rapport au dosage à 2,5 mg.

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution du fait de l'absence d'ajustement du risque global de première espèce.

Analyse d'efficacité dans les sous-groupes

L'incidence des événements du critère principal d'efficacité (ETEV récidivant (TVP non fatale ou EP non fatale) ou décès toutes causes) dans la population ITT a été évaluée selon l'événement index (TVP seule ou EP avec ou sans TVP).

L'effet des 2 dosages de l'apixaban versus placebo sur la réduction des événements du critère principal d'efficacité observé dans la population globale de l'étude semble être homogène quel que soit l'événement index, le test d'interaction étant non significatif ($p=0,76$). Toutefois ces analyses peuvent manquer de puissance et doivent être interprétés avec précaution.

07.2 Comparaisons indirectes

Les anticoagulants oraux d'action directe (AOD) ont été évalués en comparaison au traitement standard (HBPM/AVK ou AVK seul).. En revanche, aucune étude clinique n'a comparé entre eux les AOD dans ces indications. Les laboratoires BMS et Pfizer ont réalisé une comparaison indirecte (non publiée) des AOD à la phase aiguë d'un ETEV (TVP et/ou EP) et pour une durée de traitement allant jusqu'à 6 mois.

Méthodologie

Une revue systématique des essais randomisés évaluant un des trois AOD suivants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) a été réalisée en interrogeant plusieurs bases de données (Cochrane library, Medline, Embase) avec pour date limite mars 2014. La comparaison a été faite par métanalyse bayésienne en réseau avec un modèle à effet fixe à partir des études randomisées de phase III ayant comme groupe contrôle énoxaparine/warfarine pour établir la connexion de l'étude dans le réseau. Cinq études ont été retenues :

- RE-COVER³ et RE-COVER II⁴ (dabigatran 150 mg x2/j) : deux études de non-infériorité, double-aveugle, d'une durée de 6 mois ;
- EINSTEIN PE⁵ dans le traitement de l'embolie pulmonaire et EINSTEIN DVT⁶ dans celui de la TVP (rivaroxaban, 15 mg x2/j puis 20 mg x1/j) : deux études de non-infériorité, ouvertes, d'une durée de 3, 6 ou 12 mois. Les résultats d'EINSTEIN PE et EINSTEIN DVT ont fait l'objet d'une analyse groupée.
- AMPLIFY (apixaban 5 mg x2/j) : étude de non-infériorité, double aveugle, d'une durée de 6 mois.

Les 18 829 patients inclus dans ces études ont été globalement comparables en termes de caractéristiques démographiques et de facteurs de risque.

A noter que la proportion de patients ayant un ETEV idiopathique a été plus élevé dans l'étude AMPLIFY (89,8%) que dans les études EINSTEIN DVT (61,9%) et EINSTEIN PE (64,5%). Or les patients ayant un ETEV idiopathique ont un risque de récidive plus élevé.

³ Schulman S et al., Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361: 2342-52.

⁴ Schulman S et al., Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation 2014;129:764-72.

⁵ 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.

⁶ 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.

Tableau 11. Principales caractéristiques des patients des études RE-COVER, RE-COVER II, EINSTEIN PE, EINSTEIN DVT et AMPLIFY (bras AOD).

Caractéristiques des patients	RE-COVER (N= 1 273)	RECOVER II (N= 1 280)	EINSTEIN PE (N= 2 419)	EINSTEIN DVT (N= 1 731)	EINSTEIN PE&DVT pooled analysis (N= 4 151)	AMPLIFY (apixaban) (N= 2 609)
Age moyen (écart type)	55,0 ± 15,8	54,7 ± 16,2	57,9 ± 7,3	55,8 ± 16,4	57,0 ± 17,0	57,2 ± 16,0
Femme (%)	42,0	39	45,9	44,2	44,5	41,7
Cancer (%)	5	3,9	4,7	6,8	5,6	2,5
Antécédent d'ETEV (%)	25,7	19,3	18,8	19,4	19,1	17,2
Événement(s) index* :						
EP (%)	21,2	23,3	NR	0,69	NR	25,2
TVP (%)	69,1	68,5	NR	98,7	NR	65,0
EP+TVP (%)	9,5	8,1	25	NR	NR	9,4

*Un certain nombre d'événements n'ayant pas été classifiés, le total n'est pas de 100%. ETEV : événement thromboembolique veineux

Résultats

Tableau 12. Résultats de la méta-analyse en réseau (modèle à effet fixe)

Critères de jugement	Risque relatif RR (IC95%)		
	Apixaban vs Dabigatran	Apixaban vs Rivaroxaban	Rivaroxaban vs Dabigatran
Récidive d'ETEV et décès lié à un ETEV	0,77 [0,47 ; 1,27]	0,93 [0,60 ; 1,46]	0,82 [0,52 ; 1,31]
Hémorragies majeures ou cliniquement pertinentes	0,69 [0,51 ; 0,94]*	0,47 [0,36 ; 0,61]*	1,48 [1,15 ; 1,89]*
Hémorragies majeures	0,40 [0,19 ; 0,81]*	0,55 [0,27 ; 1,09]	0,73 [0,40 ; 1,31]
Hémorragies non majeures cliniquement pertinentes	0,80 [0,57 ; 1,12]	0,47 [0,36 ; 0,62]*	1,70 [1,28 ; 2,25]*
Mortalité toutes causes	0,79 [0,44 ; 1,40]	0,82 [0,50 ; 1,34]	0,97 [0,58 ; 1,60]

*différence statistiquement significative (p<0,05)

Aucune différence entre les trois AOD n'a été mise en évidence sur les critères suivants : récidives d'ETEV et de décès lié à un ETEV et mortalité toute cause. Aucune différence entre l'apixaban et le rivaroxaban n'a été mise en évidence également pour la survenue des hémorragies majeures.

Le risque hémorragique sous apixaban est plus faible que celui du rivaroxaban pour la survenue des hémorragies non majeures mais cliniquement pertinentes (RR=0,47 ; IC95% [0,36 ; 0,62] ; p<0,05). Cependant ce résultat doit être interprété avec prudence car contrairement aux études RECOVER, RECOVER II et AMPLIFY, les études EINSTEIN PE et EINSTEIN DVT ont été des études ouvertes, ce qui peut biaiser les estimations.

Conclusion

Aucune différence entre les trois AOD n'a été mise en évidence dans le traitement des TVP/EP après 6 mois de traitement en termes d'efficacité, de survenue des hémorragies majeures et de mortalité toutes causes.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude AMPLIFY

Risque hémorragique

La non-infériorité pour le critère principal d'efficacité ayant été démontrée dans les populations PP et ITT, la supériorité de l'apixaban versus énoxaparine/warfarine sur l'incidence des hémorragies majeures a été testée comme il était prévu dans la méthode hiérarchique séquentielle. Sur ce critère, l'apixaban permettait une réduction statistiquement significative versus énoxaparine/warfarine dans la population de l'analyse principale (RR = 0,31 ; IC95% [0,17 ; 0,55] ; p < 0,0001), correspondant à une différence absolue de risque de -1,13% IC95% [-1,70 ; -0,56] (tableau 13 ci-dessous).

Tableau 13. Résultats des critères du risque hémorragique dans l'étude AMPLIFY

	Apixaban N=2676	Enoxaparine/Warfarine N=2689
Hémorragies majeures		
RR (IC95%)	0,31 [0,17 ; 0,55]	
Différence des risques% (IC95%)	-1,13 [-1,70 ; -0,56]	
Hémorragies majeures ou NMCP		
RR (IC95%)	0,44 [0,36 ; 0,55]	
Différence des risques% (IC95%)	-4,99 [-6,32 ;-3,66]	
Hémorragies NMCP		
RR (IC95%)	0,48 [0,38 ; 0,60]	
Différence des risques% (IC95%)	-3,82 [-5,06; -2,59]	
Hémorragies mineures		
RR (IC95%)	0,62 [0,54 ; 0,70]	
Différence des risques% (IC95%)	-6,51 [-8,35 ; -4,68]	
Hémorragies, tout type		
RR (IC95%)	0,59 [0,53 ; 0,66]	
Différence des risques% (IC95%)	-9,50 [-11,57 ; -7,44]	

NMCP= Non majeure cliniquement pertinentes

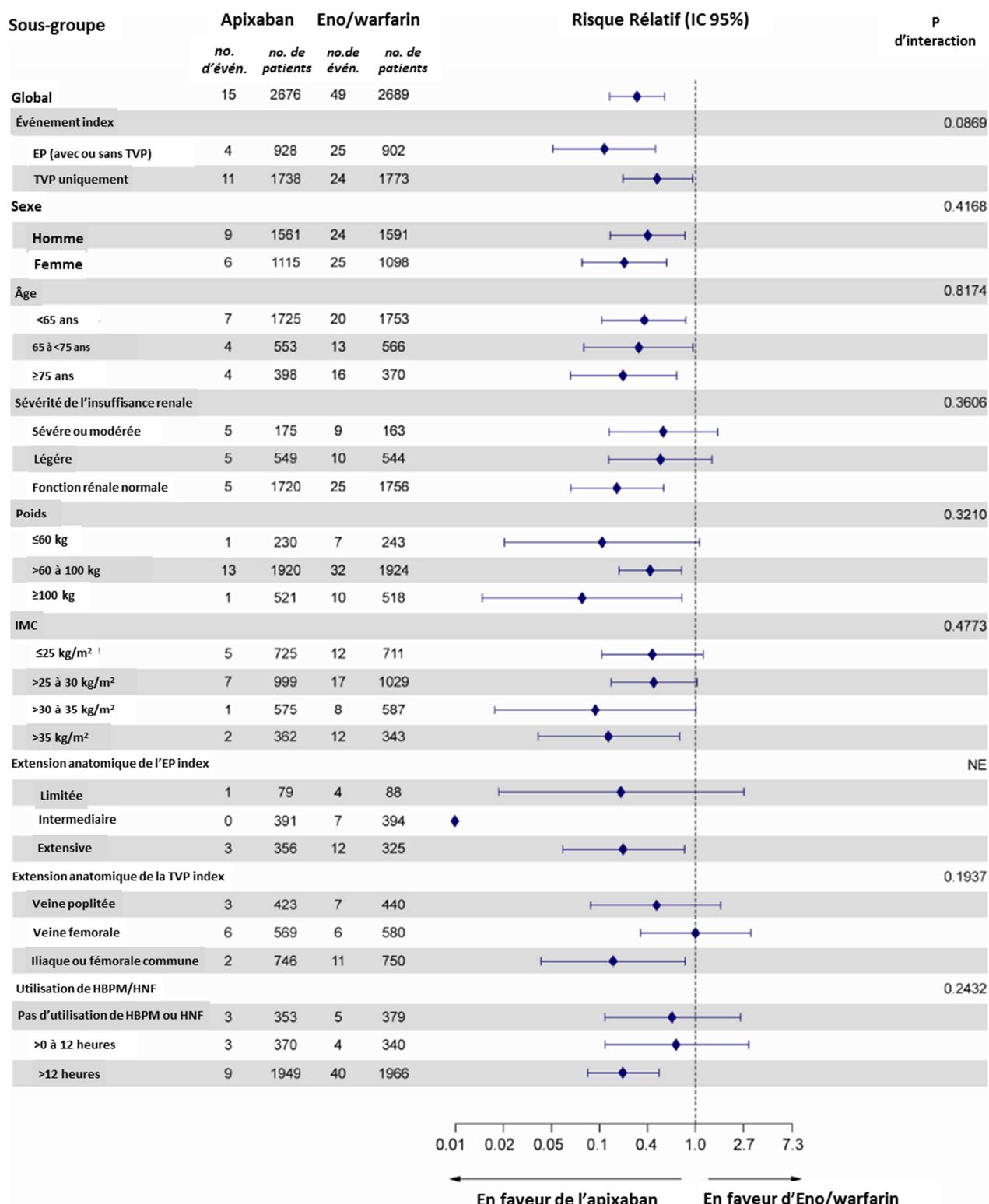
Analyse en sous-groupes du risque d'hémorragies majeures

Aucune interaction n'a été mise en évidence dans les sous-groupes évalués (figure 3). Ces analyses doivent interprétés avec précaution car elles peuvent manquer de puissance.

Il convient de mentionner qu'une augmentation du risque hémorragique au sein des populations à risque ne peut pas être exclue du fait de sa faible représentativité dans l'étude et du faible nombre d'événements, à savoir : insuffisance rénale, faible poids, patients âgés.

Par ailleurs, l'incidence d'hémorragies semble dépendante de l'administration d'héparines avant les traitements d'étude, l'évidence d'un risque hémorragique inférieur avec ELIQUIS apparaissant robuste uniquement chez les patients ayant reçu plus de 12 heures de traitement avec HNF ou HBPM dans ce contexte.

Figure 3. Forest plot pour les hémorragies majeures adjudiquées dans l'étude AMPLIFY. IMC= indice de masse corporelle. EP= Embolie pulmonaire, TVP= Thrombose veineuse profonde, HBPM= Héparine de bas poids moléculaire, HNF=Héparine non-fractionnée



Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Les taux d'arrêts du traitement liés aux EI ont été semblables dans les deux groupes (6,1% dans le groupe apixaban et 7,4% dans le groupe énoxaparine/warfarine).

Résumé des événements indésirables

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI lié au traitement était de 19,4% dans le groupe apixaban versus 30,3% dans le groupe énoxaparine/warfarine.

Tableau 14. Résumé des événements indésirables dans l'étude AMPLIFY

	<i>apixaban n=2 676</i>	<i>warfarine n=2 689</i>
Patients avec EI, n (%)	1 795 (67,1)	1 923 (71,5)
Patients avec un EIG, n (%)	417 (15,6)	410 (15,2)
Événements hémorragiques, n (%)	415 (15,5)	695 (25,8)
EI lié au traitement, n (%)	520 (19,4)	815 (30,3)
EI responsable d'un arrêt prématûr du traitement, n (%)	162 (6,1)	199 (7,4)
EIG ayant entraîné le décès, n (%)	37 (1,4)	44 (1,6)

Evénements indésirables graves

Au cours de la période de traitement, le pourcentage de patients qui avait rapporté un EIG imputable au traitement à l'étude a été de 1,8% pour le groupe apixaban et 3,3% dans le groupe Enoxaparine/warfarine. Les types d'EIG rapportés ont été semblables entre les groupes à l'exception d'une incidence plus élevée dans le groupe énoxaparine/warfarine de troubles cutanées et de troubles rénaux et urinaires (0,2% et 0,6%) par rapport au groupe apixaban (0,1% et 0,1%) et une incidence inférieure de troubles cardiaques dans le groupe énoxaparine/warfarine (0,04%) par rapport au groupe apixaban (0,1%).

Les EIG ayant entraîné le décès chez $\geq 0,1\%$ des patients du groupe apixaban étaient : infarctus du myocarde (0,1%), défaillance multiviscérale (0,1%) et embolie pulmonaire (0,1%). Dans le groupe énoxaparine/warfarine, les EIG ayant entraîné le décès chez $\geq 0,1\%$ des patients étaient : sepsis (0,1%), embolie pulmonaire (0,1%) et hémorragie gastro-intestinale (0,1%).

7.3.1.2 Etude AMPLIFY-EXT

Risque hémorragique

L'incidence d'hémorragies majeures ou non majeures cliniquement pertinentes (NMCP) était similaire à celle observée dans le groupe placebo pour les deux doses d'apixaban évaluées (tableau ci-dessous). Toutefois, l'incidence d'hémorragies de tout type semble plus élevée avec la dose de 5 mg d'apixaban par rapport au placebo.

Il n'est pas possible cependant de conclure à une absence de risque hémorragique supplémentaire avec l'apixaban car il s'est agi d'un critère secondaire. De surcroit, les courbes de Kaplan-Meier pour la survenue des événements hémorragiques (ci-dessous) montrent que les risques ne sont pas proportionnels.

Le forest-plot du risque d'hémorragies majeures ou NMCP (ci-après) signale qu'une augmentation excessive du risque hémorragique chez les patients à haut risque hémorragique (<60 kg, insuffisance rénale légère à modérée, ≥ 75 ans) ne peut pas être exclue du fait à la fois de leur faible représentativité dans l'étude et du faible nombre d'événements

Tableau 15. Incidence des hémorragies au cours de l'étude AMPLIFY-EXT

	<i>Apixaban 2,5 mg N=840</i>	<i>Apixaban 5 mg N=811</i>	<i>Placebo N=826</i>
Hémorragies majeures ou NMCP*, n	27	35	22
RR [IC 95%]	1,2027 [0,6897 ; 2,0975]	1,6160 [0,9554 ; 2,7336]	
Différence de risque% [IC 95%]	0,48 [-1,13 ; 2,10]	1,58 [-0,18 ; 3,35]	
Hémorragies majeures, n (%)	2	1	4
RR [IC 95%]	0,4850 [0,0891 ; 2,6391]	0,2457 [0,0269 ; 2,2437]	
Différence de risque% [IC 95%]	-0,22 [-0,77 ; 0,33]	-0,37 [-0,90 ; 0,16]	
Hémorragies NMCP, n	25	34	19
RR [IC 95%]	1,2928 [0,7158 ; 2,3348]	1,8235 [1,0470 ; 3,1760]	
Différence de risque% [IC 95%]	0,65 [-0,89 ; 2,18]	1,87 [0,16 ; 3,59]	
Hémorragies mineures, (%)	75	98	58
RR [IC 95%]	1,2579 [0,9064 ; 1,7457]	1,6971 [1,2468 ; 2,3102]	
Différence de risque% [IC 95%]	1,90 [-0,63 ; 4,43]	4,45 [1,73 ; 7,17]	
Toutes hémorragies,%	94	121	74
Taux% [IC95%]	11,19 [9,06 ; 13,32]	14,92 [12,47 ; 17,37]	8,96 [7,01 ; 10,91]
RR [IC 95%]	1,2374 [0,9276 ; 1,6507]	1,6468 [1,2552 ; 2,1606]	
Différence de risque% [IC 95%]	2,09 [-0,74 ; 4,92]	5,38 [2,34 ; 8,42]	

*NMCP : Non majeure cliniquement pertinente

Figure 4. Courbes de Kaplan-Meier pour le risque d'hémorragies majeures (HM) ou non majeures cliniquement pertinentes (HMNCP) dans l'étude AMPLIFY-EXT.

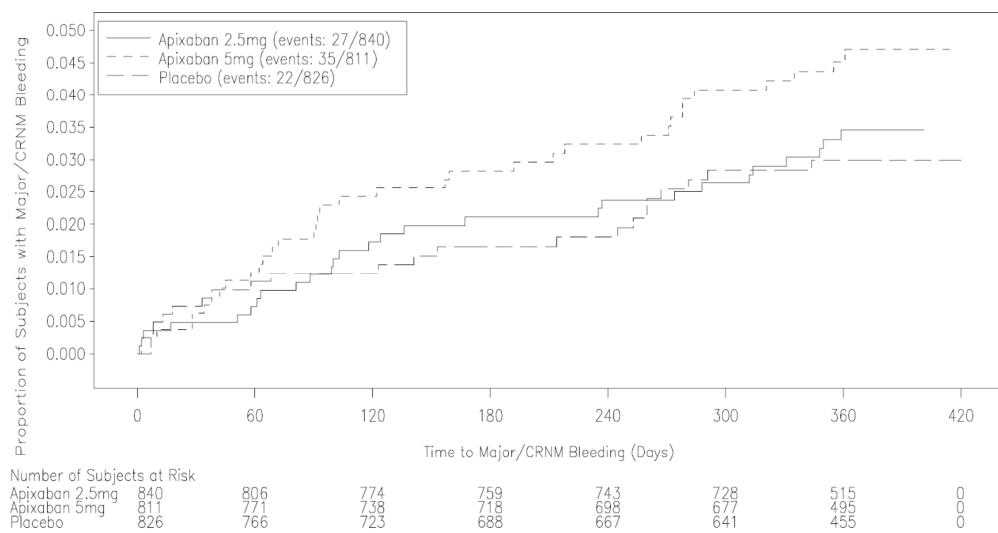
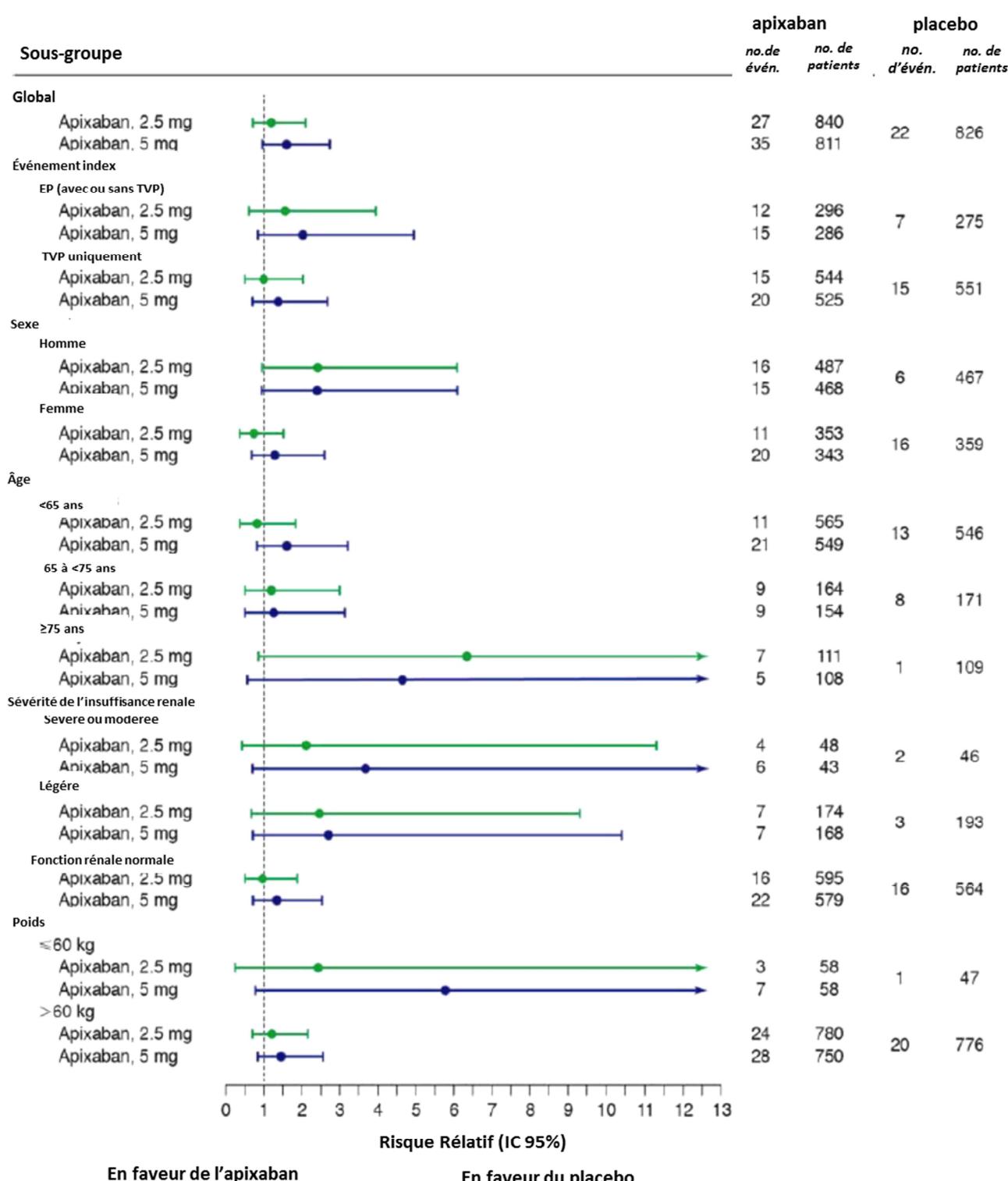


Figure 5. Forest-plot du risque d'hémorragies majeures (HM) pour l'étude AMPLIFY-EXT. EP= Embolie pulmonaire, TVP= Thrombose veineuse profonde.



Résumé des événements indésirables

Au total, 71,0% des patients du groupe apixaban 2,5 mg, 66,8% des patients du groupe apixaban 5 mg et 73,4% des patients du groupe placebo ont rapporté au moins un EI.

Tableau 16. Résumé des événements indésirables (EI) dans l'étude AMPLIFY-EXT

+	apixaban 2,5 mg n=840	apixaban 5 mg n=811	Placebo n=826
Patients avec EI, n (%)	596 (71,0)	542 (66,8)	606 (73,4)
Patients avec un EIG, n (%)	112 (13,3)	107 (13,2)	158 (19,1)
Événements hémorragiques, n (%)	99 (11,8)	124 (15,3)	78 (9,4)
EI imputables au traitement, n (%)	149 (17,7)	145 (17,9)	127 (15,4)
EI responsable d'un arrêt prématûre du traitement, n (%)	67 (8,0)	61 (7,5)	134 (16,2)
EIG ayant entraîné le décès, n (%)	3 (0,4)	4 (0,5)	10 (1,2)

Certains EI ont été plus fréquents dans les deux groupes recevant de l'apixaban par rapport au groupe placebo : saignements gingivaux (1,2% apixaban 2,5 mg, 0,9% apixaban 5 mg et 0,4% placebo), épistaxis (1,4% et 2,6% vs 0,8%) et hématomes (1,1% et 1,0% vs 0,4%).

Evénements indésirables graves imputables au traitement

L'incidence d'EIG imputables au traitement (autres que les ETEV) a été de 0,7% dans le groupe apixaban 2,5 mg, 1,4% dans le groupe apixaban 5 mg et de 1,0% dans le groupe placebo.

Seulement les troubles gastro-intestinaux graves parmi les autres EIG ont été plus fréquents dans les groupes ayant reçu de l'apixaban (0,2% 2,5 mg et 0,5% 5 mg) par rapport au groupe placebo (0,1%). La plupart de ces troubles ont été de nature hémorragique.

Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

La proportion d'arrêts prématuress du traitement dus à des EI chez l'ensemble des patients randomisés était comparable dans les 2 groupes apixaban (7,7% et 7,1%) et plus élevée dans le groupe placebo (15,2%) sachant que les ETEV étaient considérés comme des EI. Néanmoins, la proportion d'arrêts dus à d'autres EI était semblable entre les trois groupes (1,4% ; 1,7% et 1,8%).

7.3.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a soumis les résultats des PSUR n°3, 4 et 5, couvrant au total une période de 18 mois.

L'exposition cumulative moyenne depuis la mise sur le marché du produit (IBD : 18 mai 2011) a été estimée à 93 048 patients avec une dose journalière recommandée de 10 mg.

Les événements les plus fréquemment notifiés ont été : hémorragies (majoritairement gastro-intestinales), embolies pulmonaires, insuffisance cardiaque, pneumonie, vertiges, fibrillation auriculaire et hématurie.

07.4 Résumé & discussion

L'évaluation d'ELIQUIS dans le traitement et prévention secondaire des ETEV (TVP et EP) repose principalement sur les résultats des essais randomisés en double aveugle AMPLIFY et AMPLIFY-EXT.

La qualité méthodologique de ces deux études semble adéquate compte tenu des éléments ci-dessous :

- la séquence d'allocation a été générée automatiquement et l'allocation a été centralisée.
- l'aspect des traitements était identique et l'insu a été respecté au cours des deux études.
- l'évaluation des critères de jugement a été effectuée en insu.
- l'observance des patients, le taux de sorties prématurées d'essai étaient adéquats et semblables dans les groupes.
- les critères de jugement choisis correspondent à ceux habituellement utilisés dans les essais cliniques d'évaluation de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).

Dans l'essai randomisé en double aveugle AMPLIFY ($n=5\ 395$), l'apixaban⁷ a été non-inférieur (mais pas supérieur⁸) au traitement standard enoxaparine/warfarine sur le critère de jugement principal de l'incidence des ETEV récurrents et symptomatiques (TVP non fatales ou EP non fatales) ou décès lié aux ETEV après 6 mois de traitement dans la population de l'analyse principale RR= 0,84 [IC 95% 0,60 ; 1,18], incluant majoritairement des patients avec un ETEV incident en l'absence de facteur de risque de récidive (89,8%). Il est à noter que les résultats sur les critères secondaires composites reflétant le bénéfice clinique net, semblent favorables à l'apixaban.

En comparaison aux autres études comparant les AOD à l'énoxaparine/warfarine, la borne de non infériorité choisie pour l'analyse principale (1,8) a été plus stricte et l'efficacité du comparateur a été semblable. A noter que le temps passé dans l'intervalle thérapeutique (TTR) moyen (60,9%) observé dans cette étude était comparable à celui observé dans ces études : 57,7% EINSTEIN-DVT, 60% RECOVER et 62,7% EISTEIN-PE.

Bien que l'étude AMPLIFY ait combiné des patients atteints d'une TVP et d'une EP et que ces derniers étaient relativement beaucoup moins nombreux, la démonstration de non-infériorité semble robuste, quel que soit le type d'ETEV.

Il faut noter cependant qu'un taux élevé d'écart significatifs au protocole a été observé dans cette étude (59,2%) dont 59,6% dans le groupe apixaban et 58,8% dans le groupe Enoxaparine/warfarine. Dans la grande majorité des cas (58,8%), les patients ont utilisé des médicaments interdits par le protocole (58,8% versus 57,8%) dont la plupart peuvent avoir un impact sur l'effet des traitements à l'étude. Le laboratoire précise que un maximum de 5,8% des patients du groupe ELIQUIS et 7% du groupe énoxaparine/warfarine auraient fait l'objet de déviations importantes au protocole pour les traitements concomitants interdits après revue clinique. L'administration de doses trop faibles ou excessives d'énoxaparine a été aussi relativement fréquente (~7,5%).

L'impact de ces écarts sur les résultats de l'étude est néanmoins difficile à interpréter, d'autant plus que les sujets concernés n'ont pas été exclus de la population *per-protocole*. De ce fait, une diminution de la sensibilité de l'analyse de non-infériorité ne peut être écartée.

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

⁷La dose d'apixaban était de 10 mg per os 2 fois/jour pendant 7 jours puis 5 mg 2 fois/jour pendant 6 mois

⁸La supériorité sur le critère de jugement principal a été testée dans le cadre d'une méthode hiérarchique séquentielle mais le résultat n'a pas été significatif.

exemple. Toutefois, ces analyses ne permettent pas de conclure car elles peuvent manquer de puissance.

L'essai randomisé en aveugle à trois bras parallèles AMPLIFY-EXT a inclus 2 482 patients ayant eu une première récidive symptomatique de MTEV (majoritairement idiopathique) et ayant été traités pendant 6 à 12 mois par un traitement anticoagulant pour cet événement et n'ayant pas présenté de rechute documentée pendant cette période.

Cette étude a conclu à la supériorité de l'apixaban 2,5 et 5 mg par rapport à un placebo en termes du critère composite basé sur l'incidence à 12 mois d'ETEV symptomatiques récidivants (TVP non fatale ou EP non fatale) ou de décès toutes causes. La réduction absolue des risques (RAR) a été de 7,79% IC95% [5,26 ; 10,32] pour apixaban 2,5 mg et de 7,40% IC95% [4,82 ; 9,97] pour apixaban 5 mg. Le RR a été de 0,33 IC95% [0,22 ; 0,48] pour l'apixaban 2,5 mg et de 0,36 IC95% [0,25 ; 0,53] p<0,0001. Aussi, le dosage de 5 mg d'apixaban ne semble pas être plus efficace que le dosage de 2,5 mg.

A noter que le critère secondaire composite d'ETEV récidivant, décès lié à un ETEV, décès d'origine CV ou hémorragie majeure, représentant le bénéfice net, semble favorable à l'apixaban quel que soit le dosage.

Risque hémorragique

Dans l'étude AMPLIFY il a été prévu de rechercher la supériorité de l'apixaban en termes de l'incidence des hémorragies majeures après 6 mois de traitement dans le cadre de la méthode hiérarchique séquentielle. Sur ce critère, l'apixaban permettait une réduction statistiquement significative versus énoxaparine/warfarine dans la population de l'analyse principale RAR = 1,13% IC95% [0,56% ; 1,70%], RR = 0,31 ; IC95% [0,17 ; 0,54] ; p < 0,0001.

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

Dans l'étude AMPLIFY-EXT, le risque d'hémorragies majeures ou non majeures mais cliniquement pertinentes (NMCP) après 12 mois de traitement (précédés d'un traitement initial de 6 à 12 mois) ne semble pas plus élevé avec les deux dosages d'apixaban par rapport au placebo. Cela n'a pas été le cas du critère combinant les hémorragies de tout type, qui semblent plus élevées avec le dosage de 5 mg d'apixaban. De ce fait, la dose retenue pour le traitement à long terme avec apixaban a été de 2,5 mg.

En revanche, des événements autres que les hémorragies ont été peu fréquents. Le profil de tolérance global de l'apixaban dans les études AMPLIFY et AMPLIFY-EXT semble cohérent avec les études précédentes.

Transposabilité des résultats

Les patients inclus dans AMPLIFY et AMPLIFY-EXT ayant une moyenne d'âge moins élevée, un poids moyen plus important et une clairance de la créatinine plus élevée que ceux attendus en pratique réelle ; la transposabilité des résultats à une population plus âgée et/ou à fonction rénale altérée n'est pas assurée. De plus, 85,9% des patients randomisés dans AMPLIFY ayant reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux avant la randomisation pour le traitement de l'ETEV index, les résultats du groupe apixaban sont en réalité ceux de l'apixaban précédé d'une héparine ou de fondaparinux. La transposabilité des résultats à une population de patients ne recevant que de l'apixaban n'est pas assurée.

Des données dans les conditions réelles d'utilisation de l'apixaban sont nécessaires du fait notamment de l'absence d'antidote (en cas de nécessité d'interruption rapide de l'effet anticoagulant) et de surveillance de l'hémostase.

A noter qu'une augmentation du risque hémorragique chez les patients à haut risque (<60 kg, insuffisance rénale légère à modérée, ≥ 75 ans) ne peut pas être exclue du fait à la fois de leur faible représentativité dans l'étude et du faible nombre d'événements dans les sous-groupes correspondants.

Le choix du placebo en tant que comparateur dans l'étude AMPLIFY-EXT, bien que justifié sur le plan éthique (principe d'équipoise clinique respecté), ne permet pas de positionner l'apixaban par rapport aux autres anticoagulants oraux dans la prévention à long terme des récidives. D'autant plus que les patients à faible risque hémorragique comme ceux inclus dans l'étude peuvent bénéficier de l'administration d'AVK.

Il convient de remarquer que l'incidence d'hémorragies majeures ou NMCP dans le groupe placebo de l'étude AMPLIFY-EXT (2,66%) a été plus élevée que dans l'étude EINSTEIN-EXT (1,2%) qui a évalué le rivaroxaban dans le traitement à long-terme des ETEV avec un plan expérimentale semblable.

Enfin, les résultats sont difficilement transposables aux patients atteints d'un cancer du fait de leur faible représentativité dans l'étude.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{9,10,11,12}

08.1 Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récidives 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 comprend par voie parentérale une HNF, une HBPM ou le fondaparinux, 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 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. Le fondaparinux (ARIXTRA) représente une alternative dans cette indication. Le rivaroxaban (XARELTO), actif par voie orale, représente une alternative à ces traitements. L'expérience de son utilisation pour une durée supérieure à 12 mois reste limitée.

La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice par rapport au risque de saignement. 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 ou d'une TVP idiopathique.

08.2 Traitement des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récidives 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 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 très âgé), 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. Le rivaroxaban (XARELTO) représente une alternative à un traitement associant énoxaparine/AVK. La place de XARELTO par rapport au fondaparinux n'est pas connue et l'expérience de son utilisation pour une durée de traitement supérieure à 12 mois reste limitée.

⁹ Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecin. Recommandations de bonne pratique. Afssaps. décembre 2009.

¹⁰ Bertoletti L et Mismetti P. Traitement anticoagulant initial de l'embolie pulmonaire. Revue des maladies respiratoires. 2011;28 :216-26.

¹¹ Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Guterman DD, Schuünemann HJ. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141(2_suppl):7S - 47S.

¹² NICE. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. June 2012.

Comme dans le cas de survenue d'une TVP, la durée du traitement, de 3 mois au moins, doit être définie au cas par cas en fonction de la situation clinique (survenue d'une HTAP, présence d'un facteur déclenchant majeur transitoire, forme idiopathique récidivante ...).

Cas de la survenue d'une thrombose veineuse profonde et/ou d'une embolie pulmonaire chez un patient 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 dalteparine et la tinzaparine ont l'AMM dans le traitement prolongé de la MTEV symptomatique et la prévention de ses récidives, chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie.

► Place de l'apixaban (ELIQUIS)

L'apixaban est une alternative aussi efficace que la thérapie standard avec énoxaparine/warfarine dans le traitement initial des ETEV idiopathiques avec un risque hémorragique plus faible à court terme (6 mois). Néanmoins, la Commission ne préconise pas l'utilisation de l'apixaban chez les patients âgés (>75 ans), avec une insuffisance rénale ou ayant un faible poids ($<60\text{kg}$), car peu représentés dans les études disponibles. De plus, les données disponibles ne permettent pas non plus de recommander l'apixaban dans le traitement des ETEV chez les patients ayant un cancer.

Bien qu'évalué surtout chez des patients traités pour un ETEV idiopathique, ELIQUIS devrait être efficace aussi chez les patients traités pour un ETEV et ayant des facteurs de risque de récidive (immobilisation, chirurgie, anomalies hématologiques, etc.)

L'intérêt de l'apixaban dans la prévention des récidives au long cours (évalué contre placebo surtout chez des patients à faible risque hémorragique et jusqu'à 24 mois) ainsi que les critères de sélection des patients pouvant bénéficier de cette stratégie n'ont pas été clairement définis et la décision doit être prise au cas par cas. On ne dispose pas de donnée permettant de situer l'apixaban par rapport aux autres anticoagulants oraux dans la prévention à long cours des récidives d'ETEV. La décision de poursuivre le traitement par apixaban doit être étudiée au cas par cas après évaluation du bénéfice thérapeutique et du risque hémorragique. Comme dans le traitement curatif, sa prescription dans certains groupes de patients (>75 ans, insuffisance rénale, IMC $\leq 28 \text{ kg/m}^2$, par exemple) n'est pas préconisée en raison d'une possible majoration du risque hémorragique. Si la poursuite du traitement semble pertinente, le report du traitement initial efficace et bien toléré vers un autre anticoagulant oral, n'est pas justifié.

La Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription d'ELIQUIS dans le traitement des ETEV et la prévention de leurs récidives, 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 (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
- chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service médical rendu

- La maladie thromboembolique veineuse est une des principales cause de décès d'origine cardiovasculaire (avec l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux) : il s'agit d'une maladie grave pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).
- ELIQUIS (apixaban) est un traitement à visée curative de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire et à visée préventive des récidives sous forme de TVP ou d'EP.
- ELIQUIS (apixaban) est un traitement de deuxième intention.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de l'apixaban dans le traitement de la TVP et de l'EP et la prévention de leurs récidives est important. Son évaluation au-delà de 6 mois de traitement n'est documentée qu'en comparaison au placebo.

► Intérêt de santé publique

Le poids sur la santé publique représenté par les 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.

Au vu des données disponibles, notamment de l'étude AMPLIFY montrant après un traitement de 6 mois une non infériorité de l'apixaban versus énoxaparine suivi d'un AVK (sans supériorité démontrée) en termes d'efficacité, avec une réduction du risque d'hémorragies majeures, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de ELIQUIS sur la morbidité liée aux événements thromboemboliques veineux (sous forme de TVP ou d'EP) par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle. Au-delà de 6 mois de traitement, l'apixaban n'a pas été évalué qu'en comparaison au placebo. L'impact sur la qualité de vie n'est pas documenté. De plus, la transposabilité des données des études AMPLIFY et AMPLIFY-EXT à la pratique courante n'est pas assurée, en particulier du fait du profil des patients inclus différent de celui attendu en pratique réelle (âge inférieur, poids plus élevé et meilleure fonction rénale pour les patients inclus). De plus, il existe une incertitude 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'impact d'ELIQUIS (apixaban) sur la santé publique dans le traitement des TVP et des EP et la prévention de leurs récidives.

- TVP : les alternatives sont, à la phase aiguë, les HBPM (daltéparine, énoxaparine, nadroparine et tinzaparine) ou une HNF. Si une embolie pulmonaire et associée à la TVP, seules l'énoxaparine et la tinzaparine sont indiquées. Le fondaparinol sodique peut aussi être prescrit y compris en cas d'embolie pulmonaire associée à la TVP. Puis un relais par AVK est ensuite proposé. Le rivaroxaban (XARELTO) est également une alternative.

EP : les alternatives sont, à la phase aiguë, une HNF suivi d'un AVK, une HBPM, le fondaparinol (ARIXTRA) ou le rivaroxaban.

Dans les deux situations (TVP et EP), au-delà de 6 mois de traitement et chez les patients nécessitant une poursuite de la prévention des récidives, les alternatives sont : le rivaroxaban (XARELTO) ou un AVK.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ELIQUIS 2,5 et 5 mg est important dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et la prévention de leurs récidives chez l'adulte.

La Commission souligne que les données disponibles (étude AMPLIFY) portent sur des patients ayant majoritairement reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux à la phase aiguë (24-36ème heures) de l'événement thromboembolique veineux.

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 les indications et aux posologies de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

ELIQUIS n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récidive de TVP et d'EP chez l'adulte.

09.3 Population cible

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

Une étude a été menée sur les données 2011 de l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) afin d'estimer la population cible de ELIQUIS¹³. Par rapport aux précédentes études issues uniquement du PMSI¹⁴, l'utilisation de l'EGB (issu des données du SNIIR-AM) a permis d'identifier les événements thromboemboliques veineux pris en charge à l'hôpital mais également en ville.

Les patients ayant une TVP ont été identifiés à l'hôpital. (Codes CIM-10 I80.1-9 et I82.1-9) ou en ville à partir d'un algorithme : 1) Réalisation d'un Echo-Doppler, 2) précédent ou suivi de la délivrance d'une HBPM ou de fondaparinux 3) et suivi de la délivrance d'un AVK. En 2011, une TVP a été retrouvée chez 704 patients de l'EGB, dont 415 patients pris en charge à l'hôpital et 289 patients en ville, ce qui correspond à une incidence de 134,0 cas/100 000 habitants. Par ailleurs, 417 patients avec une EP ont été identifiés à l'hôpital (codes I26.0 et I26.9) correspondant à une incidence de 79,4/100 000 habitants.

L'extrapolation de ces données à l'ensemble de la population française donne une estimation annuelle de 87 100 patients avec une TVP et 51 600 patients avec une EP (138 700 événements thromboemboliques au total). Une fois retirés les 7 300 patients ayant une EP avec mention de « cœur pulmonaire aigu », la population cible de ELIQUIS est estimée à environ 131 400 patients.

Cependant, les patients atteints de cancer étaient peu représentés dans AMPLIFY (2,5%) ; la prise en charge d'une MVTE chez un patient avec un cancer évolutif ne privilégie pas une AVK mais plutôt une HBPM. Ces patients ne sont donc pas inclus dans la population cible. Les patients inscrits sur la liste des affections de longue durée au titre d'un cancer étaient de 17% dans

¹³CEMKA-Eval, Incidence, récidives et coût des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires en France. Rapport, 2014

¹⁴Olié, V., A. Lamarche-Vadel, and C. De Peretti, La maladie thromboembolique veineuse : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. Bull Epidémiol Hebd 2013;33-34:417-24

l'analyse EGB ; 10% des patients avaient été hospitalisés pour cancer dans l'année précédant la MVTE. Une estimation de cet ordre a été observée dans une étude cas-témoin française¹⁵.

► Conclusion

La population cible de ELIQUIS est estimée à environ 120 000 patients.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

¹⁵Noboa S, Le Gal G, Lacut K, Mercier B, Leroyer C, Nowak E, et al. Family history as a risk factor for venous thromboembolism. Thrombosis Research 2008;122:624-9.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 décembre 2014

ELIQUIS 2,5 mg, comprimés pelliculés

B/60 (CIP : 34009 419 456 7 0)

B/60 blister unitaire (CIP : 34009 419 457 3 1)

ELIQUIS 5 mg, comprimés pelliculés

B/60 (CIP: 34009 267 841 0 2)

B/100 blister unitaire (CIP: 34009 583 807 3 0)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

DCI	Apixaban
Code ATC (2014)	B01AF02 (antithrombotique)
Motif de l'examen	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.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) : B/60 (2,5 mg/cp et 5 mg/cp) Collectivités (CSP L.5123-2) : blister unitaire (2,5 mg/cp) et B/100 (5 mg/cp)
Indication concernée	« 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 ≥ II). »

SMR	Important
ASMR	<p>La Commission considère que les spécialités ELIQUIS apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de 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 tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT), - âge ≥ 75 ans, - hypertension artérielle - diabète - insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA $\geq II$).
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription d'ELIQUIS, comme celle de PRADAXA et de XARELTO, dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire, n'est préconisé qu'en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ; - chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.
Recommandations de la Commission	<p>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.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (européenne)	Date initiale (procédure centralisée) : 18 mai 2011 Rectificatif d'AMM (extension d'indication dans la prévention des AVC) : 19 novembre 2012
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	2014 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Agents Antithrombotiques B01AF Inhibiteurs directs du facteur Xa B01AF02 apixaban

02 CONTEXTE

En vertu de l'article R.163-4 du code de la sécurité sociale, la Commission a été sollicitée¹ par Madame la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé afin de disposer d'un avis de la Commission de la transparence sur une éventuelle modification des conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques à base d'un anticoagulant oral non antivitamine K (PRADAXA, XARELTO, ELIQUIS), en particulier compte tenu de la place de ces molécules dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral chez les patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire.

La réévaluation d'ELIQUIS fait suite à celle des spécialités PRADAXA (dabigatran étexilate) et XARELTO (rivaroxaban) qui font l'objet d'une demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Comprimés à 2,5 mg et à 5 mg :

« 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 ≥ II). »

Comprimé à 2,5 mg :

« Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. » (Cette indication n'est pas concernée par la réévaluation).

04 POSOLOGIE

En prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) :

¹ Saisine du 23 janvier 2014.

« La dose recommandée est de deux prises orales quotidiennes de 5 mg.

Diminution de dose : la dose recommandée est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge \geq 80 ans, poids corporel \leq 60 kg, ou créatinine sérique \geq 1,5 mg/dl (133 micromoles/l).

Le traitement doit être poursuivi à long terme.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les patients présentant une créatinine sérique \geq 1,5 mg/dl (133 micromoles/l) associée à un âge \geq 80 ans ou à un poids corporel \leq 60 kg doivent recevoir la dose faible d'apixaban c'est-à-dire 2,5 mg deux fois par jour. Les patients présentant exclusivement une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) doivent également recevoir la dose faible d'apixaban c'est à dire 2,5 mg deux fois par jour.

Compte tenu de l'absence d'expérience clinique chez les patients ayant une clairance de la créatinine $<$ 15ml/min, ou chez les patients bénéficiant d'une dialyse, apixaban n'est pas recommandé chez ces patients.

Insuffisance hépatique

ELIQUIS est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé (ALAT/ASAT $>$ 2 x LNS) ou un taux de bilirubine totale \geq 1,5 x LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, ELIQUIS doit être utilisé avec précaution dans cette population. Avant initiation du traitement par ELIQUIS, la fonction hépatique doit être évaluée.

Poids corporel, sexe

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont atteints. »

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	18 janvier 2012 (inscription Sécurité Sociale et Collectivités)
Indication	Prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou
SMR	SMR Important
ASMR	ASMR IV (mineure) par rapport à l'énoxaparine en termes d'efficacité
Etudes demandées	Mise en place d'un suivi de cohorte des patients traités en France par ELIQUIS permettant de connaître : <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients traités, - les conditions réelles d'utilisation d'ELIQUIS, - la fréquence de survenue des événements cliniques thrombo-emboliques veineux, - la tolérance en termes de saignements majeurs, - l'impact sur l'organisation des soins.
Date de l'avis (motif de la demande)	12 juin 2013 (inscription Sécurité Sociale et Collectivités)
Indication	Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II)
SMR	Important
ASMR (libellé)	ASMR V (inexistante) 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 (\geq 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.
Etudes demandées	Eu égard aux résultats des études ARISTOTLE et AVERROES et des questions qu'elles posent, la Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires documentant l'intérêt thérapeutique de l'apixaban (ELIQUIS) en conditions réelles d'utilisation par rapport à la prise en charge habituelle des patients à risque ayant une FA non valvulaire. Ces données concernent : <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients traités, - les conditions d'utilisation d'ELIQUIS, - l'impact sur la morbidité, l'adhésion au traitement et la qualité de vie, à moyen et long termes. - l'impact sur l'organisation des soins. Les données en vie réelle sur les ressources consommées pourraient permettre de compléter l'évaluation médico-économique.

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours ou changement acté	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (Janvier 2013)	En 1 ^{ère} intention dans les conditions de l'AMM, au même titre que les AVK.
Australie	Oui (Septembre 2013)	En 1 ^{ère} intention dans les conditions de l'AMM, au même titre que les AVK.
Belgique	Oui (Septembre 2013)	En 1 ^{ère} intention dans les conditions de l'AMM, au même titre que les AVK.
Pays-Bas	Oui (Juin 2013)	En 1 ^{ère} intention dans les conditions de l'AMM, au même titre que les AVK.
Royaume-Uni	Oui (Mars 2013)	En 1 ^{ère} intention dans les conditions de l'AMM, au même titre que les AVK.
Suède	Oui (Juin 2013)	En 1 ^{ère} intention dans les conditions de l'AMM, au même titre que les AVK
Italie	Oui (Janvier 2014)	En 1 ^{ère} intention dans les conditions de l'AMM. Patients avec FANV présentant un des critères cliniques suivant : <ul style="list-style-type: none"> - Patients avec un score CHADS₂ ≥ 1 et HAS-BLED > 3, - TTR sur les six derniers mois < 70%, - Patients pour lesquels un traitement par AVK ne peut pas être utilisé du fait d'incapacités objectives à assurer le suivi de l'INR.
Espagne	Oui (Août 2013)	En 2nde intention (après AVK).
Etats-Unis	Oui (Février 2013)	En 1 ^{ère} intention dans les conditions de l'AMM, au même titre que les AVK.
Canada	Oui (Novembre 2013)	En 2 ^{nde} intention chez les patients avec FANV présentant les 2 critères cliniques suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Patients avec un score CHADS2 ≥ 1. - Patients ne réalisant pas une réponse anticoagulante adéquate sous warfarine.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de ELIQUIS en prévention des AVC et des embolies systémiques sont :

NOM (DCI)	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR* (Libellé)
XARELTO 15 et 20 mg (rivaroxaban) Bayer Sante	Oui anti-Xa	Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II).	14/03/2012	Important	ASMR V par rapport aux AVK
			3/12/14	Important	Inchangée
PRADAXA 110 et 150 mg (dabigatran) Boehringer Ingelheim)	Non (inhibiteur directe de la thrombine)	Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II) ; diabète ; hypertension artérielle.	29/02/2012	Important	ASMR V par rapport aux AVK
			3/12/14	Modéré	Inchangée

Les autres comparateurs sont les anticoagulants oraux antivitamine K (warfarine, acénocoumarol, fluindione), voire l'acide acétylsalicylique à la posologie de 75 à 325 mg/j.

► Conclusion

Les médicaments cités sont tous des comparateurs cliniquement pertinents d'ELIQUIS.

08 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de la demande de réponse à la saisine, l'analyse des données disponibles de ELIQUIS vise à répondre aux questions soulevées lors des évaluations pour la primo-prescription : apport et place de l'apixaban dans la stratégie thérapeutique au regard de son efficacité clinique et de son profil de tolérance (risque hémorragique, données de pharmacovigilance), en comparaison aux médicaments de référence (anti-vitamines K, autres AOD) dans la prévention des AVC et ES chez des patients ayant une FANV. Dans la sélection des études décrites, le niveau de preuve des études a été pris en compte.

Les nouvelles données disponibles sont de deux types :

- analyses en sous-groupes de l'étude pivot ARISTOTLE ayant comparé l'apixaban à la warfarine.
- métanalyses d'essais randomisés : seules celles concernant les effets de l'apixaban, sans regroupement en un groupe indistinct, dits anticoagulants oraux directs (AOD), sont prises en compte, dans la mesure où elles peuvent permettre d'établir des comparaisons entre l'apixaban et les autres médicaments de référence (warfarine) ou par rapport aux deux autres AOD disponibles en France, le rivaroxaban et le dabigatran.

08.1 Etudes randomisées

Pour rappel, l'évaluation initiale de l'apixaban dans cette indication repose principalement sur l'étude ARISTOTLE² qui a comparé en double-insu l'apixaban (5 mg x2/j ou 2,5 mg x2/j pour les patients de plus de 80 ans, de moins de 60 kg ou ayant une insuffisance rénale modérée) à la warfarine (ajustée sur l'obtention d'un INR cible compris entre 2 et 3) chez des patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV).

Le critère de jugement était la survenue d'un AVC (hémorragique ou ischémique) ou d'une embolie systémique. Les 18 201 patients randomisés (7 centres en France sur les 1 034 centres ayant inclus des patients) ont été traités pendant une durée moyenne de 20 mois. La médiane du pourcentage de patients ayant un INR dans la zone cible (INR 2-3) a été de 66% dans le groupe warfarine.

L'étude ARISTOTLE a établi la supériorité de l'apixaban par rapport à la warfarine en termes de réduction de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique dans la population en intention de traiter (réduction absolue de 0,33%/an³ et relative de 21%/an) selon l'analyse séquentielle hiérarchisée.

Le pourcentage d'arrêts de traitement liés aux effets indésirables a été de 1,8% dans le groupe apixaban et de 2,6% dans le groupe warfarine. L'incidence des hémorragies majeures a été plus faible dans le groupe apixaban (2,13%/an) que dans le groupe warfarine (3,09%/an), p< 0,001. L'incidence des hémorragies gastro-intestinales a aussi été moindre sous apixaban (0,76%/an) que sous warfarine (0,86%/an).

Une réduction de la mortalité a été observée (avec une réduction du risque relatif annuel de 11 % (HR = 0,89 ; IC 95 % [0,80 ; 1,00] ; p = 0,0465) et du risque absolu de 0,42 %/an).

Le bénéfice clinique net, évalué sur un critère combinant AVC, ES, et hémorragies majeures a été en faveur de l'apixaban (3,17%/an) versus warfarine (4,11%/an), soit une réduction du risque relatif de 23 % par an (IC95% [0,69 ; 0,86]), p<0,001.

Une seconde étude randomisée (AVERROES⁴, 5 598 patients) a comparé l'apixaban à l'aspirine (81- 324 mg/j) chez des patients considérés par les investigateurs comme non-éligibles à un traitement par AVK.

Les résultats sont en faveur de l'apixaban en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques. Ils doivent être interprétés avec prudence du fait de son arrêt prématué, après la 2ème analyse intermédiaire prévue au protocole. Une surestimation de la taille de l'effet en faveur de l'apixaban et une sous-estimation des risques hémorragiques dans les deux groupes ne peuvent être écartées.

Aucune nouvelle étude randomisée n'a été réalisée depuis le dernier avis de la Commission du 12 juin 2013.

08.2 Analyses en sous-groupes de l'étude pivot ARISTOTLE

Une analyse post-hoc des résultats de l'étude ARISTOTLE a été faite selon la présence ou non d'une maladie coronarienne⁵ en recourant à un modèle de régression de Cox. Sur les 18 201 patients inclus, 6 639 patients (36,5%) avaient une coronaropathie. Parmi eux, 24,9% avaient un antécédent d'infarctus du myocarde, 18,2% avaient subi une revascularisation coronaire par pontage et 24,9% par angioplastie. Cette analyse ne met pas en évidence d'interaction entre les

² Granger CB. Alexander JH. McMurray JJ. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-92.

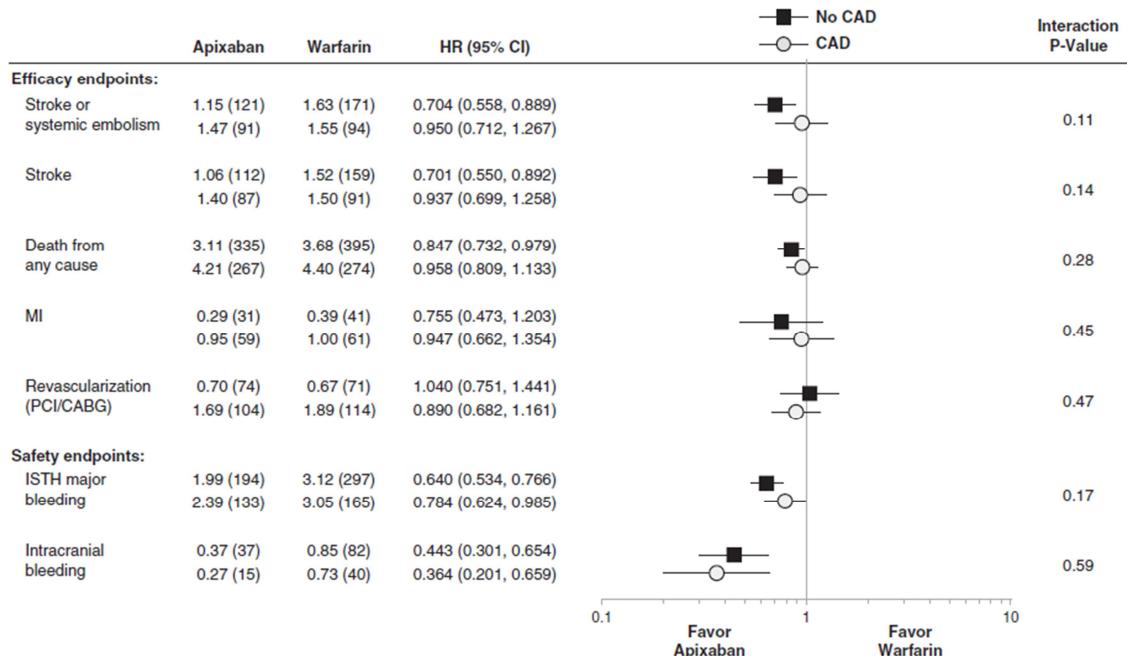
³ Ce qui revient à dire que l'on évite en moyenne 16 à 17 AVC en traitant 1 000 patients pendant 5 ans par apixaban plutôt que par warfarine.

⁴ Connolly SJ. Eikelboom J. Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364:806-17.

⁵ Bahit MC et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: Insights from the ARISTOTLE trial. Int J Cardiol 2013;170:215-20.

effets du traitement et la présence ou non de maladie coronaire sur les différents critères d'évaluation. Les résultats sont présentés à titre informatif dans la figure 1.

Figure 1 : résultats de l'étude ARISTOTLE en fonction de la présence ou non de maladie coronaire



Une analyse spécifique des cas d'hémorragies majeures de l'étude ARISTOTLE en prenant comme définition des hémorragies majeures celle de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) a fait l'objet d'une publication⁶. Cette analyse a porté sur tous les patients ayant reçu au moins une dose du produit à l'essai, avec une période de recueil des données allant de la première prise du produit à l'essai à 2 jours après la dernière prise. La définition d'hémorragie majeure utilisée était celle de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

Une hémorragie majeure a été rapportée chez 327 patients dans le groupe apixaban (2,13% par an) et 462 patients dans le groupe warfarine (3,09% par an), HR = 0,69, IC95% [0,60 ; 0,80], p<0,0001. Les localisations les plus fréquentes étaient gastro-intestinales (n = 254), intracrâniennes (n = 174) et dans les tissus mous (hématome, n = 78). Les patients traités par apixaban ont présenté significativement moins d'hémorragies intracrâniennes que les patients du groupe warfarine (HR = 0,42 ; IC95%[0,30 ; 0,58]). Une réduction numérique mais non significative des hémorragies gastro-intestinales a été observée dans le groupe apixaban versus warfarine (HR = 0,89 ; IC95% [0,70 ; 1,14]). Les conséquences des hémorragies majeures de siège extra-crânien ont été moins graves dans le groupe apixaban avec significativement moins d'hospitalisations (HR = 0,75, IC95% [0,61 ; 0,92]), moins d'interventions médicales ou chirurgicales pour interrompre l'hémorragie (HR=0,72, IC95% [0,56 ; 0,93], moins de transfusions (HR = 0,71 ; IC95% [0,57 ; 0,89]) et moins de modification du traitement antithrombotique (HR = 0,78 ; IC95% [0,64 ; 0,95]). Les hémorragies majeures fatales sous 30 jours ont été deux fois moins nombreuses dans le groupe apixaban (36) que dans le groupe warfarine (71), HR = 0,5 ; IC95% [0,33 ; 0,74]. Il n'est pas fait mention de la nature du traitement antiagrégant en cas de maladie coronaire ou vasculaire.

⁶ Hylek EM et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. J Am Coll Cardiol 2014;63:2141-7.

08.3 Méta-analyses de comparaisons indirectes

Les résultats de plusieurs méta-analyses portant sur la comparaison des nouveaux anticoagulants oraux (anticoagulants d'action directe : AOD) : Cameron et al, 2014⁷ ; Ruff et al⁸, 2014 ; Skjøth et al⁹, 2014 ne sont pas commentés dans cet avis pour plusieurs raisons :

- la méta-analyse de Cameron et al met en évidence une forte hétérogénéité entre les études prises en compte.
- la méta-analyse de Ruff et al n'a pas réalisé de comparaison indirecte entre les différents AOD et les résultats globaux des AOD versus warfarine doivent être interprétés avec prudence, ces médicaments ne formant pas une classe homogène (mécanisme d'action différent par exemple).
- la méta-analyse de Skjøth et al prend en compte les résultats de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 qui a comparé l'edoxaban (nouvel anticoagulant anti-Xa) à la warfarine, mais la comparaison indirecte a été faite entre les trois AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) et l'edoxaban uniquement. A noter que l'edoxaban n'a pas l'AMM.

Deux autres méta-analyses sont prises en compte dans cet avis, en raison de leur bonne qualité méthodologique. La première est considérée comme une « mixed treatment comparison » (CADTH 2012¹⁰) car elle a inclus une boucle fermée du fait de la comparaison des deux doses de dabigatran ; la seconde est une comparaison indirecte « simple » utilisant la technique de Bucher (Rasmussen et al, 2012¹¹).

CADTH 2012

Dans cette méta-analyse, l'apixaban a été comparé au dabigatran 110 mg (population entière) selon les critères suivants :

- critère principal d'efficacité : pas de différence significative entre les deux anticoagulants sur la prévention des AVC/ES (OR=1,15, IC95% [0,87 ; 1,51]) et sur la survenue des hémorragies majeures (OR=1,16, IC95% [0,95 ; 1,43]).
- mortalité toutes causes : pas de différence entre les deux anticoagulants (OR=1,03, IC95% [0,86 ; 1,22]).
- hémorragies majeures gastro-intestinales : pas de différence entre les deux anticoagulants (OR=1,23, IC95% [0,85 ; 1,78]).
- Hémorragies intracrâniennes : pas de différence entre les deux anticoagulants (OR=0,71, IC95% [0,41 ; 1,21]).
- Risque d'IDM : comme avec le dosage 150 mg, différence en faveur de l'apixaban (OR=1,50, IC95% [0,99 ; 2,28]).

Dans cette méta-analyse, l'apixaban a été comparé au dabigatran 150 mg (population entière) selon les critères suivants :

⁷ Cameron C et al. Systematic review and network meta-analysis comparing antithrombotic agents for the prevention of stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation. BMJ Open 2014;4(6):e004301. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004301.

⁸ Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383:955-62.

⁹ Skjøth F1, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GY. Efficacy and safety of edoxaban in comparison with dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation. An indirect comparison analysis. Thromb Haemost 2014;111:981-8.

¹⁰ CADTH. Therapeutic review: safety, effectiveness, and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. Canadian Collaborative for Drug Safety, Effectiveness and Network Meta-Analysis, April 9, 2012. Available at: http://cadth.ca/media/pdf/NOAC_Therapeutic_Review_final_report.pdf.

¹¹ Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjøth F, Lip GYH. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. BMJ 2012;345:e7097.

- prévention des AVC/ES : pas de différence entre les deux anticoagulants ($OR=0,82$, IC95% [0,62 ; 1,1]), mais les hémorragies majeures sont plus fréquentes sous dabigatran à cette posologie ($OR=1,35$, IC95% [1,11 ; 1,66]).
- mortalité toutes causes : pas de différence entre les deux anticoagulants ($OR=1,00$, IC95% [0,84 ; 1,19]),
- hémorragies majeures gastro-intestinales : elles sont plus fréquentes sous dabigatran 150 mg que sous apixaban ($OR=1,65$, IC95% [1,16 ; 2,38]),
- hémorragies intracrâniennes : pas de différence entre les deux anticoagulants ($OR=0,99$, IC95% [0,60 ; 1,62]).
- risque d'IDM : comme avec le dosage 110 mg, différence en faveur de l'apixaban ($OR=1,47$, IC95% [0,97 ; 2,23]).

Dans cette méta-analyse, l'apixaban a été comparé au rivaroxaban selon les critères suivants :

- pas de différence entre les deux anticoagulants pour le critère principal d'efficacité ($OR=1,11$, IC95% [0,87 ; 1,42], NS), mais le rivaroxaban est inférieur pour le critère principal de sécurité ($OR=1,48$ IC95% [1,21 ; 1,82]).
- pas de différence entre les deux anticoagulant pour la mortalité toutes causes ($OR=1,04$, IC95% [0,89 ; 1,23], NS), les hémorragies intracrâniennes ($OR=1,56$ IC95% [0,97 ; 2,50], NS) et les IDM ($OR=0,92$ IC95% [0,62 ; 1,35], NS), mais les hémorragies majeures gastro-intestinales sont plus fréquentes sous rivaroxaban ($OR=1,83$ IC95% [1,30 ; 2,57])

Rasmussen et al, 2012

Les comparaisons indirectes ont été faites en sous-groupes par rapport à l'existence ou non d'antécédents d'AVC.

En prévention secondaire :

- pas de différence entre apixaban et rivaroxaban.
- pas de différence entre apixaban et dabigatran (110 et 150 mg) en termes d'efficacité et de risque hémorragique, mais moins d'IDM sous apixaban que sous dabigatran 150 mg (hazard ration 0,39, IC 95% [0,16 ; 0,95]).

En prévention primaire:

- différence en faveur de l'apixaban par rapport au dabigatran 110 mg pour la prévention des AVC (hazard ratio 0,59, IC95% [0,36 ; 0,97]).
- En comparaison au dabigatran 150 mg, l'apixaban a été associé avec davantage d'AVC (hazard ratio 1,45, IC95% [1,01 ; 2,08]), mais à moins d'hémorragies majeures (0,75, IC95% [0,60 ; 0,94]), gastrointestinales (0,61, IC% [0,42 ; 0,89]) ou d'autres localisations (0,74, IC95% [0,58 ; 0,94]).
- pas de différence entre rivaroxaban et apixaban en termes d'efficacité, mais un risque d'hémorragie majeure moindre sous apixaban (hazard ratio 0,61, IC95% [0,48 ; 0,78]).

Compte tenu des incertitudes affectant la pertinence de la séparation de ces deux situations de prévention, les résultats obtenus sur l'ensemble de la population de l'étude restent la référence.

Ces travaux doivent être considérés avec prudence en raison des différences de populations incluses, notamment en termes de différence de scores CHADS2 évaluant le risque d'AVC et de temps moyen passé dans la zone cible de l'INR dans le groupe warfarine. De plus, les études ARISTOTLE (étude pivot avec apixaban) et ROCKET-AF étaient en double-aveugle alors que l'étude RELY était ouverte pour l'allocation du traitement (dabigatran ou warfarine). Par ailleurs, les critères de jugement (risque hémorragique) n'ont pas été définis de manière identique.

08.4 Comparaison de la méthodologie des études pivots des AOD

Les comparaisons indirectes disponibles ne fournissent pas de résultats suffisamment précis et fiables pour déterminer la place du dabigatran au sein de l'arsenal thérapeutique disponible. La présentation des niveaux de preuve des résultats des études pivot reste donc utile pour effectuer des comparaisons entre les anticoagulants non antivitamine K. Une comparaison des résultats des études pivot des NACO a été proposée par le laboratoire (Coccheri et al, 2012¹²), mais cette comparaison porte sur les risques absolus et les nombres de sujets à traiter pour éviter un événement (NNT), ce qui n'est pas pertinent, les risques absolus étant dépendants des caractéristiques et risques de base des populations incluses (lesquels ont été différents entre les trois études pivots). Pour pallier ces limites, il est donc proposé de se fonder sur les niveaux de preuve des études évaluant la taille d'effet exprimée sous forme de risques relatifs (estimation ponctuelle et intervalle de confiance).

Le tableau suivant résume les résultats obtenus.

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

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

En comparaison à la warfarine, ces données montrent une supériorité du niveau de preuve des résultats obtenus avec l'apixaban ; dans une étude en double insu, la supériorité a été établie à la fois pour le critère principal d'efficacité et le critère principal de sécurité. De plus, le bénéfice clinique net (composite des deux précédents) est favorable à l'apixaban et on observe une supériorité sur la mortalité toutes causes.

Pour le rivaroxaban, dans une étude en double insu, la non-infériorité est établie avec une faible perte potentielle d'efficacité pour le critère principal d'efficacité, mais il n'y a pas de supériorité en faveur du rivaroxaban sur le critère principal de sécurité. Le bénéfice net n'a pas été évalué, mais la probabilité qu'il soit favorable est faible (dans la population de sécurité, il y a eu 189 AVC/ES et 395 hémorragies majeures dans le groupe rivaroxaban). L'intérêt du rivaroxaban comparé à la warfarine n'est donc pas certain puisque la non-infériorité n'est compensée par aucun avantage de sécurité.

Pour le dabigatran, les données reposent sur une étude ouverte, donc de plus faible niveau de preuve. Pour la dose 110 mg, on peut considérer que la non-infériorité en efficacité est compensée par une supériorité en sécurité, mais sans démonstration d'un bénéfice clinique net. Pour la dose 150 mg, la supériorité en efficacité permet d'accepter une situation de non-infériorité en sécurité, mais, sans démonstration d'un bénéfice clinique net et avec un HR=1,27, IC95 [0,94-1,71] pour le risque de SCA.

¹² Coccheri S, Orlando D. New oral anticoagulation in atrial fibrillation: a reappraisal of trial results looking at absolute figures. Intern Emerg Med 2013;8:115-22.

08.5 Etude observationnelle

Les résultats des études observationnelles ne sont pas encore disponibles.
Cf. rubrique 08.8 PROGRAMME D'ETUDES.

08.6 Tolérance

8.6.1 PSUR

Les données rapportées ci-dessous proviennent des rapports (PSUR) n°3, 4 et 5, couvrant une période totale de 18 mois : périodes du 18/05/2012 au 17/11/2012 (PSUR n°3), du 18/11/2012 au 17/05/2013 (PSUR n°4) et du 18/05/2013 au 17/11/2013 (PSUR n°5).

Sur la période allant du 28 novembre 2002 au 17 novembre 2012, l'estimation cumulative du nombre de patients exposés à l'apixaban au cours d'essais cliniques a été de 29 455 patients. Elle est de 29 518 patients au 17 mai 2013, et de 35 509 patients au 17 novembre 2013. Dans le PSUR n°5, l'exposition du nombre de patients a été estimée à la fois sur la base d'une dose journalière recommandée de 5 mg (101 714 patients) comme demandé par le PRAC, mais également de 10 mg par jour (72 048 patients). L'exposition cumulative moyenne depuis la mise sur le marché du produit (IBD : 18 mai 2011) a été estimée à 93 048 patients avec une dose journalière recommandée de 10 mg.

Les situations ayant été particulièrement surveillées lors des PSUR n°3, n°4 et n°5 ont été les suivantes :

- Risques identifiés : hémorragies, élévation transitoire des tests hépatiques
- Risques potentiels : atteintes hépatiques
- Informations manquantes : grossesse et allaitement, ethnies non-blanches et non asiatiques, population pédiatrique, insuffisance rénale ou hépatique sévère, chirurgie de la fracture de la hanche ou autre intervention orthopédique (ETEV), populations noires/ Afro-américaines, patients atteints de valvulopathie ou porteur de prothèses valvulaires cardiaques (FA), potentielles utilisations hors AMM et traitement à long terme > 3 ans.

Evaluation du signal :

PSUR n° 3 & 4 : Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié sur ces périodes.

PSUR n° 5 : Au cours de la période considérée, la surveillance de deux nouveaux signaux de sécurité a été instaurée (diarrhée et douleurs abdominales). Les résultats de leur évaluation (qui comprendra des données épidémiologiques sur les événements dans la population cible), seront communiqués dans le prochain PSUR.

Le tableau ci-dessous résume les informations disponibles :

Tableau 1 : Evaluation des risques et nouvelles informations, données transmises par le laboratoire

Risques identifiés	
Hémorragies	L'exposition post-marketing à l'apixaban continue d'augmenter de façon exponentielle en raison des récentes approbations dans la fibrillation atriale non valvulaire. Cette forte augmentation de l'exposition se reflète également par l'augmentation du nombre de cas de saignements spontanés rapportés dans la littérature (520 dans le PSUR n°5) par rapport à la période précédente (111 dans le PSUR n°4). Après analyse des 420 cas rapportant des saignements dans le PSUR n°5, le profil de sécurité d'apixaban est jugé cohérent avec les données disponibles dans l'information produit pour les indications spécifiées. Le saignement est un risque identifié pour apixaban. Compte tenu du mécanisme d'action du produit, des caractéristiques cliniques de la fibrillation atriale et des événements thromboemboliques, des comorbidités

	importantes et de la démographie de la population traitée, les effets indésirables rapportant des saignements sont généralement attendus. Compte-tenu de ces données, aucun changement de l'information produit n'a été recommandé. Le titulaire de l'AMM continuera à surveiller les risques de saignements.
Elévation transitoire des tests hépatiques (ETEV)	Huit cas (7 initiaux spontanés et 1 suivi essais cliniques) ont rapporté des tests hépatiques anormaux sur la période du PSUR n°5. Deux des 8 cas étaient des cas graves. Compte-tenu de ces données, aucun changement de l'information produit n'est recommandé. Le titulaire de l'AMM continuera à surveiller ces événements.
Risques potentiels	
Atteintes hépatiques (FA)	Après analyse des 58 cas rapportant des atteintes hépatiques dans le PSUR n°5, aucun changement de l'information produit n'est recommandé. Le titulaire de l'AMM continuera à surveiller ces événements.
Informations manquantes	
Grossesse et allaitement	Six cas (tous des suivis essais cliniques) d'exposition pendant la grossesse ont été rapportés lors du PSUR n°5. Aucun cas de la littérature ou spontané n'a été notifié. Peu de données sont disponibles sur l'utilisation de l'apixaban chez la femme enceinte. Néanmoins, les cas rapportés durant la période du PSUR n°5 sont conformes à ceux rapportées dans les PSUR précédents. Aucune nouvelle information concernant le profil global de sécurité du produit n'a été identifiée. Aucun changement de l'information produit n'est recommandé. L'exposition au médicament pendant la grossesse continuera à être étroitement suivie.
Ethnies non-caucasiennes et non asiatiques	Aucune nouvelle donnée importante.
Population pédiatrique	Au cours du PSUR n°5, deux cas spontanés d'exposition pédiatrique à apixaban ont été reçus. Après analyse, aucun changement de l'information produit n'est recommandé. Le titulaire de l'AMM continuera à surveiller ces événements.
Insuffisance rénale ou hépatique sévère	Aucune nouvelle donnée importante concernant une utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.
Chirurgie fracture de hanche	Aucune nouvelle donnée importante.
Populations noires/ Afro-américaines	Aucune nouvelle donnée importante.
Valvulopathie ou prothèse de valve cardiaque	Aucune nouvelle donnée importante.
Potentielles utilisations Hors AMM	Au cours du PSUR n°5, 16 cas (dont 3 non médicalement confirmés par un professionnel de santé) d'utilisation hors AMM ont été reçus. Parmi ces 16 cas, 1 était grave et 15 ne l'étaient pas et 6 cas étaient associés à des événements indésirables. Les effets indésirables rapportés dans ce cas sont cohérents avec le profil de sécurité connu d'apixaban; par conséquent, aucune modification de l'information produit n'est recommandée. Le traitement de la TVP a été ajouté à titre indicatif dans le CCDS daté de septembre 2013. Le titulaire de l'AMM continuera à surveiller les potentielles utilisations hors AMM.
Traitement à long terme (> 3 ans)	Aucune nouvelle donnée importante.

Certains événements indésirables ont fait l'objet d'une surveillance particulière à la demande des Autorités de santé. Il s'agit notamment des décès et des troubles gastro-intestinaux. Cette surveillance n'a pas été à l'origine de modification du RCP.

Au total, le profil de tolérance de l'apixaban n'est pas modifié par rapport à la précédente évaluation par la Commission. Aucun nouveau signal de tolérance durant cette période de suivi. Il convient de souligner que le recul d'utilisation avec l'apixaban dans cette indication est néanmoins limité.

Comme pour les deux autres AOD, un plan de minimisation des risques a été mis en place à destination des professionnels de santé (cartes patients, lettre adressée aux professionnel de santé pour les sensibiliser sur le bon usage du médicament¹³).

8.6.2 Modifications du RCP

Depuis le dernier examen par la Commission plusieurs modifications du RCP de ELIQUIS 2,5 et 5 mg ont été faites, notamment afin de prévenir et/ou limiter le risque de survenue d'une hémorragie grave :

- 4.3. nouvelles contre-indications : « lésions ou maladies considérées comme étant à risque significatif de saignement majeur » ; « le traitement concomitant avec tout autre anticoagulant. »
- 4.4. mises en garde spéciales et précautions d'emploi :
 - La liste des facteurs de risque hémorragique a été précisée et complétée. Le RCP précise que :
 - Patients porteurs de valves cardiaques artificielles : l'utilisation d'ELIQUIS n'est pas recommandée chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, atteints ou non de fibrillation atriale, la sécurité et l'efficacité d'ELIQUIS n'ayant pas été étudiées chez ces patients.
 - Risque hémorragique : bien que le traitement par apixaban ne nécessite pas de surveillance de routine de l'exposition, un test quantitatif calibré anti-Facteur Xa peut être utile dans certaines situations exceptionnelles au cours desquelles la connaissance de l'exposition en apixaban peut contribuer à la prise de décisions cliniques, par exemple en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale d'urgence.
- interactions médicamenteuses :
 - l'administration concomitante d'ELIQUIS et d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp (ex. rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut entraîner une diminution d'environ 50% de l'exposition à apixaban. Pour le traitement de la TVP et de l'EP, l'apixaban n'est pas recommandé chez les patients recevant un traitement concomitant systémique par un inducteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp.
- 4.9. Surdosage, 5.1 Propriétés pharmacodynamiques : le RCP précise qu'il est peu probable que l'hémodialyse soit un moyen efficace de prendre en charge un surdosage d'apixaban.
- 4.2. Posologie et mode d'administration : par ailleurs, le RCP précise que « les patients peuvent rester sous apixaban lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion. »

¹³ Nouveaux anticoagulants oraux Eliquis (apixaban), Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) : mise en garde sur les facteurs de risques hémorragiques - Lettre aux professionnels de santé 12/09/2013. Site de l'ANSM.

08.7 Données d'utilisation et de prescription

La commercialisation d'ELIQUIS en France dans la prévention des AVC/ES en cas de FANV a débuté en janvier 2014.

Selon les données du panel THALES, 2 120 patients (65% d'hommes) ont été traités par ELIQUIS à fin mars 2014. L'âge moyen des patients a été de 77,8 ans. Les facteurs de risque les plus fréquemment associés à la FA ont été l'âge (≥ 75 ans) et l'existence d'une hypertension artérielle, d'une dyslipidémie.

Dans le cadre du plan d'actions mis en place par l'ANSM pour sécuriser l'utilisation des anticoagulants oraux, les résultats de deux études de pharmaco-épidémiologie menées par la CNAM-TS et l'ANSM ont été rendus publics le 2 juillet 2014 sur le site de l'ANSM. L'apixaban compte tenu de sa commercialisation plus récente que celle du dabigatran et rivaroxaban, n'a pas été inclus dans ces études.

Une étude rétrospective CV185-319¹⁴ réalisée aux USA avait pour objectif de décrire les taux d'arrêts de traitement observés chez les patients adultes recevant apixaban, dabigatran, rivaroxaban ou warfarine prescrit dans le cadre du traitement d'une FANV. Les patients inclus n'avaient pas reçu de traitement anticoagulant au cours de l'année précédente. L'âge moyen des patients sous apixaban et le pourcentage de patients de plus de 75 ans se rapproche plus de celui du groupe sous warfarine que de celui des deux autres anticoagulants d'action directe (AOD) (cf. tableau ci-dessous) :

Tableau : Caractéristiques des patients à l'instauration du traitement anticoagulant dans l'étude CV185-319

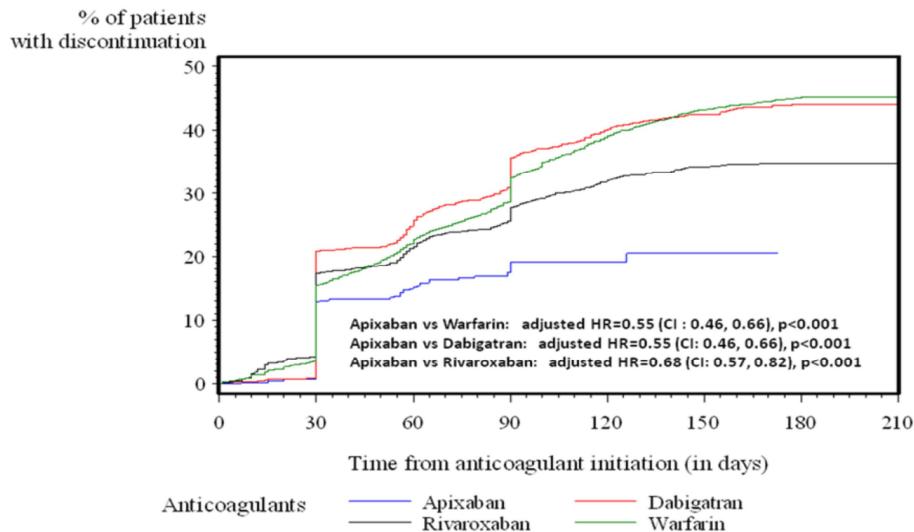
		Apixaban N=977		Dabigatran N=3278		Warfarine N=12758		Rivaroxaban N=7583	
Age (ans)	Moyenne ± écart-type	N	%	N	%	N	%	N	%
Age (ans)	18-64	350	36	1465	45	3844	30	3336	44
	65-74	246	25	779	24	2975	23	1783	24
	>75	381	39	1034	32	5939	47	2464	32
Sexe	Hommes	594	61	2159	66	7535	59	4759	63
	Femmes	383	39	1119	34	5223	41	2824	37

Source : Table 1 de l'étude CV185-319

Après ajustement sur l'âge et le sexe, la proportion de patients ayant arrêté leur traitement a été plus faible sous apixaban que sous les autres anticoagulants (cf. résultats figure 1). De même, l'analyse ajustée sur les comorbidités montre également une proportion de patients arrêtant leur traitement significativement inférieure sous apixaban que sous les autres anticoagulants.

¹⁴ Bristol-Myers Squibb. Analysis on discontinuation among warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban initiators using real-world data. Protocol CV 185-319.

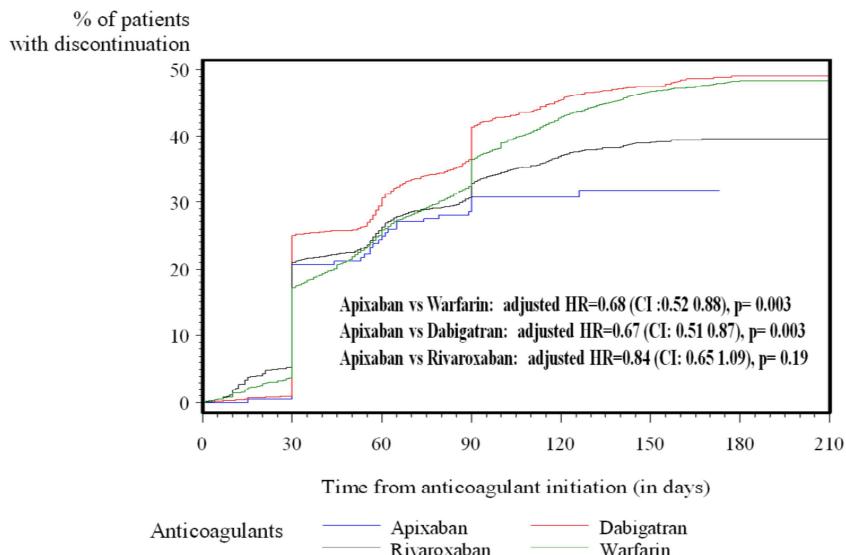
Figure 1 : Pourcentages cumulés d'arrêt de traitement – étude CV185-319



Source : figure 1 de l'étude CV185-319

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, les durées médianes de suivi de cette analyse étant courte : 61 jours pour l'apixaban, 114 jours pour le dabigatran, 114 pour la warfarine, et 99 jours pour le rivaroxaban. L'analyse de sensibilité réalisée chez les patients ayant un suivi d'au moins 100 jours ne met plus en évidence de différence versus rivaroxaban (cf. figure 2).

Figure 2 : Pourcentages cumulés d'arrêt de traitement, patients avec un suivi d'au moins 100 jours – étude CV185-319



Apixaban, n=189, dabigatran, n=1878, warfarine, n=7234, rivaroxaban, n=3719

Source : Figure 2 de l'étude CV185-319

Au total, on ne peut tirer de conclusion de ces données compte tenu de la faible durée du suivi.

08.8 Programme d'études

8.8.1 Dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (AMM)

L'octroi de l'AMM d'ELIQUIS a été accompagné d'un Plan de Gestion des Risques Européen mentionnant notamment les risques importants identifiés (saignements) et élévations transitoires des tests hépatiques, et les risques importants potentiels, (troubles de la fonction hépatique (FA)). Une pharmacovigilance additionnelle portant sur une évaluation par des hépatologues de certains événements hépatiques notifiés pendant les études pivots en cours ou à venir a été instaurée. Des questionnaires ciblés sur les saignements graves et les événements hépatiques seront utilisés. L'ANSM a également mis en place, sous la responsabilité du CRPV de Paris HEGP, un suivi mensuel national de tous les cas relevés en France, graves et non graves, spontanés et issus de la littérature.

Deux études destinées à évaluer de façon rétrospective et descriptive l'usage d'ELIQUIS sont en cours aux Pays-Bas et en Suède. Ces études sont réalisées à partir de bases de données (PHARMACO medical record linkage system) pour les Pays-Bas et d'un registre (Swedish National Prescribed Register) pour la Suède.

8.8.2 Autres études observationnelles

La Commission de la transparence a souhaité disposer de données 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 et les conditions d'utilisation d'ELIQUIS : motifs de mise sous traitement (notamment prescription de 1ère ou de 2ème 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 morbidité et mortalité (événements évités et effets indésirables, en particulier hémorragiques), l'adhésion au traitement et la qualité de vie, à moyen et long termes, et l'impact sur l'organisation des soins. Les données en vie réelle sur les ressources consommées pourraient permettre de compléter l'évaluation médico-économique.

Deux protocoles d'études ont été présentés par le laboratoire à la HAS. La première étude est une analyse rétrospective des patients traités par ELIQUIS au sein des bases de données du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM) et du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Elle permettra notamment de renseigner l'impact sur la morbidité et sur l'organisation des soins d'ELIQUIS par rapport aux autres anticoagulants. La seconde étude, transversale, faite chez des cardiologues et des médecins généralistes, inclura de manière prospective environ 1 000 patients traités par ELIQUIS et 800 patients traités par un autre anticoagulant. Elle permettra notamment de préciser les caractéristiques des patients ainsi que les conditions d'utilisation d'ELIQUIS par rapport aux autres anticoagulants. Ce programme d'études post-inscription n'a pas soulevé de réserves majeures de la HAS moyennant des propositions de modifications mineures (courrier adressé au laboratoire le 16 juillet 2014). Le rapport final avec les résultats de ces études sont annoncés au cours du second trimestre 2018.

08.9 Résumé & discussion

L'appréciation de l'intérêt thérapeutique de l'apixaban (ELIQUIS) en prévention des AVC/ES chez l'adulte ayant une fibrillation atriale non valvulaire repose sur les résultats des études pivots du dossier AMM, en particulier sur l'étude l'ayant comparé à la warfarine (ARISTOTLE).

La méthodologie de l'étude ARISTOTLE est solide (avec en particulier le double aveugle) garantissant la validité du résultat : supériorité démontrée en termes d'efficacité avec un impact significatif sur la mortalité (critère secondaire) renforçant la crédibilité du résultat sur le critère principal. Notons que l'AVC hémorragique était inclus dans le critère de jugement principal (composite) et que sa réduction contribue fortement au résultat global. Une réduction significative du risque hémorragique majeur (incluant les hémorragies intracrâniennes) est aussi établie chez les patients de cette étude pivot. On notera que les voies d'élimination dans l'organisme de l'apixaban sont multiples, avec une excréption rénale modeste (27% de la clairance totale), excréption biliaire et intestinale directe. Il n'existe pas de métabolites actifs.

L'étude ARISTOTLE a établi la supériorité de l'apixaban par rapport à la warfarine en termes de réduction de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique dans la population en intention de traiter (réduction absolue de 0,33%/an¹⁵ et relative de 21%/an) selon l'analyse séquentielle hiérarchisée.

Le pourcentage d'arrêts de traitement lié aux effets indésirables a été de 1,8% dans le groupe apixaban et de 2,6% dans le groupe warfarine. L'incidence des hémorragies majeures a été plus faible dans le groupe apixaban (2,13%/an) que dans le groupe warfarine (3,09%/an), p< 0,001. L'incidence des hémorragies gastro-intestinales a aussi été moindre sous apixaban (0,76%/an) que sous warfarine (0,86%/an).

Une réduction de la mortalité a été observée (avec une réduction du risque relatif annuel de 11 % (HR = 0,89 ; IC 95 % [0,80 ; 1,00] ; p = 0,0465) et du risque absolu de 0,42 %/an).

Le bénéfice clinique net, évalué sur un critère combinant AVC, ES, et hémorragies majeures a été en faveur de l'apixaban (3,17%/an) versus warfarine (4,11%/an), soit une réduction du risque relatif de 23 % par an (IC95% [0,69 ; 0,86]), p<0,001.

Plusieurs observations peuvent être faites sur cette étude :

- le nombre de patients sans information sur le statut vital à la fin de l'étude a été de 380 (180 dans le groupe apixaban et 200 dans le groupe warfarine) : parmi ceux-ci, les perdus de vue ont été au nombre de 69 (35 dans le groupe apixaban et 34 dans le groupe warfarine (0,4%) (cf. figure 2 en annexe) ;
- une absence de stratification sur le score CHADS ne permettant pas une évaluation fiable en fonction du risque thrombotique d'ailleurs dorénavant estimé par le score CHA2DS2-VASc : une autre publication¹⁶ donne cette information (cf. figure 3 en annexe). Le test d'interaction étant non significatif (p = 0,12), il n'y aurait pas de différence d'effet en termes d'efficacité en fonction du score CHA2DS2-VASc mais l'interprétation de ce résultat doit être prudente du fait de la multiplicité des tests d'interaction ;
- l'effet sur la mortalité en faveur de l'apixaban est établi dans la mesure où bien qu'étant un critère secondaire, le test statistique a été fait selon un plan d'analyse hiérarchisé, préétabli, ce qui valide la conclusion pour ce test au seuil de 0,05 ;
- une mortalité non statistiquement différente en cas de bon contrôle de l'INR (66% du temps entre 2 et 3) sachant que la mortalité était un critère secondaire (cf. figure 4 en annexe), que l'effet a été homogène dans toutes les classes de contrôle de l'INR pour le critère de

¹⁵ Ce qui revient à dire que l'on évite en moyenne 16 à 17 AVC en traitant 1 000 patients pendant 5 ans par apixaban plutôt que par warfarine.

¹⁶ Lopes RD et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomized controlled trial. Lancet 2012; 380: 1749-58.

- jugement principal (cf. figure 5 en annexe) et que le niveau de contrôle d'INR a été évalué par centre et non individuellement ;
- des erreurs dans l'attribution du traitement (10% pendant 1 à 3 mois) sachant que ces erreurs ne portent que sur 0,38% des boîtes dispensées ;
 - un doute sur le respect de l'insu (système d'étiquetage différent, différence dans l'épaisseur des comprimés).

Depuis le précédent avis, il n'y a pas de donnée nouvelle d'efficacité. Il n'y a pas de signal nouveau de pharmacovigilance. Les résultats des études observationnelles ne sont pas encore disponibles. Les comparaisons indirectes ne permettent pas de tirer de conclusion solide de la comparaison entre les anticoagulants, dont le dabigatran et le rivaroxaban, du fait de leur méthodologie et des caractéristiques différentes des patients inclus dans les études pivots. Les nouvelles données de tolérance ne montrent pas de signal nouveau.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique se fonde sur les données disponibles à ce jour, et sur les rapports de :

- l'ANSM¹⁷ sur les anticoagulants disponibles en France, actualisée en avril 2014.
- l'Académie Nationale de Médecine^{18,19}.

Les anticoagulants oraux antivitamine K (AVK) sont indiqués dans la prévention des accidents thrombo-emboliques, notamment en cas de fibrillation auriculaire (y compris non valvulaire). Leur utilisation nécessite une surveillance régulière de leur effet anticoagulant par la mesure de l'INR (International normalized ratio).

Trois anticoagulants oraux non antivitamine K (AOD) sont actuellement disponibles : l'apixaban (ELIQUIS), le rivaroxaban (XARELTO) et le dabigatran (PRADAXA). Les deux premiers sont des inhibiteurs directs du facteur Xa et le troisième est un inhibiteur direct de la thrombine. Tous trois ont été comparés à la warfarine. Ils ont l'AMM en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire lorsque celle-ci est associée à au moins un des facteurs de risque suivants* (soit un score CHA2DS2-VASc ≥ 1) :

- antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT)
- âge ≥ 75 ans
- insuffisance cardiaque (classe NYHA $\geq II$),
- diabète,
- hypertension.

Ces trois médicaments ont en commun l'absence de surveillance de l'anticoagulation en routine. Ils ne nécessitent pas de contrôle biologique. La dose à administrer est fixe.

On ne dispose pour l'instant d'aucun moyen de mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation qu'ils induisent. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation. Du fait de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, leur action est très sensible à l'oubli d'une prise.

¹⁷ Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. ANSM, rapport, avril 2014.

¹⁸ Bouvenot G, Bounhoure JP, Montastruc JL, Vacheron A. Les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés « nouveaux anticoagulants oraux » ou NACO). Rapport du 10 juin 2014 pour l'Académie nationale de médecine.

¹⁹ Ce rapport se fonde sur des données cliniques d'efficacité et de tolérance, de pharmacovigilance. Il rappelle également les paramètres pharmacocinétiques (voies d'élimination...) et pharmacodynamiques (effet dose-réponse, délai d'action, antagonisation des effets anticoagulants, interactions médicamenteuses) des anticoagulants d'action directe (AOC).

Il n'existe pour l'instant pas d'antidote en cas de surdosage, le risque de saignement n'étant compensé que par la brève demi-vie du médicament.

Les AVK sont les anticoagulants oraux de référence. Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument pour remplacer un traitement par antivitamine K efficace avec un INR bien équilibré, et bien toléré par un autre anticoagulant oral.

Les anticoagulants oraux non AVK sont une alternative. Ils sont, eux aussi, susceptibles d'induire des hémorragies graves. Le choix sera fait au cas par cas en tenant compte notamment de l'âge, du poids, de l'état de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance et du souhait du patient après information adaptée.

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 deuxième intention, à savoir chez :

- les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
- 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.

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 actualisées²⁰).

²⁰ AHA/ASA Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. May 2014.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

- La fibrillation auriculaire (FA) est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque. Elle augmente avec l'âge. Première cause d'embolie cérébrale d'origine cardiaque, elle est responsable d'environ 50 % des AVC ischémiques. La FA non valvulaire (FANV) engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications, l'AVC qui complique la FANV se caractérise par sa sévérité et altère le plus la qualité de vie.
- Il s'agit d'un traitement à visée préventive.
- Il existe des alternatives médicamenteuses, dont les AVK et deux anticoagulants non antivitamine K, le rivaroxaban (XARELTO) et le dabigatran (PRADAXA).
- Dans ces conditions, ELIQUIS dans cette indication est un médicament de 2ème intention lorsque la prescription d'un anticoagulant est envisagée.
- Le rapport efficacité/effet indésirables de l'apixaban, en 2^{ème} intention dans cette indication, reste important.

► **Intérêt de santé publique :**

Dans l'attente des résultats des études post-inscription, l'appréciation de l'intérêt de santé publique reste inchangée par rapport à la dernière évaluation, où il était attendu un impact faible de ELIQUIS sur la santé publique en prévention des AVC et des embolies systémiques (réduction de la morbidité et mortalité) chez les patients adultes atteints de FA non valvulaire et ayant un ou plusieurs facteurs de risque. En effet, la transposabilité des données expérimentales à la pratique n'est pas assurée, en particulier du fait des éléments suivants : démonstration de l'efficacité reposant sur un essai contrôlé versus warfarine (à noter qu'en France, la warfarine est peu prescrite par rapport à la fluindione), faible effectif de patients inclus en France dans cet essai, incertitudes sur l'impact sur la morbidité et mortalité à long terme, l'observance (2 prises/j) en l'absence de suivi biologique et les conséquences de l'absence d'antidote.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ELIQUIS reste important.

011 AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU

La Commission considère que les spécialités ELIQUIS 2,5 mg, comprimés pelliculés et ELIQUIS 5 mg, comprimés pelliculés apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de 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 tels que :

- antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT),
- âge ≥ 75 ans
- hypertension artérielle
- diabète,
- insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II).

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission confirme l'avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux Collectivités dans les indications de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65%

► Conditionnements

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

► Réévaluation

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.

ANNEXES

Figure 2 : graphique de flux (Essai ARISTOTLE)

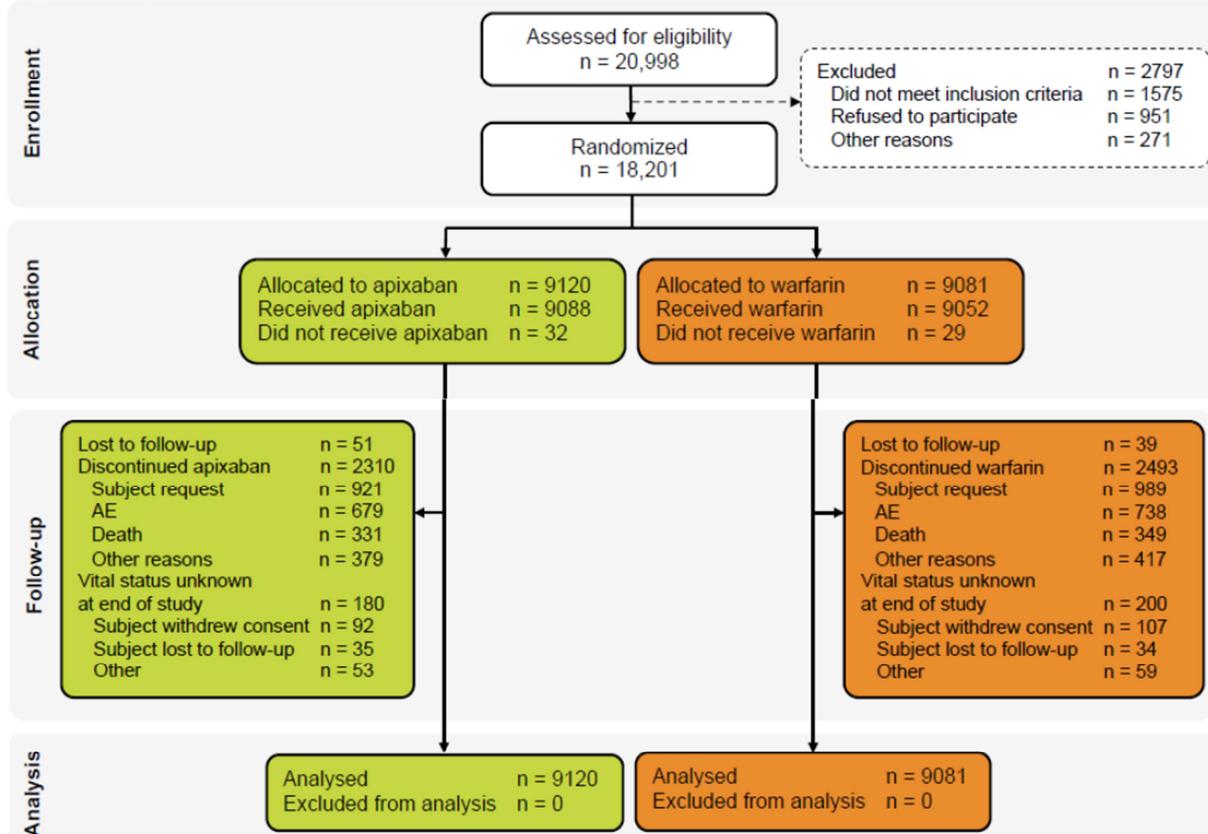


Figure 3 : analyse en sous-groupe selon le niveau de risque thromboembolique (Essai ARISTOTLE)

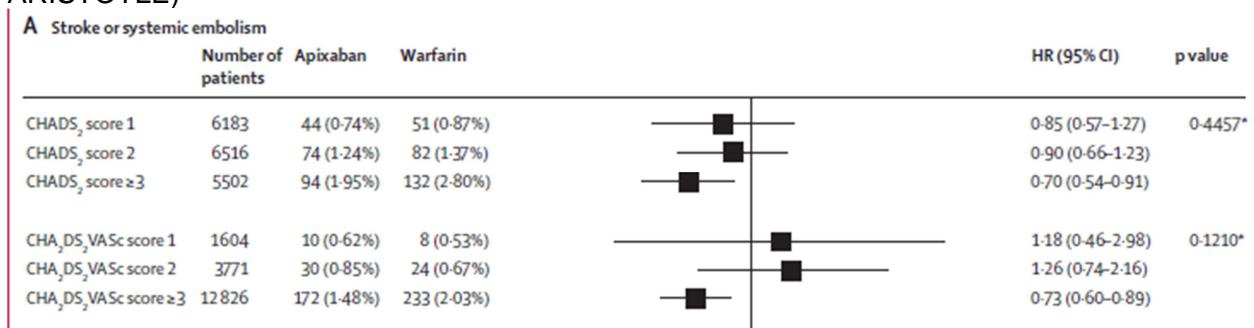


Figure 4 : estimation de l'effet sur la mortalité selon le niveau de contrôle de l'INR

Table 69 ARISTOTLE – FDA's Analysis of All-cause Death by Site TTR
ITT Population, during ITP

Site TTR (%)	Apixaban		Warfarin		A vs W - Hazard Ratio (95% CI)
	N=9120 n / J	Events / 100 pt-yr	N=9081 n / J	Events / 100 pt-yr	
≤ 55.3	156 / 2210	3.87	193 / 2189	4.91	0.79 (0.64, 0.97)
>55.3 -- ≤64.6	215 / 2829	4.09	235 / 2854	4.41	0.93 (0.77, 1.11)
>64.6 -- ≤72.7	142 / 2398	3.06	155 / 2423	3.32	0.92 (0.73, 1.16)
> 72.7	88 / 1633	2.83	86 / 1608	2.81	1.00 (0.74, 1.34)

Figure 5 : estimation de l'effet sur le critère de jugement principal selon le niveau de contrôle de l'INR

Center TTR (%)	APIXABAN	WARFARIN
< 55.2763, n/N (%)		
EVENT RATE (%/YR)	69/2197 (3.14) 1.78	88/2178 (4.04) 2.35
HAZARD RATIO (APIXABAN/WARFARIN)	0.76	
95% CI FOR HAZARD RATIO	(0.55 , 1.04)	
55.2763 - < 64.6208, n/N (%)		
EVENT RATE (%/YR)	72/2842 (2.53) 1.39	86/2865 (3.00) 1.65
HAZARD RATIO (APIXABAN/WARFARIN)	0.85	
95% CI FOR HAZARD RATIO	(0.62 , 1.17)	
64.6208 - < 72.7020, n/N (%)		
EVENT RATE (%/YR)	41/2394 (1.71) 0.90	55/2418 (2.27) 1.20
HAZARD RATIO (APIXABAN/WARFARIN)	0.75	
95% CI FOR HAZARD RATIO	(0.50 , 1.12)	
>= 72.7020, n/N (%)		
EVENT RATE (%/YR)	29/1637 (1.77) 0.95	36/1613 (2.23) 1.19
HAZARD RATIO (APIXABAN/WARFARIN)	0.79	
95% CI FOR HAZARD RATIO	(0.49 , 1.30)	

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**Avis
12 juin 2013**

*L'avis adopté par la Commission de la Transparence le 17 avril 2013
a fait l'objet d'une audition le 12 juin 2013*

ELIQUIS 2,5 mg, comprimé pelliculé

B/60 (CIP : 34009 419 456 7 0)

B/60x1 (CIP : 34009 419 457 3 1)

ELIQUIS 5 mg, comprimé pelliculé

B/60 (CIP : 34009 267 841 0 2)

B/100x1 (CIP : 34009 583 807 3 0)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

DCI	apixaban
Code ATC (année)	B01AF02 (antithrombotique)
Motif de l'examen	Inscription pour ELIQUIS 5 mg Extension d'indication pour ELIQUIS 2,5 mg
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) : - ELIQUIS 2,5 mg et 5 mg : B/60 Collectivités (CSP L.5123-2) : - ELIQUIS 2,5mg : B/60x1 - ELIQUIS 5 mg : B/60 et B/100x1
Indication concernée	« Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) 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 ≥ II) »

SMR	Important dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral ou de l'embolie systémique chez les patients atteints d'une fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque.
ASMR	<p>La Commission considère que ELIQUIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) en prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et ayant 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 $\geq II$).</p> <p>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.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1^{ère} intention, en alternative aux autres anticoagulants oraux.
Recommandations	Demande d'étude 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure européenne centralisée)	ELIQUIS 5 mg Date initiale : 19 novembre 2012 ELIQUIS 2,5 mg Date initiale (thromboprophylaxie) : 18 mai 2011 Extension d'indication (prévention des AVC et ES) : 19 novembre 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2012 B B01A B01AF B01AF02	Sang et organes hématopoïétiques Agents Antithrombotiques Inhibiteurs directs du facteur Xa apixaban
--------------------	---------------------------------------	---

02 CONTEXTE

ELIQUIS 2,5 mg est déjà indiqué en prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou et a un SMR important et une ASMR IV, mineure par rapport à l'énoxaparine (LOVENOX) en termes d'efficacité (Avis du 18 janvier 2012).

Dans l'indication prévention de l'AVC et de l'ES chez l'adulte ayant une fibrillation atriale non valvulaire et un ou plusieurs facteurs de risque, un nouveau dosage d'ELIQUIS à 5 mg en comprimé a obtenu l'AMM et demande l'inscription. Pour les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge \geq 80 ans, poids corporel \leq 60 kg, ou créatinine sérique \geq 1,5 mg/dl (133 micromoles/l), le dosage à 2,5 mg fait l'objet d'une demande d'inscription dans cette nouvelle indication.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« - Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II). »

- Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée est de deux prises orales quotidiennes de 5 mg en prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV).

Diminution de dose :

La dose recommandée est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge \geq 80 ans, poids corporel \leq 60 kg, ou créatinine sérique \geq 1,5 mg/dl (133 micromoles/l).

Le traitement doit être poursuivi à long terme.

Relais de traitement :

- Relais d'un anti-vitamine K (AVK) par ELIQUIS : le traitement par warfarine ou par un autre AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par ELIQUIS peut débuter dès que l'INR (international normalized ratio) est $< 2,0$.
- Relais d'ELIQUIS par un AVK : le traitement par ELIQUIS doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de co-administration d'ELIQUIS et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'ELIQUIS. Poursuivre la co-administration d'ELIQUIS et de l'AVK jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$.

Insuffisance rénale :

- Compte tenu de l'absence d'expérience clinique chez les patients ayant une clairance de la créatinine $< 15\text{ml/min}$, ou chez les patients bénéficiant d'une dialyse, l'apixaban n'est pas recommandé chez ces patients.
- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les patients présentant une créatinine sérique $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$ (133 micromoles/l) associée à un âge ≥ 80 ans ou à un poids corporel ≤ 60 kg doivent recevoir la dose faible d'apixaban c'est-à-dire 2,5 mg deux fois par jour.
- Les patients présentant exclusivement une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) doivent également recevoir la dose faible d'apixaban c'est à dire 2,5 mg deux fois par jour.

Insuffisance hépatique :

- ELIQUIS est contre indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

- Les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé ($\text{ALAT/ASAT} > 2 \times \text{LNS}$) ou un taux de bilirubine totale $\geq 1,5 \times \text{LNS}$ ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, ELIQUIS doit être utilisé avec précaution dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2). Avant initiation du traitement par ELIQUIS, la fonction hépatique doit être évaluée.

Poids corporel : aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont atteints.

Sujets âgés : aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont présents. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent avec une prévalence estimée entre 1 et 2 % de la population générale adulte. Elle se caractérise par une accélération marquée (350 à 600 battements par minute) et une irrégularité du rythme de contraction des oreillettes, favorisant la stase sanguine dans le ventricule gauche, et donc la formation d'un thrombus susceptible de migrer dans le cerveau ou en périphérie. La FA peut engager le pronostic vital immédiatement ou à la suite de complications, la plus grave étant l'AVC.

Le traitement antithrombotique est indispensable pour prévenir les complications thromboemboliques sauf si la FA est isolée chez un sujet de moins de 65 ans sans facteur de risque thromboembolique associé. Les antivitamines K (AVK) sont le traitement antithrombotique de référence en cas de fibrillation auriculaire chez des patients à haut risque d'AVC. Selon les recommandations d'experts les plus récentes, la place de l'aspirine + clopidogrel, voire l'aspirine en monothérapie, ne devrait être envisagé que chez les patients ne pouvant recevoir un anticoagulant oral et en l'absence de contre-indications^{1,2,3,4}.

Les AVK sont efficaces pour prévenir le risque thromboembolique associé à la fibrillation auriculaire (FA) mais au prix d'un risque accru d'hémorragie majeure (notamment intracrânienne). La réponse individuelle est variable en raison de nombreuses interactions médicamenteuses (AINS, antibiotiques, antimycosiques, statines, antiépileptiques, glucocorticoïdes ...) et alimentaires (choux, asperges riches en vitamine K par exemple) et d'un polymorphisme génétique. Les AVK nécessitent donc une prise régulière à heure fixe de l'AVK, une surveillance régulière du niveau d'anticoagulation par la mesure de l'INR (International Normalized Ratio) avec tenue d'un carnet de suivi de l'INR. Les difficultés et contraintes inhérentes à leur utilisation expliqueraient pour partie que la prescription de ces médicaments et son suivi ne sont pas optimales. En France, jusqu'à 50 % des patients ayant une FA et relevant d'un traitement anticoagulant ne recevraient pas d'AVK. D'où l'identification d'un besoin thérapeutique partiellement couvert.

Après le dabigatran etexilate (PRADAXA inhibiteur direct de la thrombine) et le rivaroxaban (XARELTO inhibiteur direct du facteur Xa), l'apixaban (ELIQUIS inhibiteur direct du facteur Xa) est le troisième anticoagulant oral pouvant représenter une alternative à la prescription d'un antivitamine K dans la FA pour prévenir la survenue d'un accident vasculaire cérébral ou d'une embolie systémique.

¹ Hirsh J. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:547S-548S.

² Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2010;31:2369-2429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.

³ Oral Anticoagulant Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2) (Suppl):e44S-e88S.

⁴ 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal* (2012) 33, 2719-2747 doi:10.1093/eurheartj/ehs253.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

- Autres anticoagulants oraux non antivitamine K :

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
XARELTO 15 et 20 mg (rivaroxaban) Bayer Santé	Oui (Inhibiteur direct du facteur Xa)	Prévention des AVC et des ES chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs FR	14/03/2012	Important	ASMR V par rapport aux AVK	oui
PRADAXA (dabigatran etexilate) Boehringer Ingelheim	Non (Inhibiteur direct de la thrombine)	Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes présentant une FANV associée à un ou plusieurs FR	29/02/2012	Important	ASMR V par rapport aux AVK	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

- Anticoagulants oraux antivitamine K :

DCI (spécialité)	Indications	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
SINTROM MINI-SINTROM (acénocoumarol) Novartis Pharma	Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certaines FA, certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires	NR	Important	NR	
PREVISCAN (Fluindione) Merck Santé				NR	Oui
COUMADINE (Warfarine) Bristol-Myers Squibb				NR	

- Acide acétylsalicylique à la posologie de 75 à 325 mg/j.

Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents. Les médicaments de référence sont les anticoagulants antivitamine K en l'absence de contre-indication. Les autres médicaments représentent une alternative. L'acide acétylsalicylique était aussi recommandée en alternative à un AVK chez les patients à risque thromboembolique faible (score de CHADS2 = 1).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

1) Données concernant la prise en charge ou non du médicament en Europe et en Amérique du nord :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Danemark	Oui	AMM
Autres pays de l'Union européenne	En cours d'évaluation	
USA (FDA)	(AMM depuis le 28/12/2012)	AMM

2) Un évaluation d'ELIQUIS par le NICE (Royaume-Uni) a été faite et est en cours de finalisation par l'IQWIG (Allemagne). En février 2013, le NICE a émis une recommandation en faveur d'ELIQUIS le considérant comme une alternative à warfarine, rivaroxaban et dabigatran chez les patients ayant une FA non valvulaire et au moins un facteur de risque d'AVC. En avril 2013, l'IQWIG a émis un avis favorable à ELIQUIS chez les patients éligibles aux AVK de plus de 65 ans et chez ceux non éligibles aux AVK.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'apixaban (ELIQUIS) en prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) chez des patients ayant une fibrillation atriale repose sur les résultats de deux études cliniques internationales de phase III, l'une versus warfarine (INR cible 2,0-3,0) (étude ARISTOTLE⁵), l'autre versus acide acétylsalicylique (étude AVERROES⁶). Les résultats de tolérance d'une étude de phase IIb comparant l'apixaban à la warfarine sont aussi présentés.

Une comparaison indirecte des résultats des études RELY (dabigatran etexilate versus warfarine), ROCKET AF (rivaroxaban versus warfarine) et ARISTOTLE a été faite.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude ARISTOTLE

Objectifs de l'étude :

- démontrer la non-infériorité d'apixaban à la posologie de 5 mg (ou 2,5 mg) x2/j par rapport à la warfarine prescrite à une posologie ajustée à l'INR (INR cible entre 2,0 et 3,0) en prévention de la survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique (ES) chez des patients adultes ayant une fibrillation atriale (FA) non valvulaire (FANV) et au moins un autre facteur de risque d'AVC.
- secondairement, démontrer la supériorité d'apixaban versus warfarine en termes d'efficacité et/ou de tolérance chez ces mêmes patients.

Plan d'étude (cf. figure 1) :

⁵ Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-92.

⁶ Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364:806-17.

Etude comparative, randomisée en 2 groupes parallèles, en double aveugle et double placebo : apixaban versus warfarine. La randomisation a été stratifiée en fonction du centre investigator et du statut du patient, selon qu'il était naïf ou non d'un traitement par AVK. Les patients étaient considérés comme naïfs même s'ils avaient reçu un AVK moins de 30 jours consécutifs. Chaque centre devait randomiser au minimum 40 % de patients naïfs.

Critères d'inclusion :

- Patients âgés d'au moins 18 ans ayant une FA ou un flutter atrial, diagnostiqués sur la base de deux épisodes documentés par un électrocardiogramme réalisé à au moins deux semaines d'intervalle au cours des douze derniers mois ;
- Associés à au moins un des facteurs de risque suivants :
 - antécédent d'AVC, d'AIT ou d'ES ;
 - âge ≥ 75 ans ;
 - insuffisance cardiaque congestive symptomatique dans les 3 mois précédents, ou dysfonction ventriculaire gauche avec une fraction d'éjection du ventricule gauche $\leq 40\%$ documentée ;
 - diabète ;
 - hypertension artérielle traitée.

Parmi les critères de non inclusion :

- risque hémorragique accru pouvant contre-indiquer le traitement anticoagulant ;
- insuffisance rénale sévère définie par une créatininémie > 221 micromoles/l ou une clairance de la créatinine < 25 ml/min ;
- traitement concomitant par acide acétylsalicylique (> 165 mg/j) ou associant acide acétylsalicylique et thiénopyridine.

Posologie des traitements anticoagulants :

- apixaban : 5 mg x2/j ou 2,5 mg x2/j chez les patients considérés à risque hémorragique élevé car remplissant au moins deux des trois critères suivants à l'inclusion :
 - âge supérieur ≥ 80 ans ;
 - poids ≤ 60 kg ;
 - altération de la fonction rénale (créatininémie ≥ 133 $\mu\text{mol/L}$)
- warfarine : administrée en une seule prise par jour, la dose visait à atteindre un INR cible compris entre 2,0 et 3,0.

Critère principal de jugement :

- délai de survenue (proportion par année) au cours de la période ITT d'un AVC⁷ ou d'une ES.

Parmi les critères secondaires d'efficacité :

- délai de survenue (proportion par année) au cours de la période ITT des événements cliniques suivants :
 - mortalité globale ;
 - composants individuels des critères composites AVC (hémorragique, ischémique ou de type indéterminé), ES ou décès toutes causes ;
 - AVC (hémorragique, ischémique ou de type indéterminé), ES, hémorragies majeures, infarctus du myocarde (IDM) ou décès toutes causes ;
 - AVC et ES, et hémorragies majeures, défini comme le bénéfice clinique net.

⁷ Le diagnostic d'AVC a été fait en cas d'apparition brutale d'un déficit focal neurologique d'origine non traumatique persistant au moins 24 heures. Une ischémie rétinienne était considérée comme un AVC. Un AIT était défini par l'apparition brutale non traumatique de symptômes neurologiques focaux persistants moins de 24 heures. La gravité de ces événements a été évaluée en utilisant le score de Rankin modifié. Les AVC ont été classés en trois catégories : ischémique, ischémique avec transformation hémorragique, hémorragique ou de type indéterminé.

Les AVC hémorragiques ont été classés en hématomes sous-duraux, hématomes sub-arachnoïdiens ou hématomes intra parenchymateux

Méthode et stratégie d'analyse des résultats :

Le choix de la borne de non infériorité visait à préserver au moins 50 % de la réduction relative du risque d'AVC ou d'ES associée à warfarine. La non-infériorité était établie si :

- la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) du risque relatif (RR) était inférieure à 1,38 avec un risque à unilatéral de 0,025,
- la limite supérieure de l'IC 99 % pour le RR était inférieure à 1,44 avec un risque à unilatéral de 0,005.

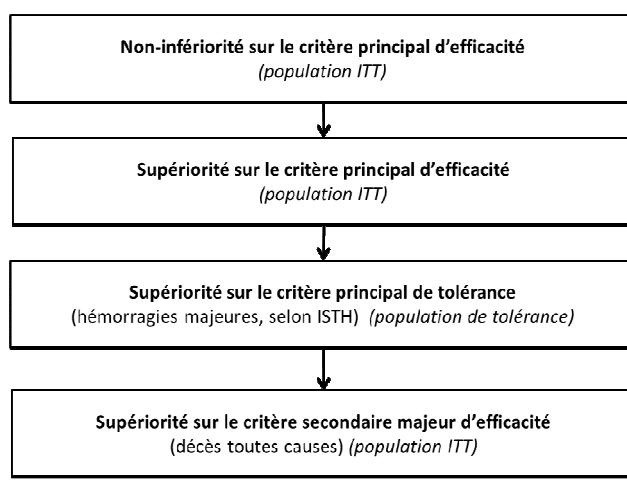
Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été fait sur la base des hypothèses suivantes :

- l'étude aurait une puissance d'au moins 90 % si un AVC ou une ES survenaient chez 448 patients.
- sur la base d'un échantillon de 18 000 patients répartis selon un ratio 1:1 dans les groupes apixaban et warfarine, et en postulant un taux d'AVC et d'ES de 1,20 pour 100 patients-années, une incidence des patients « perdus de vue » estimée à 1 %, une durée moyenne de suivi de 2,1 ans était requise pour atteindre le nombre d'événements du critère principal.

La non-infériorité a été testée dans la population ITT, et secondairement dans la population per protocole (analyse de sensibilité).

Conformément au plan d'analyse statistique de l'étude, après l'analyse de non-infériorité sur le critère principal d'efficacité, des tests successifs ont été réalisés selon un ordre hiérarchique prédéfini jusqu'à ce que la significativité statistique ne soit plus atteinte, comme suit (figure 2) :

Figure 1 : Procédure des tests séquentiels - Etude ARISTOTLE



Il est à noter qu'une analyse per protocole pour tester la non infériorité était prévue.

Analyses en sous-groupes :

Le protocole prévoyait l'analyse des critères principaux d'efficacité et de tolérance dans plusieurs sous-groupes (test d'interaction), selon notamment :

- caractéristiques démographiques (âge ; sexe ; poids, IMC) et zone géographique d'inclusion
- antécédent de traitement par warfarine ; par acide acétysalicylique.
- dose d'apixaban reçue ;
- risque cardiovasculaire (score CHADS₂ ; antécédents d'AVC ou AIT) ;
- existence d'une insuffisance rénale, d'un diabète, d'une HTA traitée, d'une insuffisance cardiaque.

Des analyses post-hoc ont aussi été réalisées chez les patients considérés à risque hémorragique accru du fait de leur âge (≥ 75 et < 80 ans ; ≥ 80 ans) et de l'existence d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 15-29 ml/min.), ainsi que chez les patients ayant reçu l'apixaban à la dose de 5 mg x2/j et ayant un seul des 3 critères de réduction de dose d'apixaban.

Le pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique entre 2,0 et 3,0 (TTR) a été évalué selon la méthode de Rosendaal. Pour évaluer l'effet de l'apixaban comparé à différents niveaux de TTR, les sites investigateurs ont été classés en 4 quartiles en fonction de la médiane de leur TTR, calculés sur les INR des patients traités par warfarine sur le site.

Résultats :

Cette étude s'est déroulée entre décembre 2006 et mai 2011. Elle a concerné 1 034 centres répartis dans 40 pays (Europe, Amérique du Nord, Asie/Pacifique et Amérique latine) dont 7 centres en France.

Trois populations d'analyse ont été définies (tableau 1) :

- population ITT : patients randomisés (18 201 patients).
- population per protocole (PP) : patients de la population ITT sans déviation majeure au protocole.
- population de tolérance : patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

Tableau 1 : Populations définies pour l'analyse - Etude ARISTOTLE

	apixaban	warfarine
Population ITT, n	9 120	9 081
Population de tolérance, n (%)	9 088 (99,6)	9 052 (99,7)
Population PP, n (%)	8 518 (93,4)	8 475 (93,3)

La proportion de patients ayant interrompu le traitement avant la fin de l'étude (plus d'un quart des patients) a été plus faible dans le groupe apixaban (25,3 %) que dans le groupe warfarine (27,5 %). La proportion de patients ayant complété l'étude a été similaire entre les deux groupes : 88,2 dans le groupe apixaban et 87,4, dans le groupe warfarine.

Caractéristiques de la population évaluée

Les caractéristiques des patients ont été similaires à l'inclusion entre les deux groupes. La majorité des patients était des hommes (65 %), caucasiens (83 %), avec un âge moyen de 69,1 ans ; près d'un tiers (31,2 %) avaient plus de 75 ans et 13,4% plus de 80 ans. Parmi les patients inclus, 42 % avaient une insuffisance rénale légère (Cl Cr entre 51 et 80 mL/min), 15 % une insuffisance rénale modérée (Cl Cr entre 30 et 50 mL/min) et 1,5 % une insuffisance rénale sévère (Cl Cr < 30 mL/min).

Le niveau de risque thromboembolique, évalué par le score CHADS₂⁸, a été de 2,1 dans les deux groupes, avec pour 35 % d'entre eux un score CHADS₂ valant 2 et pour 30 % un score ≥ 3. Près de 70 % des patients des deux groupes avaient au moins 2 facteurs de risque thromboembolique à l'inclusion. La proportion de patients ayant des facteurs de risque a été similaire entre les groupes de patients naïfs et non naïfs d'un traitement par AVK. Les facteurs de risque les plus fréquents étaient une HTA (87,4 %), une insuffisance cardiaque (35,4 %) et un âge ≥ 75 ans (31,2 %). Un antécédent d'AVC/AIT ou d'ES concernait plus de 19 % des patients. Environ 57 % des patients randomisés avaient été traités précédemment par un AVK, au moins 6 mois chez plus de 45 % d'entre eux.

Environ 57 % des patients randomisés avaient été traités précédemment par un AVK, au moins 6 mois chez plus de 45 % d'entre eux.

Traitements évalués :

La majorité des patients du groupe apixaban (95,4 %) a reçu une dose de 5 mg x2/j au moment de la randomisation sachant que 22,3 % des patients du groupe apixaban et 22,2 % des patients du groupe warfarine avaient un seul des trois critères de réduction de dose prédéfini.

La réduction de dose à 2,5 mg x2/j a donc concerné 4,6 % des patients. Il s'agissait majoritairement de femmes qui avaient un âge moyen de plus de 82 ans. Moins d'1 % d'entre elles avaient une fonction rénale normale et plus de 80 % une insuffisance rénale modérée ou sévère.

⁸ Le score CHADS₂ prend en compte un âge supérieur à 75 ans, et l'existence d'une insuffisance cardiaque congestive, d'un diabète, d'une HTA un d'antécédent d'AVC ou d'AIT.

Plus de 80 % de ces patientes avaient un risque thromboembolique élevé avec un score CHADS₂ ≥ 2.

La durée moyenne d'exposition au traitement au cours de la phase en double-aveugle a été d'environ 1,7 an (20 mois en moyenne) dans chaque groupe, correspondant à une durée totale d'exposition respectivement de 15 534 et 15 184 patients-années dans les groupes apixaban et warfarine. La durée moyenne d'exposition a été comparable chez les patients naïfs ou non d'un traitement par AVK.

Autres traitements reçus :

Les traitements concomitants ont été similaires entre les 2 groupes dans les 30 jours précédant la randomisation puis pendant l'étude. A noter que 31,7 % des patients du groupe apixaban et 30,3 % du groupe warfarine ont reçu de l'acide acétylsalicylique pendant 54 semaines en moyenne.

Contrôle de l'INR dans le groupe warfarine :

Chez les patients randomisés dans le groupe warfarine, la médiane du pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique cible (TTR) a été de 66 %. La limite entre le 1er et le 2ème quartile était de 52,4 % et la limite entre le 3ème et 4ème quartile de 76,5 %.

Rappel :

- Dans l'étude ROCKET AF (XARELTO), le pourcentage de temps moyen passé par les patients recevant la warfarine dans l'intervalle thérapeutique (TTR) avait été de 55,16% et le temps médian de 57,83%. Le TTR a été de 70,18 % pour l'intervalle d'INR compris entre 1,8 et 3,2. Les patients « naïfs des AVK » à l'inclusion avaient eu un moins bon contrôle de leur INR et un temps passé dans l'intervalle plus faible. Le TTR avait été plus faible aussi en cas d'insuffisance cardiaque congestive (soit chez 62% des patients avec un pourcentage moyen de 52,9% versus 59,6% en l'absence de ce facteur de risque). Des différences régionales importantes avaient été notées avec un temps médian dans l'intervalle plus élevé en Amérique du Nord (64,13%) et en Europe de l'Ouest (60,62%). Dans les autres régions, le TTR avait été plus bas qu'attendu (avec INR <2).

- Dans l'étude RELY (PRADAXA), le pourcentage moyen de temps passé dans la zone cible avait été de 64,4 % (médiane 67 %) ce qui était proche des précédentes études où les patients avaient été traités par warfarine [SPORTIF-V (59%), SPORTIF III (66%), ACTIVE-W (64%), AMADEUS (63%) et AFFIRM (62%)].

Résultats d'efficacité :

Critère principal de jugement principal

L'apixaban a démontré sa non-infériorité par rapport à la warfarine dans la population ITT (HR = 0,79 ; IC 99 % [0,62 ; 1,00] ; p = 0,0001).

Ce résultat est confirmé par l'analyse dans la population PP (HR = 0,69 ; IC 99 % [0,52 ; 0,92] ; p = 0,0001).

Tableau 3 : Critère principal d'efficacité (Période ITT/Populations PP et ITT) - Etude ARISTOTLE

	Population PP		Population ITT	
	apixaban	warfarine	apixaban	warfarine
N	8 518	8 475	9 120	9 081
AVC et ES, n (%)	138 (1,62)	200 (2,36)	212 (2,32)	265 (2,92)
Taux (%/année)	0,96	1,39	1,27	1,60
Hazard Ratio [IC 99 %]	0,69 [0,52 ; 0,92]		0,79 [0,62 ; 1,00]	
Test unilatéral de non-infériorité (p)	<.0001		<.0001	
Réduction du risque absolu versus warfarine (%/année, IC95%)	0,43 [0,41 ; 0,44]		0,33 [0,30 ; 0,35]	
NNT [IC 95%]	-		303 [286 ; 333]	

NNT : nombre de patients à traiter

Critères secondaires d'efficacité

La non-infériorité sur le critère principal d'efficacité ayant été démontrée dans les populations ITT et PP, les différents critères secondaires d'efficacité suivants ont été testées conformément à la procédure hiérarchisée des tests statistiques prévus au protocole :

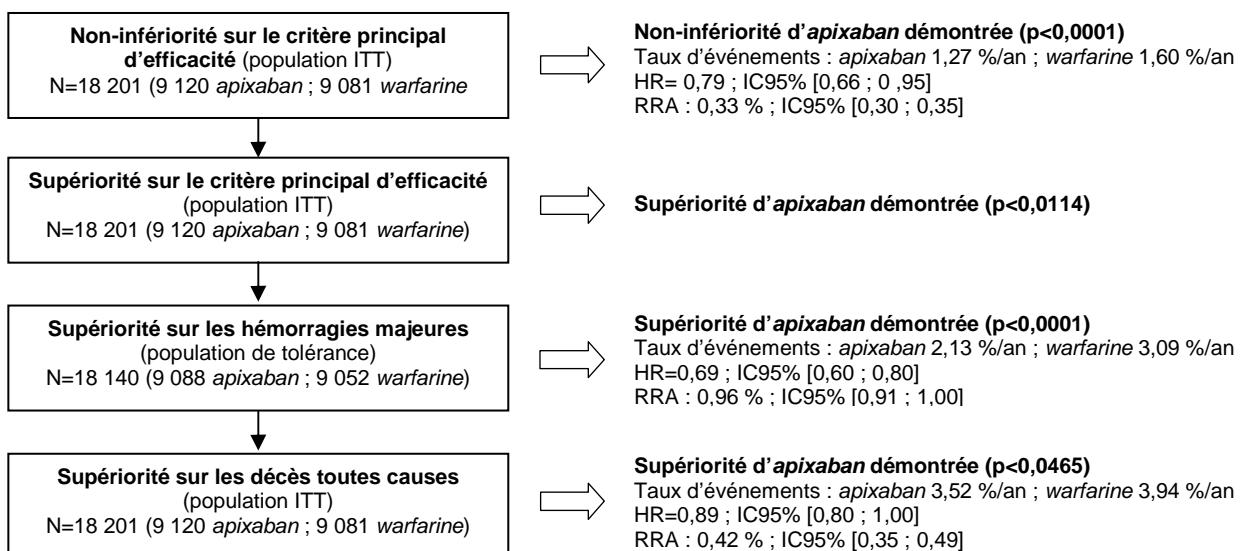
- **analyse de supériorité sur le critère principal de jugement** : le risque de survenue d'un AVC ou d'une ES par an pendant la période en ITT a été de 1,27 % dans le groupe apixaban et de 1,60 % dans le groupe warfarine. L'apixaban a été plus efficace que la warfarine, avec une réduction du risque relatif annuel de l'incidence des AVC et des ES de 21 % ($HR = 0,79$; IC 95 % [0,66 ; 0,95] ; $p = 0,01$ pour la supériorité) et du risque absolu de 0,33 %/an. Il faut traiter en moyenne 303 patients par apixaban pendant une année pour éviter un AVC ou une ES comparé à warfarine. Cette réduction des AVC et des ES a été comparable dans les sous-populations de patients naïfs et non naïfs d'un traitement par AVK.

- **analyse de supériorité sur les hémorragies majeures selon l'ISTH** : le risque de survenue d'une hémorragie majeure a été de 2,13%/an dans le groupe apixaban et de 3,09%/an dans le groupe warfarine. Le risque de survenue des hémorragies majeures (ISH) est plus faible sous apixaban que sous warfarine, avec une réduction du risque relatif annuel de 31 % ($HR = 0,69$; IC 95 % [0,60 ; 0,80] ; $p < 0,001$) et du risque absolu de 0,96 %/an. Il faut traiter en moyenne 104 patients par apixaban pendant un an pour éviter une hémorragie majeure comparé à warfarine.

- **analyse de supériorité sur la mortalité globale** : le risque de décès a été de 3,52 %/an dans le groupe apixaban et 3,94 %/an dans le groupe warfarine. L'apixaban a réduit davantage le risque des décès toutes causes que la warfarine, avec une réduction du risque relatif annuel de 11 % ($HR = 0,89$; IC 95 % [0,80 ; 1,00] ; $p = 0,0465$) et du risque absolu de 0,42 %/an. Il faut traiter en moyenne 238 patients par apixaban pendant un an pour éviter un décès toutes causes comparé à warfarine.

Synthèse des résultats des tests séquentiels :

Figure 2 : Résultats des tests séquentiels – Etude ARISTOTLE



IC : Intervalle de confiance ; ITT : En intention de traiter ; RRA : Réduction du risque absolu ; RRR : Réduction du risque relatif

Autres critères secondaires d'efficacité

La majorité des événements du critère de jugement principal survenus au cours de l'étude ont été des AVC. Ce sont les AVC hémorragiques qui sont survenus le moins fréquemment dans le groupe apixaban par rapport au groupe warfarine ($HR=0,51$; IC95% [0,35 ; 0,75]). On notera que, par rapport à la warfarine, l'apixaban a réduit le risque relatif annuel des AVC invalidants (score de Rankin 3 à 6) de 29 % ($p=0,0178$) et celui des AVC fatals de 41 % ($p=0,0172$).

Le taux annuel d'IDM n'a pas différé statistiquement entre les groupes apixaban et warfarine, avec un taux annuel d'IDM de 0,53 % dans le groupe apixaban versus 0,61 % dans le groupe warfarine ($HR = 0,88$ IC 95 % [0, 77- 1,13]), différence non significative.

Tableau 4 : Principaux critères secondaires d'efficacité (Période et Population ITT) - Etude ARISTOTLE

	<i>apixaban</i>		<i>warfarine</i>		<i>apixaban versus warfarine</i>	
	N=9 120 (%)	Taux (%/an)	N=9 081 n (%)	Taux (%/an)	HR [IC95%]	p
AVC ischémiques ou de type indéterminé	162 (1,78)	0,97	175 (1,93)	1,05	0,92 [0,74 ; 1,13]	0,4220
AVC hémorragiques	40 (0,44)	0,24	78 (0,86)	0,47	0,51 [0,35 ; 0,75]	0,0006
ES	15 (0,16)	0,09	17 (0,19)	0,10	0,87 [0,44 ; 1,75]	0,7020
IDM	90 (0,99)	0,53	102 (1,12)	0,61	0,88 [0,66 ; 1,17]	0,3720
AVC, ES, IDM ou décès toutes causes	810 (8,88)	4,85	906 (9,98)	5,49	0,88 [0,80; 0,97]	0,0107
Conséquences de l'AVC						
Score Rankin manquant	59 (0,65)	0,35	62 (0,68)	0,37	0,95 [0,66 ; 1,35]	0,7612
AVC non invalidants (Rankin 0-2)	63 (0,69)	0,37	70 (0,77)	0,42	0,89 [0,64 ; 1,26]	0,5191
AVC Invalidants (Rankin 3-6)	85 (0,93)	0,50	118 (1,30)	0,71	0,71 [0,54 ; 0,94]	0,0178
Décès (Rankin fatal)	32 (0,35)	0,19	54 (0,59)	0,32	0,59 [0,38 ; 0,91]	0,0172
Mortalité globale	603 (6,61)	3,52	669 (7,37)	3,94	0,89 [0,80 ; 1,00]	0,0465
Décès de cause vasculaire	308 (3,38)	1,80	344 (3,79)	2,02	0,89 [0,76 ; 1,04]	-
Décès de cause non vasculaire	196 (2,15)	1,14	208 (2,29)	1,22	0,93 [0,77 ; 1,13]	-
Décès de cause inconnue	99 (1,09)	0,58	117 (1,29)	0,69	0,84 [0,64 ; 1,09]	-
Bénéfice clinique net	N=9 088 n (%)	Taux (%/an)	N=9 052 n (%)	Taux (%/an)	HR [IC95%]	p
AVC, ES ou hémorragie majeure	521 (5,71)	3,17	666 (7,33)	4,11	0,77 [0,69 ; 0,86]	<.0001
AVC, ES, hémorragie majeure ou décès toutes causes	1 009 (11,06)	6,13	1 168 (12,86)	7,20	0,85 [0,78 ; 0,92]	0,0002

AVC : Accident vasculaire cérébral ; ES : Embolie systémique ; IC : Intervalle de confiance ; IDM : Infarctus du myocarde

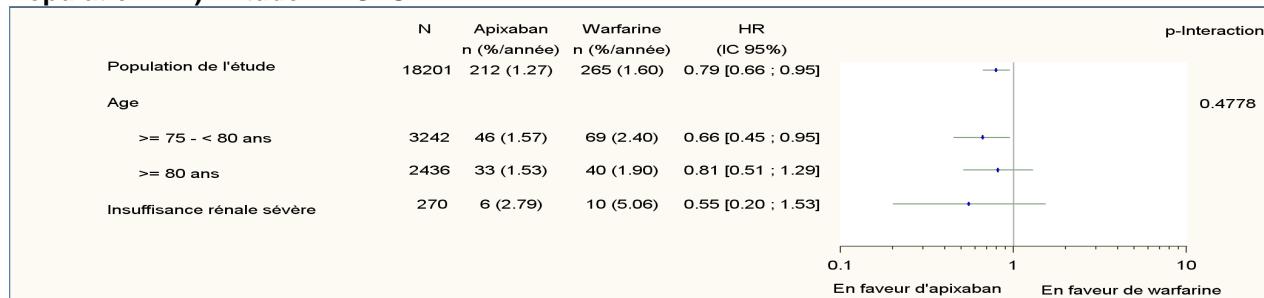
Analyse d'efficacité dans les sous-groupes :

Analyses pré-spécifiés : les résultats sur le critère principal d'efficacité dans les divers sous-groupes pré-spécifiés ont été homogènes avec ceux de la population globale de l'étude.

Analyses post-hoc à titre exploratoire :

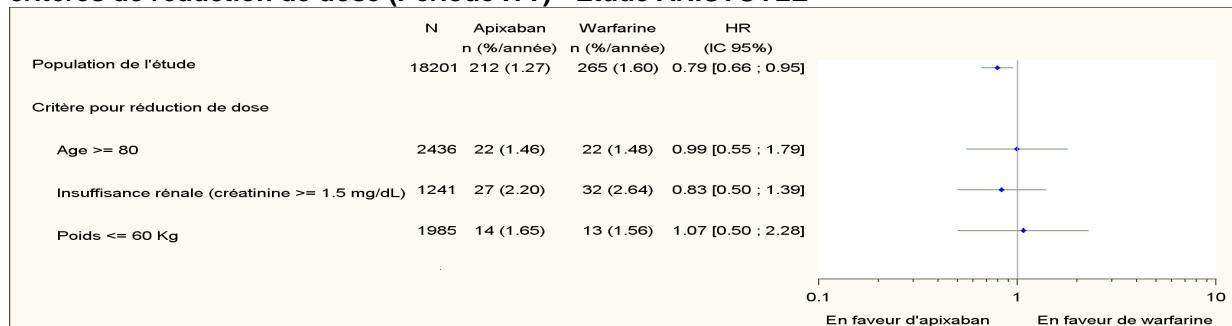
Les résultats sur le critère principal d'efficacité chez les patients à risque hémorragique accru (plus de 75 ans, insuffisants rénaux sévères) sont homogènes avec ceux observés dans la population globale de l'étude.

Figure 3 : résultats du critère principal d'efficacité chez les patients ≥ 75 ans et IR sévères (Période et Population ITT) - Etude ARISTOTLE



Les résultats de l'analyse post-hoc faite chez les patients ayant un seul des 3 critères de réduction de dose d'apixaban ne sont pas similaires avec ceux de la population globale de l'étude :

Figure 4 : résultats du critère principal d'efficacité chez les patients ayant eu un seul des trois critères de réduction de dose (Période ITT) - Etude ARISTOTLE



Analyse d'efficacité selon le TTR (temps passé dans l'intervalle thérapeutique)

L'apixaban a entraîné une réduction numérique des AVC et des embolies systémiques par rapport à la warfarine pour tous les niveaux de TTR des différents centres, avec une quantité d'effet homogène ($HR=0,73$; IC 95 % [0,38 - 1,40]) avec celle de la population globale ($HR=0,79$) dans le quartile supérieur (médiane $>76,5\%$), différence non significative.

8.1.2 Etude AVERROES

Objectifs principaux de l'étude :

L'étude visait à démontrer la supériorité d'apixaban versus acide acétylsalicylique en prévention des AVC ou des ES (critère principal de jugement) chez des patients ayant une FANV et au moins un facteur de risque, ces patients étant non éligibles à un traitement par anticoagulant AVK. En cas de validation de cette hypothèse de supériorité, la démonstration de la supériorité d'apixaban sur l'acide acétylsalicylique en prévention des événements vasculaires majeurs et de la mortalité globale a été recherchée selon une procédure séquentielle de tests hiérarchisés.

Plan d'étude :

Etude comparative, randomisée en 2 groupes parallèles, double aveugle, double-placebo : apixaban versus acide acétylsalicylique.

Critères d'inclusion :

- Patients âgés d'au moins 50 ans ayant une FA permanente, paroxystique ou persistante, documentée à l'inclusion ou au cours des 6 mois précédents et au moins un facteur de risque parmi les suivants : âge \geq 75 ans ; antécédents d'AVC ou d'AIT ; insuffisance cardiaque (au moins de classe II d'après la classification de la New York Heart Association (NYHA) ou une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) \leq 35% mesurée au cours des 6 mois précédent l'inclusion) ; diabète ; HTA traitée ; pathologie artérielle périphérique documentée (précédente revascularisation artérielle, amputation d'un membre ou d'un pied, ou claudication intermittente avec un rapport des pressions systolique à la cheville et au bras $<$ 0,9).
- Patients non éligibles à un traitement par un anticoagulant AVK :
 - Non éligibilité considérée comme « démontrée » :
 - surveillance biologique non satisfaisante : mesure de l'INR non réalisée ou non maintenue dans l'intervalle cible ;
 - survenue d'effets indésirables hémorragiques ou non ;
 - refus du patient de continuer son traitement par AVK ;
 - incapacité ou refus d'adhérer à la surveillance de l'INR et à l'adaptation des doses requises.
 - Non éligibilité « suspectée » :
 - incapacité attendue du patient à la surveillance biologique du traitement par AVK ;
 - incapacité attendue de respecter les restrictions nutritionnelles (dont l'alcool) et médicamenteuses ;
 - risque attendu lié aux AVK supérieur au bénéfice potentiel de prévention des AVC ou des ES ;
 - refus par le patient d'un traitement par AVK.

Parmi les critères de non inclusion :

- risque hémorragique accru ;
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $<$ 25 mL/min) ;

Posologie des traitements anticoagulants :

- apixaban : 5 mg x2/j ou 2,5 mg x2/j chez les patients ayant un risque hémorragique élevé, remplissant au moins deux des trois critères suivants à l'inclusion (âge \geq 80 ans ; poids corporel \leq 60 kg ; créatininémie \geq 133 μ mol/L).
- acide acétylsalicylique : entre 81 à 324 mg/j (choix de l'investigateur).

Critères de jugement :

- critère principal d'efficacité : délai de survenue d'un AVC ou d'une ES au cours de la période en ITT (1^{er} objectif).
- délai de survenue d'un AVC, d'une ES, d'un IDM ou d'un décès de cause vasculaire, au cours de la période en intention de traiter. Ce critère correspondait aux événements vasculaires majeurs (2^{ème} objectif).
- mortalité globale (3^{ème} objectif).

Parmi les critères secondaires d'efficacité :

- délai de survenue, au cours de la période en ITT, des composants individuels des critères composites.
- hospitalisations de cause cardiovasculaire.
- critère composite associant AVC, ES, IDM, décès de cause vasculaire, ou hémorragie majeure définie comme le « bénéfice clinique net ».

Méthode et stratégie d'analyse des résultats :

Les 3 objectifs de l'étude ont été analysés avec la méthode hiérarchique séquentielle, méthode pré-spécifiée dans le protocole de l'étude, pour contrôler le risque de première espèce à 0,05 (bilatéral) :

- Démonstration de la supériorité d'apixaban sur le critère principal d'efficacité (prévention des AVC confirmés (hémorragique, ischémique ou de type indéterminée) ou des ES) comparée à acide acétylsalicylique.
- En cas de validation de cette hypothèse de supériorité, l'objectif était d'établir la supériorité d'apixaban sur la prévention des événements vasculaires majeurs comparée à acide acétylsalicylique.
- Si la supériorité était démontrée sur ce dernier critère, l'objectif était d'établir la supériorité d'apixaban sur les décès toutes causes comparée à acide acétylsalicylique.

La supériorité d'apixaban sur le critère principal d'efficacité était établie si le risque relatif était inférieur à 1, ce dernier représentant le risque d'apixaban par rapport à acide acétylsalicylique, mesuré par le HR. Il a été estimé qu'un total de 5 600 patients devaient être randomisés dans un des deux bras de l'étude (2 800 patients chacun) sur la base des hypothèses suivantes :

Avec un suivi moyen estimé d'environ 1,6 ans, un taux d'AVC de 3,3 pour 100 patient-années dans le groupe acide acétylsalicylique, une incidence de perdus de vue estimée à 1 %, l'étude aurait une puissance d'au moins 90 % pour observer une réduction du risque relatif des événements de 35 % avec apixaban comparé à acide acétylsalicylique, avec un risque unilatéral α de 0,025, si 226 patients⁹ avaient un AVC ou une ES.

Le protocole de l'étude prévoyait 2 analyses intermédiaires : après la survenue de 113 événements du critère principal d'efficacité, soit 50 % des 226 événements attendus, et après la survenue de 170 événements de ce critère, soit 75 % des événements attendus.

A titre d'information : Le critère d'évaluation principal était également surveillé avec la méthode conservatrice de Peto (limite Haybittle - Peto modifiée des 3 écarts-types (bilatéral p-value < 0,0026). L'effet du traitement a été estimé avec un modèle Cox. Le risque relatif et son IC à 95% ont été calculés par le HR. L'hypothèse de proportionnalité a été également testée en supposant que le taux de risque était constant dans chacune des quatre périodes de temps pré-spécifiées choisies (de 0 à < 9 mois ; de 9 à 18 mois ; de 18 à < 27 mois ; 27 mois et plus). Une analyse de sensibilité a été prévue pour évaluer le critère principal de l'étude sur la population PP.

Analyses en sous-groupes :

Le protocole prévoyait l'analyse des critères principaux d'efficacité et de tolérance dans plusieurs sous-groupes (test d'interaction), selon notamment :

- caractéristiques démographiques (âge ; sexe ; poids, IMC) et zone géographique d'inclusion
- antécédent de traitement par warfarine ; par acide acétylsalicylique.
- causes de non traitement par AVK.
- posologie d'apixaban et d'acide acétylsalicylique reçue ;
- risque cardiovasculaire (score CHADS₂ ; antécédents d'AVC ou AIT) ;
- existence et sévérité d'une insuffisance rénale, d'un diabète, d'une HTA traitée, d'une insuffisance cardiaque.

Résultats :

L'étude s'est déroulée entre septembre 2007 et décembre 2009. Elle a concerné 526 centres répartis dans 36 pays (Europe, Amérique du Nord, Asie/Pacifique et Amérique latine) dont 8 centres en France.

Trois populations ont été définies pour l'analyse statistique :

- Population d'analyse principale (ITT) : patients randomisés :

⁹ Le nombre de 226 patients requis dans cette étude est issu d'un taux d'évènement estimé à partir d'études cliniques similaires.

- Population per protocole (PP) : patients randomisés à l'exclusion de ceux ayant une déviation majeure au protocole.
- Population de tolérance : patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

Les populations de patients définies pour les analyses sont présentées ci-dessous, la proportion de patients dans chacune d'elle a été similaire entre les deux groupes :

Tableau 6 : Populations définies pour l'analyse – Etude AVERROES

	<i>apixaban</i>	<i>acide acétylsalicylique</i>
Population ITT, n	2 807	2 791
Population de tolérance, n/%	2 798 (99,7)	2 780 (99,6)
Population PP, n/%	2 714 (96,7)	2 695 (96,6)
Patients ayant arrêté le traitement, n (%)	558 (19,9)	649 (23,3)

La durée moyenne d'exposition au traitement a été d'environ 59 semaines dans les deux groupes, correspondant à 3 193 et 3 150 patients-années respectivement dans les groupes apixaban et acide acétylsalicylique. Au total, 5 598 patients ont été randomisés (population ITT) : 2 807 patients randomisés dans le groupe apixaban et 2 791 dans le groupe acide acétylsalicylique.

Caractéristiques de la population évaluée :

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été similaires dans les 2 groupes de traitement. L'âge moyen des patients était d'environ 70 ans. Plus de 69 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, et 33,8 % avaient 75 ans et plus. La majorité des patients étaient des hommes (environ 58 % dans les deux groupes), caucasiens (plus de 78 % dans les deux groupes). Les deux tiers avaient une fonction rénale altérée, 17 % avec une insuffisance rénale modérée et 2 % une insuffisance rénale sévère. Le score CHADS₂ moyen était de 2 dans les deux groupes de traitement : 38 % avaient un score CHADS₂ = 1, 35 % un score CHADS₂ = 2 et 26 % un score CHADS₂ ≥ 3. De plus, 61,4 % des patients des deux groupes avaient au moins 2 facteurs de risque thromboembolique.

Traitements évalués

- acide acétylsalicylique : la majorité des patients (90,8 %) a reçu une faible posologie d'acide acétylsalicylique, essentiellement 81 mg/j (64,3 %) et 162 mg/j (26,2 %). Environ 76 % des patients randomisés dans les deux groupes avaient reçu l'acide acétylsalicylique avant le début de la période en double-aveugle, suggérant ainsi qu'une proportion significative des patients de l'étude était tolérante à acide acétylsalicylique au moment de l'inclusion. De plus, 15 % des patients randomisés dans les deux groupes avaient été traités par un anticoagulant oral, avant le début de la période en double-aveugle.
- apixaban : la majorité des patients (93,6 %) a reçu de l'apixaban à la posologie de 5 mgx2/j. Les caractéristiques des patients ayant reçu 2,5 mg x2/j ont été similaires dans les 2 groupes. Ces patients avaient un âge moyen supérieur à 83 ans et étaient majoritairement des femmes, et 90 % avaient un risque thromboembolique élevé avec un score CHADS2 ≥ 2.

Motifs de la non-éligibilité à un traitement par AVK

Ces motifs ont été similaires entre les deux groupes randomisés, ainsi que dans les sous-groupes des patients naïfs de traitement par AVK ou non. Près de 40% des patients randomisés dans les deux groupes avaient déjà été traités par AVK, prescrits dans 37,7 % des cas, dans l'indication FA. La durée moyenne de traitement avait été inférieure à 6 mois pour 17,8 % des patients et de plus de 24 mois pour 12,3 % des patients.

Parmi les patients ayant déjà reçu un traitement par AVK : 48,4 % avaient eu des difficultés pour le contrôle de l'INR, 23,5 % avaient été plus de la moitié du temps en dehors de l'intervalle thérapeutique cible [INR : 2,0-3,0] et 23,9 % avaient eu des hémorragies sous AVK, parfois majeures (4,3% d'entre eux). L'arrêt du traitement par AVK a été expliqué essentiellement par la décision du médecin (20,4 %) ou du patient (19,7 %), des difficultés du contrôle de l'INR (19,1 %) ou la survenue d'hémorragie (11,9 %).

Résultats d'efficacité :

L'étude AVERROES a été arrêtée après la deuxième analyse intermédiaire prévue au protocole et selon les recommandations du Comité Indépendant de Surveillance des Données pour les raisons suivantes : supériorité de la réduction du risque d'AVC et d'ES chez les patients traités par apixaban par rapport à ceux traités par acide acétylsalicylique, $p<0,00006$ dans les deux analyses, avec un profil de tolérance similaire entre les deux groupes.

Critère principal de jugement principal

Tableau 7 : critère principal d'efficacité (AVC ou ES) (Période ITT / Populations PP et ITT) - Etude AVERROES

	Population PP		Population ITT	
	apixaban	AAS	apixaban	AAS
N	2 714	2 695	2 807	2 791
AVC ou ES. n (%)	48 (1,77)	105 (3,90)	51 (1,82)	113 (4,05)
Taux, %/année	1,57	3,48	1,62	3,63
Hazard Ratio [IC95%]	0,45 [0,32 ; 0,64]		0,45 [0,32 ; 0,62]	
Test bilatéral de supériorité (p)	<0.00001		<0,00001	
Réduction du risque absolu versus AAS (%/année, IC95%)	2,01 [1,9 ; 2,12]		2,01 [1,9 ; 2,13]	
NNT [IC 95 %]	-		50 [47 ; 53]	

AAS : acide acétylsalicylique ; IC : Intervalle de confiance ; NNT : nombre de patients à traiter

Critères secondaires d'efficacité

La supériorité sur le critère principal d'efficacité ayant été démontrée dans la population ITT, les critères secondaires d'efficacité suivants ont été testés conformément à la procédure hiérarchisée des tests statistiques prévus au protocole :

- Evénements vasculaires majeurs (critère composite associant les AVC, les ES, les IDM et les décès de cause vasculaire) : le taux annuel a été de 4,21 % dans le groupe apixaban et de 6,35 % dans le groupe acide acétylsalicylique. L'apixaban a montré une réduction de 34 % de ces événements comparé à l'acide acétylsalicylique ($HR = 0,66$; IC 95 % [0,53 – 0,83] ; $p = 0,00026$), soit une réduction du risque absolu de 2,14 %. Il faut traiter en moyenne 47 patients par apixaban pendant un an pour éviter un événement vasculaire majeur, comparé à acide acétylsalicylique.
- Mortalité globale : la différence n'est pas significative entre les deux groupes. A noter que le nombre d'événements observés a été inférieur dans le groupe apixaban à celui du groupe acide acétylsalicylique, de même que celui des décès de cause vasculaire et non vasculaire.

Autres critères secondaires d'efficacité :

Tableau 8 : Composants du critère principal (Période et Population ITT) - Etude AVERROES

	<i>apixaban</i>	<i>acide acétylsalicylique</i>
N	2 807	2 791
AVC ischémiques ou de type indéterminé, n (%)	43 (1,53)	97 (3,48)
Taux, %/année	1,37	3,11
Hazard Ratio [IC95%]	0,44 [0,31; 0,63]	
Test bilatéral de supériorité (p)	< 0,00001	
Réduction du risque absolu versus AAS (%/année, IC95%)	1,74 [1,6 ; 1,8]	
AVC hémorragiques, n (%)	6 (0,21)	9 (0,32)
Taux, %/année	0,19	0,28
Hazard Ratio [IC95%]	0,67 [0,24 ; 1,88]	
Test bilatéral de supériorité (p)	0,44707	
Réduction du risque absolu versus AAS (%/année, IC95%)	0,09 [0,07 ; 0,11]	
ES, n (%)	2 (0,07)	13 (0,47)
Taux, %/année	0,06	0,41
Hazard Ratio [IC95%]	0,15 [0,03 ; 0,68]	
Test bilatéral de supériorité (p)	0,01390	
Réduction du risque absolu versus AAS (%/année, IC95%)	0,35 [0,33 ; 0,37]	

Tableau 9 : Critères secondaires et composites (Période et Population ITT) - Etude AVERROES

	<i>apixaban</i>		<i>acide acétylsalicylique</i>		<i>apixaban versus acide acétylsalicylique</i>	
	N=2 807 n (%)	Taux (%/an)	N=2 791 n (%)	Taux (%/an)	HR [IC95%]	p
IDM	24 (0,86)	0,76	28 (1,00)	0,89	0,86 [0,50 ; 1,48]	0,58618
Conséquences de l'AVC						
AVC non invalidants (Rankin 0-2)	18 (0,64)	0,57	35 (1,25)	1,11	0,51 [0,29 ; 0,91]	0,02175
AVC Invalidants Rankin 3-6)	31 (1,1)	0,98	72 (2,58)	2,29	0,43 [0,28 ; 0,65]	0,0008
Décès (Rankin fatal*)	13 (0,46)	0,41	16 (0,57)	0,50	0,81 [0,39 ; 1,68]	0,56414
Mortalité globale	111 (3,95)	3,51	140 (5,02)	4,42	0,79 [0,62 ; 1,02]	0,06782
Décès de cause vasculaire	84 (2,99)	2,65	96 (3,44)	3,03	0,87 [0,65 ; 1,17]	0,36586
Décès de cause non vasculaire	27 (0,96)	0,85	44 (1,58)	1,39	0,62 [0,38 ; 1,00]	0,04783
Hospitalisations pour cause cardiovasculaire	367 (13,07)	12,50	455 (16,3)	15,79	0,79 [0,69 ; 0,91]	0,0009
Bénéfice clinique net*	128 (4,57)	4,03	198 (7,12)	6,32	0,64 [0,51 ; 0,80]	<0,0001

* : Bénéfice clinique net : événements vasculaires majeurs et les hémorragies majeures

Critères d'efficacité dans les sous-groupes :

L'effet d'apixaban versus acide acétylsalicylique sur la réduction des événements du critère principal d'efficacité observé dans la population globale de l'étude a été homogène quelle que soit la sous-population de patients prédéterminée. Aucune des analyses d'interaction n'a été significative à l'exception de celle réalisée sur le poids: RR = 0,84 IC95% [0,44-1,58] pour un poids < 60 kg et RR = 0,36 IC95% [0,24-0,53], p =0,02.

8.1.3 Comparaisons indirectes

Méthodologie

Trois essais ont été retenus sachant que les données sélectionnées proviennent d'études cliniques de phase III, randomisées, avec un traitement contrôle permettant la connexion dans le réseau des comparaisons à l'étude apixaban versus warfarine : RE-LY (dabigatran etexilate 110 mg et 150 mg), étude de non-infériorité ouverte ; ROCKET-AF (rivaroxaban, 20 mg), étude de non-infériorité en double aveugle ; ARISTOTLE (apixaban 5 mg), étude de non-infériorité en double aveugle.

La méthode de combinaison des Odds-ratios par une méta-analyse à effet aléatoire a été appliquée pour dégager un Odds-ratio global avec un IC à 95%. Les comparaisons indirectes ajustées ont été menées selon la méthode de Bucher. Les calculs ont été effectués à partir des données des analyses en intention de traiter.

Au total, 50 578 patients ont été inclus : 18 113 patients dans l'étude RELY, 14 264 dans l'étude ROCKET-AF et 18 201 dans ARISTOTLE).

Les caractéristiques démographiques des patients et le niveau de risque d'AVC ont été similaires à l'inclusion dans les études RELY et ARISTOTLE (CHADS₂ moyen respectivement de 2,2 et 2,1). En revanche, les patients de l'étude ROCKET-AF étaient un peu plus âgés et avaient un score CHADS₂ moyen supérieur à ceux des deux autres études.

Tableau 5 : Principales caractéristiques des patients des études RELY, ROCKET-AF et ARISTOTLE

Caractéristiques des patients	RE-LY ¹⁰ N=18 113	ROCKET-AF ¹¹ N= 14 264	ARISTOTLE N= 18 201
Age (année)	71,5 ± 8,7	73 (65-78)	69,1 ± 9,61
Femme (%)	36,4	39,7	35,3
Score CHADS ₂ moyen	2,2	3,5	2,1
CHADS ₂ > 3 (%)	32,5	87,0	30,2
Antécédent d'AVC, d'AIT ou d'ES (%)	20,0	54,8	19,7
Insuffisance cardiaque (%)	32,0	32,5	35,4
Diabète (%)	23,3	40,0	24,9
HTA traitée (%)	78,9	90,5	87,6

Les études ROCKET-AF et ARISTOTLE ont été des études en double-aveugle et RELY une étude ouverte. La comparaison ouverte pouvant conduire à une surestimation de la quantité d'effet du traitement¹², une analyse ancillaire exploratoire a été faite pour tenir compte de ce biais. Une estimation empirique de ce biais (et de sa distribution) a été obtenue en faisant le rapport de l'Odds-ratio estimant la taille de l'effet obtenu dans les études ouvertes par l'Odds-ratio mesuré dans les études en double aveugle (les études en ouvert surestiment l'effet du traitement si le

¹⁰ Connolly S.J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361:1139-51.

¹¹ Patel M.R. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med, 2011; 365:883-91.

¹² Juni P. Altman D.G. Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. BMJ 2001;323:42-6.

rapport des Odds-ratio est inférieur à 1). Cette méthode tient compte de la taille du biais et de l'incertitude avec laquelle on le connaît (par sa distribution). Deux estimations du biais ont été utilisées :

- Un « biais empirique » estimé à 14 %, dérivé d'une étude méta-épidémiologique ayant comparé pour une même question (même traitement dans une pathologie définie) les résultats d'essais en ouvert avec ceux d'essais en double aveugle ;
- Un « biais spécifique » estimé à 25 %, dérivé d'essais réalisés avec le *ximélagratran* dans la prévention des AVC et des ES chez les patients atteints de FANV et ayant un ou plusieurs facteurs de risque.

Résultats sans correction du biais

Efficacité : les résultats ne permettent pas de conclure à une différence d'efficacité entre apixaban, dabigatran etexilate 110mg/150 mg et rivaroxaban sur l'incidence des AVC et des ES.

Effets indésirables :

L'apixaban aurait un risque moindre :

- d'événements hémorragiques majeurs :
 - versus dabigatran etexilate 150 mg (OR = 0,74 ; IC95% [0,61 ; 0,90] ; p=0,003) ;
 - versus rivaroxaban (OR = 0,67 ; IC95% [0,55 ; 0,82] ; p=0,0001).
- d'hémorragies gastro-intestinales :
 - versus dabigatran etexilate 150 mg (OR=0,58 ; IC95% [0,40 ; 0,83] ; p=0,003) ;
 - versus rivaroxaban (OR=0,60 ; IC95% [0,43 ; 0,84] ; p=0,003).
- d'infarctus du myocarde versus dabigatran etexilate 110 mg (OR=0,64 ; IC95% [0,42 ; 0,99] ; p=0,046) et dabigatran etexilate 150 mg (OR=0,62 ; IC95% [0,41 ; 0,96] ; p=0,03).

Le risque d'arrêt de traitement serait réduit sous apixaban :

- versus dabigatran etexilate 110 mg (OR=0,66 ; IC95% [0,59 ; 0,75] ; p<0,0001) et dabigatran etexilate 150 mg (OR=0,64 ; IC95% [0,57 ; 0,71] ; p<0,0001) ;
- versus rivaroxaban (OR=0,83 ; IC95% [0,75 ; 0,92] ; p=0,0003).

D'autres travaux^{13,14,15,16,17,18} tendent à confirmer l'absence de différence d'efficacité entre apixaban, dabigatran etexilate 110mg/150 mg et rivaroxaban, et l'existence d'un moindre risque d'hémorragies majeures sous apixaban que sous dabigatran etexilate 150 mg et rivaroxaban, d'hémorragies gastro-intestinales que sous dabigatran etexilate 150 mg et d'infarctus du myocarde que sous dabigatran etexilate 150 mg.

Résultats avec correction du biais lié à la procédure ouverte dans RELY sur le critère principal d'efficacité : la méthode de correction des biais s'applique d'une part pour corriger les Odds-ratio du dabigatran etexilate versus warfarine, d'autre part à la comparaison apixaban vs dabigatran etexilate :

¹³ Lip G.Y. et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2012;60:738-46.

¹⁴ Mantha S. and Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. Thromb Haemost 2012;108:476-84.

¹⁵ Schneeweiss S. et al. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Circulation : Cardiovascular Quality and outcomes, 2012. **Abstract**.

¹⁶ Harenberg J. et al. Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. Int Angiol 2012;31(4):330-9.

¹⁷ Baker WL Phung OJ. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5(5):711-9. Epub 2012 Aug 21.

¹⁸ Rasmussen LH. Larsen TB. Graungaard T. Skjøth F. Lip GY. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. BMJ 2012; 5;345:e7097. doi: 10.1136/bmj.e7097.

Comparaison dabigatran etexilate versus warfarine

- La supériorité du dabigatran etexilate 150 mg sur la warfarine dans l'étude RELY n'est plus établie sur le critère principal d'efficacité (incidence des AVC et des ES) :
 - o rappel des résultats sans correction du biais : OR = 0,67 ; IC95% [0,54 ; 0,83] ;
 - o Correction avec le « biais empirique » (surestimation de l'effet de 14%) : OR = 0,78 ; IC95% [0,60 ; 1,01] ;
 - o Correction avec le « biais spécifique » (surestimation de l'effet de 25%) : OR = 0,89 ; IC95% [0,64 ; 1,24].
- La supériorité d'efficacité du dabigatran etexilate 110 mg versus warfarine n'est pas établie (avec ou sans correction du biais).

Comparaison dabigatran etexilate versus apixaban :

- La comparaison indirecte corrigée par le « biais empirique » ne permet pas de conclure à une différence d'efficacité sur le critère principal de jugement entre apixaban et dabigatran etexilate 110mg/150mg.
- Néanmoins, la comparaison indirecte corrigée par le « biais spécifique » suggère une supériorité d'apixaban sur dabigatran etexilate 110 mg dans la prévention du risque d'AVC ou d'ES : OR = 0,65 [IC95% : [0,45 ; 0,95]].

08.2 Effets indésirables

8.2.1 Etude ARISTOTLE

Le taux global d'interruptions de traitement liées aux effets indésirables a été de 1,8 % dans le groupe apixaban et de 2,6 % dans le groupe warfarine. Le pourcentage de patients ayant eu un effet indésirable a été de 27,8 % dans le groupe apixaban versus 34,2 % dans le groupe warfarine.

Risque hémorragique :

Tableau 10 : Critères secondaires chez les patients atteints de fibrillation atriale dans l'étude ARISTOTLE

	Apixaban N = 9 088 n (%/an)	Warfarine N = 9 052 n (%/an)	Risque relatif (IC 95 %)	Valeur de p
Résultats relatifs aux hémorragies				
Majeures*	327 (2,13)	462 (3,09)	0,69 (0,60 ; 0,80)	< 0,0001
Fatales	10 (0,06)	37 (0,24)		
Intracrâniennes	52 (0,33)	122 (0,80)		
Majeures + NMCP**	613 (4,07)	877 (6,01)	0,68 (0,61 ; 0,75)	< 0,0001
Total	2356 (18,1)	3060 (25,8)	0,71 (0,68 ; 0,75)	< 0,0001
Autres critères				
	N = 9 120	N = 9 081		
Décès toutes causes	603 (3,52)	669 (3,94)	0,89 (0,80 ; 1,00)	0,0465
Infarctus du myocarde	90 (0,53)	102 (0,61)	0,88 (0,66 ; 1,17)	

* Hémorragie majeure définie par les critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

** Hémorragie non Majeure Cliniquement Pertinente (NMCP)

Les hémorragies les plus fréquentes liées au traitement (> 5 %) ont été l'épistaxis (6,2 % sous apixaban et 7,5 % sous warfarine) et les contusions (3,3 % sous apixaban et 5,3 % sous warfarine).

Conformément à l'analyse statistique séquentielle prévue au protocole, la supériorité sur les hémorragies majeures définies par les critères de l'ISTH^{19,20} a été testée. Leur risque de survenue

¹⁹ Schulman S, Kearon C, et al. Definition of Major Bleeding in Clinical Investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost 2005; 3: 692-4.

a été davantage réduit dans le groupe apixaban avec une incidence de 2,13 %/an que dans le groupe warfarine avec une incidence de 3,09 %/an, soit une réduction du risque relatif de 31% et du risque absolu de 0,96 %/an, HR = 0,69 ; IC 95 % [0,60 ; 0,80] ; p < 0,0001. La réduction des hémorragies définies selon les critères GUSTO²¹ et TIMI²² (comprenant des hémorragies plus sévères que les critères ISTH) a été réduite également davantage dans le groupe apixaban que dans le groupe warfarine, p< 0,0001. Les résultats concernant les hémorragies majeures pour des sous-groupes pré-spécifiés, portant notamment sur le score CHADS₂, l'âge, le poids corporel, le sexe, l'état de la fonction rénale, les antécédents d'AVC ou d'AIT et le diabète, ont été conformes aux résultats de la population globale de l'étude.

Hémorragies fatales (hémorragies et AVC hémorragiques) : elles sont survenues moins fréquemment dans le groupe apixaban (10 patients, 0,06 %/an) que dans le groupe warfarine (37 patients, 0,24 %/an).

Hémorragies aux sites critiques : les hémorragies intraoculaires sont survenues plus fréquemment dans le groupe apixaban (28 patients, soit 0,18 %/an) que dans le groupe warfarine (19 patients, soit 0,13 %/an). Mais la fréquence des hémorragies majeures aux autres sites critiques a été inférieure ou similaire entre les deux groupes. En particulier, les hémorragies intracrâniennes sont survenues moins fréquemment dans le groupe apixaban (52 patients, 0,33%/an) que dans le groupe warfarine (122 patients, 0,80 %/an), HR=0,42 ; p<0,0001. Les hémorragies gastro-intestinales sont survenues avec une incidence plus faible dans le groupe apixaban (0,76 %/an) que dans le groupe warfarine (0 ,86 %/an).

Les résultats dans le sous-groupe des patients européens ne sont pas en faveur de l'apixaban. Ce résultat, issu d'une des multiples analyses en sous-groupes effectués, a été discuté par l'EMA. Aucune explication n'a été identifiée.

Plusieurs analyses post-hoc ont été faites.

Chez les patients considérés à risque hémorragique accru : la réduction des hémorragies majeures reste en faveur d'apixaban quelle que soit la tranche d'âge. Des résultats similaires ont été trouvés dans le sous-groupe des patients insuffisants rénaux ayant reçu une dose d'apixaban de 2.5 mg x2/j, à l'exception des insuffisants rénaux légers chez lesquels les hémorragies majeures sont survenues moins fréquemment dans le groupe warfarine (2,47 %/an) que dans le groupe apixaban (9,23 %/an), IC95% (0,74-19,69). L'effet d'apixaban sur la réduction des hémorragies majeures selon l'ISTH n'a pas été influencé par la prise d'une dose réduite d'apixaban (2,5 mg x2/j).

Sur la médiane du TTR des sujets randomisés dans le groupe warfarine excluant les 7 premiers jours de l'étude et les interruptions de traitement. Les sites investigateurs ont été classés en 4 quartiles en fonction de la médiane de leur TTR, calculés sur les INR des patients traités par warfarine sur le site : Q1 : < 52,35 % ; Q2 : ≥ 52,35 % et < 65,99 % ; Q3 : ≥ 65,99 % et < 76,50 % ; Q4 ≥ 76,50 %. L'incidence des hémorragies majeures a été comparée dans ces différents quartiles. La réduction des hémorragies majeures par apixaban versus warfarine a été homogène avec celle démontrée dans la population globale de l'étude.

8.2.2 Etude AVERROES

L'interprétation des données présentées ci-dessous doit tenir compte du fait que l'étude AVERROES a été interrompue prématurément.

²⁰ Selon l'International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH), une hémorragie majeure est définie comme suit : hémorragie aiguë cliniquement manifeste associée à une perte en hémoglobine ≥ 2 g/dL sur une période de 24 heures et/ou une transfusion ≥ 2 culots de concentré globulaire ; hémorragie survenant au niveau d'un site critique (intracrânien, intrarachidien, intraoculaire, péricardique, intramusculaire avec un syndrome de compartiment, rétropéritonéal ou en intra-articulaire) ; et toute hémorragie fatale.

²¹ Selon la classification GUSTO (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries), une hémorragie intracrânienne ou entraînant une perturbation hémodynamique nécessitant une prise en charge est considérée comme sévère.

²² Selon la classification TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), une hémorragie intracrânienne ou associée à une chute du taux hémoglobine ≥ 5 mg/dL ou de l'hématocrite de 15 % par rapport au taux initial est considérée comme sévère.

Le taux global des interruptions de traitement liées à des effets indésirables a été de 1,5 % dans le groupe l'apixaban et de 1,3 % dans le groupe l'AAS. Le pourcentage de patients ayant eu un effet indésirable a été similaire pour les 2 groupes : 16,6 % sous apixaban versus 16,7 % sous acide acétylsalicylique. Un total de 206 décès a été rapporté au cours de la période de traitement : 91 dans le groupe apixaban (3,3%) et 115 dans le groupe acide acétylsalicylique (AAS : 4,1%).

Risque hémorragique :

Tableau 11 : taux de survenue des hémorragies dans l'étude AVERROES

	Apixaban N = 2 798 n (%/an)	ASA N = 2 780 n (%/an)	Risque relatif (IC 95 %)	Valeur de p
Majeure ISTH	45 (1,41)	29 (0,92)	1,54 (0,96, 2,45)	0,0716
Fatale, n	5 (0,16)	5 (0,16)		
Intracrânienne, n	11 (0,34)	11 (0,35)		
Majeur + NMCP*	140 (4,46)	101 (3,24)	1,38 (1,07, 1,78)	0,0144
Total	325 (10,85)	250 (8,32)	1,30 (1,10, 1,53)	0,0017

* Hémorragie non Majeure Cliniquement Pertinente (NMCP)

Le risque de survenue d'une hémorragie majeure ISTH dans les sous-populations prédéterminées a été homogène avec celui observé dans la population globale de l'étude.

8.2.3 Données issues du RCP

Risque hémorragique

« Comme avec d'autres anticoagulants, les patients traités par ELIQUIS doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes hémorragiques. Il est recommandé de l'utiliser avec précaution dans les situations où le risque d'hémorragie est augmenté. Le traitement par ELIQUIS doit être interrompu en cas de survenue d'hémorragie sévère. Bien que le traitement par apixaban ne nécessite pas de surveillance de routine de l'exposition, le test Rotachrom® anti-FXa peut être utile dans certaines situations exceptionnelles au cours desquelles la connaissance de l'exposition en apixaban peut contribuer à la prise de décisions cliniques, par exemple en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale d'urgence ».

Le RCP précise également que :

- « Chez les patients atteints de fibrillation atriale et d'affections justifiant une monothérapie ou une bithérapie par des antiagrégants plaquettaires, une évaluation approfondie des bénéfices potentiels par rapport aux risques éventuels doit être effectuée avant d'associer ce type de traitement avec ELIQUIS. Au cours d'une étude clinique menée chez des patients atteints de fibrillation atriale, l'utilisation concomitante d'AAS a augmenté le risque d'hémorragie majeure sous apixaban de 1,8 % par an à 3,4 % par an, et a majoré le risque hémorragique sous warfarine de 2,7 % par an à 4,6 % par an. Dans cette étude clinique, l'utilisation de la bithérapie antiagrégante plaquettaire concomitante a été limitée (2,1 %). Au cours d'une étude clinique menée chez des patients à haut risque ayant présenté un syndrome coronaire aigu, présentant de multiples comorbidités cardiaques et non cardiaques, traités par l'AAS ou l'association de l'AAS et du clopidogrel, une augmentation significative du risque d'hémorragie majeure selon la définition de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) a été observée avec l'apixaban (5,13 % par an) par rapport au placebo (2,04 % par an). »

- Il n'existe qu'une très faible expérience de l'utilisation de thrombolytiques pour le traitement des accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus chez les patients recevant l'apixaban.

08.3 Résumé & discussion

Résultats des études cliniques

Dans la fibrillation auriculaire non valvulaire avec au moins un facteur de risque thromboembolique, l'apixaban (ELIQUIS) a été évalué au cours de deux études internationales randomisées en double aveugle, l'une versus warfarine (études ARISTOTLE), l'autre versus acide acétylsalicylique (étude AVERROES). Au total, 29 397 patients ont été inclus. Une étude de comparaison indirecte entre apixaban, dabigatran et rivaroxaban a été également fournie.

Etude versus warfarine

Chez les 18 201 patients inclus, l'apixaban a été supérieur à la warfarine pour réduire les :

- AVC/ES (critère principal) : 1,27 % vs 1,60 %, soit une réduction du risque absolu de 0,33 %/an et relative de 21 %/an ($HR = 0,79 ; [0,66 ; 0,95]$; $p < 0,001$ pour la non-infériorité ; $p = 0,01$ pour la supériorité) ;
- hémorragies majeures : 2,13%/an vs 3,09%/an, soit une réduction du risque absolu de 0,96 %/an et relative de 31 % ($HR = 0,69 [0,60 ; 0,80]$; $p < 0,001$) ;
- décès : 3,52 %/an vs 3,94 %/an soit une réduction du risque absolu de 0,42 %/an et relative de 11 % ($HR = 0,89 [0,80 ; 1,00]$; $p = 0,0465$).

Comparé à la warfarine, il faut traiter par apixaban en moyenne pendant un an :

- 303 patients pour éviter un AVC ou une ES,
- 104 patients pour éviter une hémorragie majeure
- 238 patients pour éviter un décès.

L'incidence d'interruptions de traitement pour effets indésirables a été de 1,8 % avec l'apixaban vs 2,6 % avec la warfarine et celle des hémorragies gastro-intestinales majeures de 0,76 %/an avec l'apixaban vs 0,86 %/an avec la warfarine.

Les résultats d'efficacité et concernant les hémorragies majeures pour des sous-groupes pré-spécifiées, portant notamment sur le score de stratification du risque thromboembolique CHADS₂, l'âge, le poids, le sexe, l'état de la fonction rénale et les antécédents d'AVC ou d'AIT, ont été homogènes avec ceux de la population globale de l'étude.

Etude versus acide acétylsalicylique

Cette étude, a été arrêtée à la suite de la 2^{ème}analyse intermédiaire prévue au protocole et selon les recommandations du Comité indépendant de surveillance des données, en raison de preuves d'une réduction des AVC et des embolies systémiques associées à un profil de sécurité d'emploi acceptable.

Chez les 5 598 patients inclus considérés par les investigateurs comme non-éligibles à un traitement par AVK, l'apixaban a été supérieur à l'acide acétylsalicylique (81- 324 mg/j), pour réduire :

- les AVC/ES (critère principal de jugement) : 1,62 %/an vs 3,63 %/an, soit une réduction du risque absolu de 2,01 %/an et relative de 55 % ($HR= 0,45 [0,32 ; 0,62]$; $p < 0,00001$) ; L'effet observé dans la population globale de l'étude a été homogène dans les divers sous-groupes prédéterminés.
 - les AVC/ES/IDM/décès de cause vasculaire : 4,21%/an vs 6,35%/an, soit une réduction du risque absolu de 2,14 %/an et relative de 34 % ($HR=0,66 [0,53 – 0,83]$; $p = 0,00026$).
- L'apixaban n'a pas été différent de l'acide acétylsalicylique pour :
- la mortalité globale : 3,51%/an vs 4,42%/an ; $HR = 0,79 [0,62 ; 1,02]$;
 - les interruptions de traitement liées à des effets indésirables : 1,5 % vs 1,3 % ;
 - l'incidence des hémorragies majeures : 1,41%/an vs 0,92%/an ; $HR=1,54 [0,96, 2,45]$.

Le bénéfice clinique net, évalué sur un critère combinant AVC, ES, et hémorragies majeures a été en faveur de l'apixaban dans les deux études.

- versus warfarine 3,17%/an vs 4,11%/an, soit une réduction du risque relatif de 23 % par an [0,69 ; 0,86], p<0,001.
- versus *acide acétylsalicylique* 4,03%/an vs 6,32%/an, soit une réduction du risque relatif de 36 % par an [0,51 ; 0,80], p<0,0001.

On ne dispose pas de données ayant évalué la qualité de vie.

Résultats des comparaisons indirectes

Une étude de comparaison indirecte a montré :

- En termes d'efficacité : une absence de différence entre l'apixaban, le dabigatran etexilate et le rivaroxaban pour prévenir la survenue des AVC et des ES que ce soit avec ou sans correction du biais.
- En termes de tolérance, l'apixaban pourrait exposer dans une moindre mesure les patients au risque d'hémorragiques majeures et gastro-intestinales que dabigatran etexilate 150mg et rivaroxaban. Ce résultat est obtenu avant correction du biais.

Principaux points de discussion à propos des données :

1) Méthodologie :

Les études ARISTOTLE ET AVERROES ne soulèvent pas de problème méthodologique particulier. En particulier, la procédure séquentielle de tests hiérarchisés rend acceptable les résultats des comparaisons multiples et une procédure en double-aveugle a été mise en œuvre comme dans l'étude ROCKET-AF (rivaroxaban versus warfarine). Néanmoins, l'interprétation des résultats de l'étude AVERROES (apixaban versus acide acétylsalicylique) doit être prudente du fait de son arrêt prématuré, après la 2^{ème} analyse intermédiaire prévue au protocole. Une surestimation de la taille d'effet en faveur de l'apixaban et une sous-estimation des risques hémorragiques dans les deux groupes ne peuvent être écartées.

Par ailleurs, le choix de la warfarine, AVK de référence, en raison de son efficacité démontrée et des nombreuses études cliniques^{23,24}, paraît justifié même si ce n'est pas l'AVK le plus utilisé en France : « L'avantage des indandionones (PREVISCAN) par rapport aux coumariniques (COUMADINE, SINTROM) est d'avoir une forte affinité aux protéines, ce qui les rend plus sensibles à certaines interactions médicamenteuses. Leur inconvénient est d'être parfois incriminés dans des accidents immuno-allergiques avec atteinte hématologique rénale ou hépatique. L'avantage des dérivés coumariniques est leur bonne tolérance, même si les interactions médicamenteuses sont un peu plus marquées. En outre, on dispose de peu d'études internationales sur les indane-diones. Pour des raisons de simplification du traitement et d'amélioration de la stabilité, les AVK à demi-vie longue type COUMADINE sont souvent conseillés. Les AVK à demi-vie courte peuvent être préférés chez des patients à risque hémorragique ou à sensibilité très importante.

²³ Utilisations des Antivitamines K en pratique médicale courante. Recommandations du GEHT : année 2000

²⁴ Protocoles pluriprofessionnels des soins de premier recours, Haute Autorité de Santé, novembre 2011" citant la warfarine comme AVK de référence recommandé, page 7.

2) Transposabilité et données à recueillir :

La durée des études AVERROES et ARISTOTLE a été relativement courte au regard de la durée réelle de prescription.

Les patients inclus dans ces deux études avaient un risque d'AVC et un risque hémorragique moindre que celui des patients inclus dans l'étude ROCKET-AF. Sur ce point, cette dernière étude a inclus des malades de caractéristiques plus représentatives de la population cible.

La conduite à tenir en cas de survenue d'une hémorragie grave et/ou engageant le pronostic vital est empirique et mal documentée. On ne dispose pas d'antidote pour les patients nécessitant une interruption rapide de l'effet anticoagulant. L'absence de nécessité de suivi de l'effet sur la coagulation rend difficile l'appréciation du risque hémorragique, notamment chez les patients non ou mal observants ou en cas d'interaction médicamenteuse. On connaît donc mal l'effet hémorragique à plus long terme de ce médicament en conditions réelles d'utilisation.

De ce fait, des données d'efficacité et de tolérance dans les conditions réelles d'utilisation seront nécessaires pour confirmer l'intérêt thérapeutique attendu de l'apixaban (ELIQUIS) en comparaison à un AVK, voire aux autres anticoagulants non AVK (dabigatran et rivaroxaban).

3) Mise en perspective des résultats des études pour les trois anticoagulants oraux non antivitamine K [apixaban (ELIQUIS), dabigatran (PRADAXA) et rivaroxaban (XARELTO)] en prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en cas de FA

Le dabigatran (PRADAXA) et le rivaroxaban (XARELTO) n'ont pas démontré de réduction de la mortalité globale par rapport à la warfarine. Tous deux sont susceptibles de réduire le risque d'hémorragies graves notamment intracrâniennes sans perte d'efficacité par rapport à la warfarine. Ils ont les mêmes avantages théoriques par rapport aux AVK notamment moindre variabilité de l'effet anticoagulant et partagent les mêmes inconvénients : absence de possibilité de surveillance de l'efficacité biologique en routine qui peut compliquer la prise en charge de certains patients, non observants par exemple et absence d'antidote en cas d'hémorragie.

La comparaison indirecte (cf. avis XARELTO du 14 mars 2012) des résultats des études RELY (dabigatran) et ROCKET AF (rivaroxaban) doit tenir compte d'un biais difficile à quantifier, prenant en compte le caractère ouvert de l'étude RELY (comparaison dabigatran à la warfarine) ce qui a pu conduire à une surestimation de son efficacité et à une sous-estimation du risque hémorragique et du fait que le rivaroxaban (20 ou 15 mg/j en cas d'insuffisance rénale modérée) par rapport au dabigatran (300 mg/j en 2 prises quotidiennes) pourrait être moins efficace pour prévenir la survenue d'un AVC mais génératrice de moins d'hémorragies graves gastro-intestinales.

Le dabigatran fait l'objet d'une surveillance attentive par l'EMA et la FDA, du risque hémorragique car des hémorragies graves et/ou fatales ont été notifiées depuis sa commercialisation dans cette nouvelle indication. L'EMA l'a contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère et de nouvelles précautions d'emploi en particulier évaluation de la fonction rénale avant de débuter le traitement puis au moins une fois par an et posologie plus faible chez les patients fragilisés (grand âge, insuffisance rénale modérée, petit poids). Le rivaroxaban dans l'étude ROCKET AF ne semble pas exposer les patients fragilisés à un risque accru de saignements par rapport aux autres patients. Par contre, il y a eu un excès d'AVC lors de la substitution de la warfarine par le rivaroxaban.

Le risque accru d'infarctus du myocarde, associé au dabigatran, ne semble pas être associé au rivaroxaban.

Seules des études en conditions réelles d'utilisation permettront de confirmer ces observations. Une comparaison directe serait aussi souhaitable pour mieux préciser l'intérêt respectif de ces trois nouveaux anticoagulants oraux. Il n'y a pas de données sur l'apixaban dans cette indication au-delà de 3 ans, chez l'insuffisant rénal ou hépatique sévère et chez les patients ayant un trouble valvulaire ou une prothèse cardiaque valvulaire.

08.4 Programme d'études

L'AMM d'ELIQUIS est accompagnée d'un plan de gestion du risque (PGR) européen, avec comme risque identifié : les hémorragies et risques potentiels :

- les augmentations transitoires des valeurs des tests hépatiques en thromboprophylaxie chez l'adulte après chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou
- les lésions du foie dans le cadre de la prévention de l'AVC et de l'ES chez les adultes ayant une FANV et un ou plusieurs facteurs de risque.
- une évaluation par des hépatologues externes de certains événements hépatiques notifiés pendant les études a été proposée comme « pharmacovigilance additionnelle ».

Le laboratoire indique également que deux études d'utilisation, destinées à évaluer de façon rétrospective et descriptive l'usage d'ELIQUIS doivent être mises en place au Pays-Bas et en Suède à partir de bases de données d'assurance (Pays-Bas) et d'un registre (National Patient Register en Suède).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les anticoagulants oraux antivitamine K représentent le traitement antithrombotique de référence en cas de fibrillation auriculaire chez des patients à haut risque d'AVC.

Les antivitamines K sont efficaces pour prévenir le risque thromboembolique associé à la fibrillation auriculaire (FA) mais au prix d'un risque accru d'hémorragie majeure (notamment intracrânienne). Ils sont, selon l'AFSSAPS (désormais ANSM), une cause majeure de iatrogénie médicamenteuse à l'origine de 13 % des hospitalisations et seraient responsables de près de 4 000 décès par an. Ces médicaments ont plusieurs autres inconvénients importants :

- une marge thérapeutique étroite : les AVK sont, selon l'AFSSAPS, une cause majeure de iatrogénie médicamenteuse à l'origine de 13 % des hospitalisations soit 17 000 hospitalisations par an dues aux complications hémorragiques et seraient responsables de près de 4 000 décès par an.
- une réponse individuelle variable : elle peut-être expliquée par l'existence d'interactions avec de nombreux médicaments (AINS, des antibiotiques et des antimycosiques, statines, antiépileptiques, glucocorticoïdes ...) et avec les aliments riches en vitamine K (choux, asperges par exemple) ou être liée à un polymorphisme génétique.

Ces éléments nécessitent une prise régulière à heure fixe de l'AVK, une surveillance régulière du niveau d'anticoagulation par la mesure de l'INR (International Normalized Ratio) avec tenue d'un carnet de suivi de l'INR.

Les difficultés et contraintes inhérentes à l'utilisation des AVK expliqueraient pour partie que la prescription de ces médicaments et leur suivi ne sont pas optimaux. En France, jusqu'à 50 % des patients ayant une FA et relevant d'un traitement anticoagulant ne recevraient pas d'AVK.

Place d'ELIQUIS (apixaban) dans la stratégie thérapeutique :

L'apixaban, comme le rivaroxaban et le dabigatran, est une nouvelle alternative à la prescription des AVK.

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. L'absence de nécessité en pratique courante de mesurer le degré d'anticoagulation sous apixaban ne doit pas entraîner un suivi clinique moindre de ces patients.

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.

Sachant que les caractéristiques des patients inclus dans les études (risque d'AVC, âge notamment) ayant évalué ces trois médicaments (versus warfarine) sont différentes, les données

issues de comparaisons indirectes suggèrent que l'apixaban (ELIQUIS) serait aussi efficace que le dabigatran (PRADAXA) et le rivaroxaban (XARELTO) pour prévenir un AVC ou une ES avec un moindre risque hémorragique. Néanmoins, seules des données à plus long terme et obtenues dans les conditions de pratique courante permettront de confirmer cette différence.

Comme avec le rivaroxaban (XARELTO) et le dabigatran etexilate (PRADAXA), on ne dispose pas d'antidote à l'apixaban et la surveillance du degré d'anticoagulation n'est pas mesurable en pratique courante. Des données complémentaires sont nécessaires pour déterminer la prise en charge optimale en cas d'hémorragies graves sous apixaban (ainsi que sous dabigatran ou rivaroxaban).

L'apixaban (ELIQUIS) représente une alternative à la warfarine, au rivaroxaban ou au dabigatran.

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 fibrillation auriculaire (FA) est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque. Elle augmente avec l'âge. Première cause d'embolie cérébrale d'origine cardiaque, elle est responsable d'environ 50 % des AVC ischémiques. La FA engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications, l'AVC qui complique la FA se caractérise par sa sévérité et altère le plus la qualité de vie.
- ELIQUIS est un traitement préventif de 1ère ou de 2ème intention (en cas de mauvais contrôle de l'INR sous AVK) chez les patients à risque thromboembolique modéré à important tel que défini dans l'indication AMM.

► Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par les accidents vasculaires cérébraux et les embolies systémiques est important du fait de leur fréquence et/ou des conséquences souvent invalidantes qu'ils entraînent. La FA est un facteur de risque d'AVC et d'ES dont la prévalence augmente du fait du vieillissement de la population.

Pouvoir disposer d'un traitement préventif de ces événements, en particulier chez les sujets à risque, constitue un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le plan national AVC 2010-2014.

Au vu des données disponibles, issues notamment d'un essai comparatif en double aveugle (amélioration en termes d'efficacité et de tolérance versus warfarine) et d'une comparaison indirecte suggérant une amélioration en termes de tolérance versus les spécialités XARELTO et PRADAXA, il est attendu un impact supplémentaire modéré de l'apixaban (ELIQUIS) sur la morbi-mortalité des patients traités par rapport à la prise en charge actuelle. L'impact sur la qualité de vie n'est pas documenté. Un impact sur l'organisation des soins est attendu, du fait notamment de l'absence de nécessité de surveillance biologique spécifique, contrairement aux AVK, mais cet impact n'est pas documenté.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée, en particulier du fait des éléments suivants : 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), faible effectif de patients français inclus dans cet essai, incertitudes sur l'impact à long terme, l'observance (2 prises/j) en l'absence de suivi biologique et les conséquences de l'absence d'antidote.

Ainsi, la spécialité ELIQUIS devrait être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire, partielle, au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité ELIQUIS en prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FA non valvulaire et ayant un ou plusieurs facteur(s) de risque. Cet intérêt est faible.

- Le rapport efficacité/effet indésirables de l'apixaban est important dans cette indication.
- Il existe des alternatives médicamenteuses : les anticoagulants oraux antivitamine K, le rivaroxaban (XARELTO) et le dabigatran etexilate (PRADAXA).

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ELIQUIS est important dans l'indication de l'AMM.

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 « Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II) » et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65%.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que ELIQUIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) en prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et ayant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II).

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.

010.3 Population cible

La population cible d'ELIQUIS 2,5 mg et 5 mg est définie par les patients adultes ayant une fibrillation atriale non valvulaire et un ou plusieurs facteur(s) de risque (score CHADS₂ \geq 1), tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II).

Estimation

La prévalence de la FA est estimée entre 1 et 2 % de la population générale adulte (environ 51 millions). Appliqué à la population générale française, il y aurait entre 510 000 et 1 020 000 de personnes atteintes de fibrillation auriculaire en France²⁵.

D'après une enquête observationnelle Cegedim (étude non publiée), parmi les 60 328 037 patients ayant consulté au moins une fois un médecin généraliste en 2009 et ce quel qu'en soit le motif, 569 298 patients ont eu au moins un diagnostic de fibrillation auriculaire, soit 0,9% des patients

²⁵ Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, et Al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. Arch Cardiovasc Dis 2011 ; 104:115-24.

ayant consulté en 2009. Selon cette enquête, parmi les 569 298 patients diagnostiqués avec une FA, 88 % soit 501 097 patients avaient au moins un facteur de risque ($\text{CHADS}_2 \geq 1$).

Une étude transversale réalisée à partir d'une base de données permanente alimentée par des médecins généralistes (Longitudinal Patient Data) a été conduite par Cegedim sur la période du 1er juillet 2010 au 30 juin 2011. Parmi les 15 623 patients de la base avec une FA, 83% d'entre eux avaient un score $\text{CHADS}_2 > 1$, soit 500 000 à 800 000 patients.

Conclusion : la population cible d'ELIQUIS est comprise entre 500 000 et 800 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes de données

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 1ère ou de 2ème 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.

► Autres demandes

Dès que seront disponibles les résultats des études post-inscription demandées, la Commission réévaluera l'intérêt thérapeutique des nouveaux anticoagulants oraux (ELIQUIS, PRADAXA et XARELTO) indiqués en prévention des AVC secondaires à une fibrillation atriale non valvulaire.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 janvier 2012

ELIQUIS 2,5 mg, comprimés pelliculés

B/10 (CIP: 419 454-4)

B/20 (CIP: 419 455-0)

B/60 (CIP: 419 456-7)

B/60x1 (CIP: 419 457-3)

Laboratoire Bristol-Myers Squibb

Apixaban

Code ATC : B01AF02

Liste I

Date de l'AMM : 18 mai 2011

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale (B/10, B/20 et B/60) et Collectivités (B/60x1)

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Apixaban¹

1.2. Indications

« Prévention des évènements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.»

1.3. Posologie

« La dose recommandée est de deux prises orales quotidiennes de 2,5 mg. La première dose doit être prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale. Le médecin déterminera l'heure de prise dans l'intervalle d'administration de 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale, en fonction des bénéfices potentiels sur la prévention des évènements thromboemboliques veineux et des risques de saignement post-chirurgical d'un traitement anticoagulant plus ou moins précoce. Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche, la durée de traitement recommandée est de 32 à 38 jours. Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour prothèse totale de genou, la durée de traitement recommandée est de 10 à 14 jours. En cas d'oubli d'une dose d'ELIQUIS, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement avec 2 prises par jour comme avant. Le passage d'anticoagulants par voie parentérale à apixaban (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante.

Populations/situations particulières :

- Poids corporel : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- Sexe : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- Sujets âgés : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- Population pédiatrique : la sécurité et l'efficacité d'ELIQUIS chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.»
- Insuffisance rénale : compte tenu de l'absence d'expérience clinique chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 15ml/min ou chez les patients bénéficiant d'une dialyse, apixaban n'est pas recommandé chez ces patients. Des données cliniques limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) indiquent que les concentrations plasmatiques d'apixaban sont augmentées dans cette population, par conséquent, apixaban doit être utilisé avec précaution chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.
- Insuffisance hépatique : ELIQUIS est contre-indiqué chez les patients ayant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Il n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients

¹ L'apixaban est le second anticoagulant oral de la classe des inhibiteurs directs réversibles du facteur Xa. Son métabolisme semble relativement indépendant de l'état des fonctions rénale et hépatique y compris en cas d'altérations modérées.

ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé (ALAT/ASAT > 2 x LNS) ou un taux de bilirubine totale $\geq 1,5 \times$ LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, ELIQUIS doit être utilisé avec précaution dans cette population. Le taux d'ALAT doit être mesuré dans le cadre du bilan préopératoire standard.

- Anesthésie périphérique/rachidienne ou ponction : la réalisation d'une anesthésie rachidienne/périphérique ou d'une ponction lombaire/périphérique chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thromboemboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome périphérique ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Le risque de ces événements peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périphériques à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Les cathéters périphériques ou intrathécaux à demeure doivent être retirés au minimum 5 heures avant la première administration d'ELIQUIS. Le risque peut également être augmenté en cas de ponctions lombaires ou périphériques répétées ou traumatiques. Les patients doivent être surveillés fréquemment à la recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (ex. engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques sont identifiés, il est nécessaire de poser un diagnostic et de traiter en urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin devra évaluer les bénéfices potentiels par rapport au risque encouru par les patients sous anticoagulants ou devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique. Il n'y a pas d'expérience clinique quant à l'utilisation d'apixaban avec des cathéters périphériques ou intrathécaux à demeure. En cas de nécessité et sur la base des données pharmacocinétiques, un intervalle de 20-30 heures (c'est-à-dire 2 fois la demi-vie) entre la dernière dose d'apixaban et le retrait du cathéter doit être respecté, et au moins une dose doit être supprimée avant le retrait du cathéter. La dose suivante d'apixaban pourrait être donnée au moins 5 heures après le retrait du cathéter. Comme avec tous les nouveaux médicaments anticoagulants, l'expérience clinique en présence d'une anesthésie neuraxiale est limitée et une prudence extrême est par conséquent recommandée lors de l'utilisation d'apixaban en présence de ce type d'anesthésie. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

B01A Agents Antithrombotiques
B01AF Inhibiteurs directs du facteur Xa
B01AF02 Apixaban

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autre inhibiteur direct du facteur Xa (administré par voie orale) :

- rivaroxaban (XARELTO 10 mg, comprimés) (SMR important, ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à LOVENOX)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique (antithrombotiques)

Ces médicaments ont un SMR important.

Inhibiteurs directs de la thrombine

Voie orale :

- dabigatran etexilate : PRADAXA 75 mg et 110 mg, gélules (ASMR V par rapport à LOVENOX)

Voie parentérale :

- désirudine : REVASC 15mg/0,5ml poudre et solvant pour sol inj
- Ind. « *Prévention des thromboses veineuses profondes après chirurgie orthopédique programmée (prothèse de hanche ou de genou).* »
- lépirudine : REFLUDAN 50mg lyophilisat pour sol inj
- Ind. « *Inhibition de la coagulation chez des patients adultes atteints d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II et de maladie thromboembolique nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale. Le diagnostic devrait être confirmé par le test d'activation plaquettaire induite par l'héparine ou un test équivalent* ».

Inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa :

- Pour la thromboprophylaxie initiale en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur :

Héparines non fractionnées : CALCIPARINE SOUS-CUTANE

Ind. « *Cette héparine est une héparine classique, dite non fractionnée.* »

Prévention des accidents thromboemboliques veineux :

- *en milieu chirurgical* ;
- *chez les patients alités, présentant une affection médicale aiguë (notamment en postinfarctus, en cas d'insuffisance cardiaque, après un accident vasculaire cérébral ischémique avec paralysie des membres inférieurs). L'utilisation est dans ce cas réservée à l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de moins de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft) comme alternative possible à la prescription d'une héparine de bas poids moléculaire* ».

Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) :

- *daltéparine* : *FRAGMINE 0,2 ml*
- *énoxaparine* : *LOVENOX 0,4ml*
- *nadroparine* : *FRAXIPARINE*
- *tinzaparine* : *INNOHEP 10 000 UI anti-Xa/1 ml*

Fondaparinux sodique : ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml sol inj en seringue préremplie (SMR important)

Ind. : « *Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou.* »

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

Danaparoïde : ORGARAN 750UI anti-Xa/0,6ml sol inj

Ind. : « *Traitemen prophylactique de la maladie thromboembolique en chirurgie oncologique et orthopédique.*

Traitemen prophylactique des manifestations thromboemboliques chez les patients :

- *atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë sans complications thromboemboliques ;*
- *ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement préventif antithrombotique par voie parentérale ».*

Antivitamines K

Administrés par voie orale :

- Warfarine : COUMADINE 2 mg et 5 mg
- Acénocoumarol : SINTROM 4 mg et MINISINTROM 1 mg
- Fluindione : PREVISCAN 20 mg

Ind. : « *Traitemen des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récidives, en relais de l'héparine.* »

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

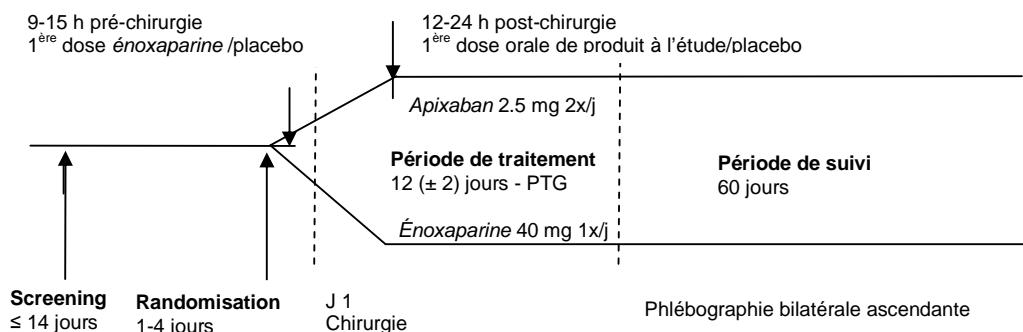
L'évaluation du bénéfice clinique de l'apixaban (ELIQUIS) en prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) après pose d'une prothèse de hanche (PTH) ou du genou (PTG) repose essentiellement sur les résultats de deux études cliniques européennes de phase III de non-infériorité en double aveugle ayant comparé l'efficacité et les effets indésirables de l'apixaban à ceux de l'énoxaparine chez des patients opérés pour la mise en place d'une prothèse de genou (études ADVANCE 2² ou CV185047) ou de hanche (ADVANCE 3³ ; étude CV185035). Une comparaison indirecte de l'efficacité et des effets indésirables de l'apixaban, du dabigatran etexilate et du rivaroxaban en prévention de la MTEV après pose d'une PTH ou d'une PTG est également présentée.

Une troisième étude de phase III nord-américaine (ADVANCE 1) a comparé l'efficacité et la tolérance d'une thromboprophylaxie par apixaban 2,5 mg per os x2/j à celles par 30 mg d'énoxaparine x2/j par voie sous-cutanée après pose d'une prothèse totale de genou. Dans cette étude nord-américaine (ADVANCE 1⁴), les critères présélectionnés pour la non-infériorité n'ont pas été atteints. Mais ces résultats ne sont pas pris en compte dans cet avis dans la mesure où l'énoxaparine n'a pas été administré selon le schéma d'administration préconisé en France (40 mg x1/j).

3.1. Méthodologie des études ADVANCE 2 (PTG) et ADVANCE 3 (PTH)

Objectif et plans des deux études : démontrer la non-infériorité de l'apixaban par rapport à l'énoxaparine pour prévenir la survenue des événements thromboemboliques veineux et les décès toutes causes chez les patients adultes et secondairement, si validation de cette hypothèse, sa supériorité.

Figure : Schéma de l'étude ADVANCE 2 (PTG)

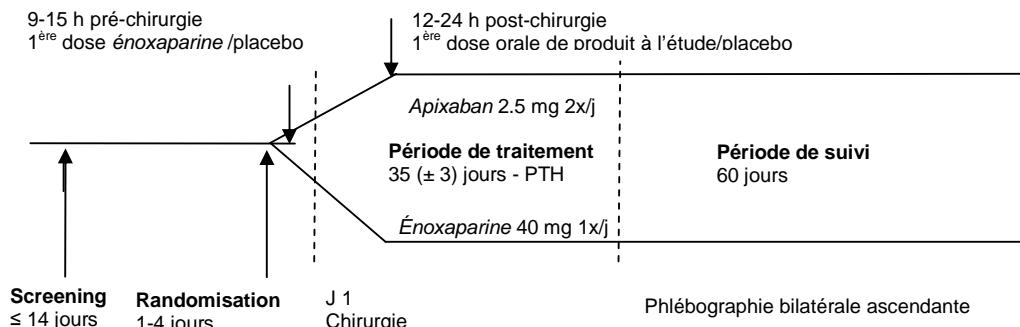


2 Lassen MR, Raskob GE, Pineo G, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2) : a randomized double-blind trial. Lancet 2010; 375: 807-15.

3 Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement (ADVANCE-3). N Engl J Med 2010; 363: 2487-98.

4 Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for Thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE 1). N Engl J Med 2009; 361: 594-604.

Figure : Schéma de l'étude ADVANCE 3 (PTH)



Ces deux études étaient multicentriques :

- ADVANCE 2 (PTG) : 125 centres (6 en France) de 27 pays ont inclus les patients entre juin 2007 et janvier 2009.
- ADVANCE 3 (PTH) : 160 centres (6 en France) de 21 pays ont inclus les patients entre mars 2007 et septembre 2009.

Critères d'inclusion :

Adultes (au moins 18 ans) devant bénéficier d'une chirurgie programmée pour :

- PTG unilatérale ou bilatérale le même jour ou révision d'un ou plusieurs des composants d'une PTG (ADVANCE 2)
 - PTH unilatérale ou révision d'un ou plusieurs des composants d'une PTH (ADVANCE 3)
- Ces patients acceptaient la réalisation d'une phlébographie bilatérale ascendante.

Parmi les critères de non-inclusion :

- Risque hémorragique élevé
- Atteinte hépatobiliaire active ou taux en enzymes hépatiques (alanine amino-transférase : ALAT) ou aspartate-amino transférase : ASAT) > 2 fois la limite supérieure de la valeur usuelle normale (LSN) ou taux de bilirubine totale \geq 1,5 LSN ;
- Atteinte de la fonction rénale avec une Clearance de la créatinine (Cl Cr) < 30 mL/min.

Posologie des médicaments évalués :

- Apixaban : 2,5 mg x2/j per os en commençant 12 à 24 h après la fin de l'intervention ;
- Enoxaparine : 40 mg x1/j par voie SC en commençant 9 à 15 h avant l'intervention puis repris après l'intervention selon les habitudes de l'investigateur.

Avec pour durée de traitement :

- 10 à 14 jours pour PTG : (ADVANCE 2)
- 32 à 38 jours pour PTH (ADVANCE 3)

Critère de jugement principal :

Un critère d'efficacité associant ETEV totaux⁵ et décès toutes causes, survenus au cours de la période de traitement (du premier jour de prise du traitement jusqu'à 2 jours après la dernière prise).

Critères secondaires d'efficacité :

- critère associant les ETEV majeurs⁶ et les décès liés à un ETEV survenus au cours de la période de traitement (critère d'efficacité « majeur » car plus cliniquement pertinent).
- Et aussi :
- chacun des événements des différents critères composites pris individuellement
- critère associant ETEV symptomatiques et décès lié à un ETEV (combinant les TVP symptomatiques et EP fatales et non fatales)
- critère associant TVP proximales symptomatiques et asymptomatiques.

5 Les ETEV totaux ont été définis par les TVP proximales et distales, soit asymptomatiques détectées à la phlébographie bilatérale, soit symptomatiques confirmées et les EP non fatales.

6 Les ETEV majeurs ont été définis par les TVP proximales symptomatiques ou asymptomatiques et les EP non fatales.

Le bénéfice clinique net a été évalué par un critère associant ETEV totaux, événements hémorragiques majeurs et décès toutes causes pendant la période de traitement.

Méthode et stratégie d'analyse des résultats :

Les tests de non-infériorité et de supériorité ont été préspécifiés pour les deux critères d'efficacité, principal et secondaire.

Hypothèse de non-infériorité :

- pour le critère principal d'efficacité, la non-infériorité d'apixaban était démontrée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) du risque relatif (RR) était inférieure à 1,25. Pour ADVANCE 2, la limite supérieure de l'IC à 95 % de la différence entre les 2 traitements devait en plus être inférieure à 5,6 %.
- pour le critère secondaire majeur d'efficacité, la non-infériorité d'apixaban était démontrée si la limite supérieure de l'IC à 95 % pour le RR était inférieure à 1,5.

Hypothèse de supériorité : pour les critères d'efficacité, principal et secondaire majeur, la supériorité d'apixaban était démontrée si la limite supérieure de l'IC à 95 % du RR était inférieure à 1.

Les tests statistiques ont été réalisés avec un risque $\alpha=0,025$ unilatéral. A la demande des autorités de santé, les tests ont également été réalisés en bilatéral avec un risque $\alpha=0,05$.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires pour la détection des TVP asymptomatiques prévoyait un pourcentage de phlébographies non faites ou non évaluables en proximal et en distal de 30 %, et en proximal seul de 20 %. Ces pourcentages sont ceux habituellement considérés et retrouvés dans les essais récents de ce type (Re-model, Renovate, Record 1 et Record 3). Les protocoles des études ADVANCE 2 et ADVANCE 3 en tenaient compte dans le calcul du nombre de sujets nécessaires afin d'obtenir une puissance statistique suffisante sur les critères, principal et secondaire d'efficacité.

Quatre populations ont été définies pour l'analyse des résultats :

- Population d'analyse principale (m-ITT) : patients randomisés, opérés avec une phlébographie adjudiquée évaluable ou un événement thromboembolique adjudiqué ou patients décédés pendant la période de traitement.
- Population per protocole (PP) : patients de la population d'analyse principale, à l'exclusion de ceux présentant une déviation majeure au protocole.
- Population d'analyse secondaire : patients de la population d'analyse principale, complétés de ceux pour lesquels la phlébographie est évaluable sur les segments veineux proximaux.
- Population de tolérance : patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

3.2. Résultats d'efficacité de l'étude ADVANCE 2 (PTG)

Caractéristiques de la population évaluée

Au total, 3 057 patients ont été randomisés. Plus de 98 % d'entre eux ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude et la même proportion de patients (soit 91,1 %) a complété la période de traitement en respectant le protocole dans les deux groupes.

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion ont été similaires dans les 2 groupes de traitement avec un âge moyen de 66 ans (plus de 60 % avaient au moins 65 ans et 20% au moins 75 ans), une majorité de patients de sexe féminin (72 %), caucasiens (79 %), un poids moyen de 78,5 kg avec 36% de patients en surpoids et 22% d'obèses. Parmi les 43 % de patients avec une fonction rénale altérée, 35 % avaient une insuffisance rénale légère (Cl Cr comprise entre 51 et 80 mL/min) et 6 % une insuffisance rénale modérée (Cl Cr entre 30 et 50 mL/min). Enfin, un patient sur quatre avait au moins un facteur de risque thromboembolique.

Les populations de patients évaluées sont présentées dans le tableau suivant. La proportion de patients dans chacune d'elles a été similaire dans les 2 groupes de traitement :

Tableau : Populations définies pour l'analyse - Etude ADVANCE 2 (PTG)

	Apixaban 2,5 mg x 2/j	Enoxaparine 40 mg x 1/j
Patients randomisés, n	1 528	1 529
Population de tolérance, n (%)	1 501 (98,2)	1 508 (98,6)
Population d'analyse principale (mITT*), n (%)	976 (63,9)	997 (65,2)
Population d'analyse secondaire, n (%)	1 195 (78,2)	1 199 (78,4)
Population d'efficacité per protocole (PP), n (%)	907 (59,4)	921 (60,2)

* m-ITT : population en intention de traiter

Le délai moyen entre la première dose d'énoxaparine pré-opératoire et le début de l'intervention chirurgicale a été de 13,1 heures chez les patients du groupe énoxaparine. La première prise de traitement post-opératoire a été administrée 12 à 24 heures après l'intervention chez 88,6 % des patients du groupe apixaban, et 89,8 % des patients du groupe énoxaparine. En moyenne, les patients ont reçu leur première dose post-opératoire de traitement 19 heures après l'intervention, soit le lendemain matin dans les deux groupes de traitement. La durée moyenne de traitement a été de $12,1 \pm 3,2$ jours pour apixaban et de $12,1 \pm 2,8$ jours pour énoxaparine.

Résultats

Critère principal de jugement : plus d'un tiers des patients (36 % dans le groupe apixaban et 35 % dans le groupe énoxaparine) a été exclu de l'analyse principale d'efficacité du fait d'une phlébographie non faite ou non évaluable.

Tableau : résultats sur le critère principal d'efficacité pour les populations PP et m-ITT- Etude ADVANCE 2 (PTG)

	Population PP		Population m-ITT	
	Apixaban 2,5 mg x 2/j	Enoxaparine 40 mg x 1/j	Apixaban 2,5 mg x 2/j	Enoxaparine 40 mg x 1/j
N	907	921	976	997
Incidence, n (%)	135 (14,88)	228 (24,76)	147 (15,06)	243 (24,37)
IC 95%	[12,71 ; 17,36]	[22,07 ; 27,66]	[12,95 ; 17,46]	[21,81 ; 27,14]
Réduction du risque relatif versus énoxaparine	40 %		38 %	
IC 95%	[27 ; 50]**		[26 ; 49]**	
Test bilatéral (p-value) supériorité	-		< 0,0001***	
Réduction du risque absolu versus énoxaparine	9,83%		9,27%	
IC 95%	[6,21 ; 13,45]**		[5,79 ; 12,74]**	
Test bilatéral (p-value) non-infériorité	< 0,0001		< 0,0001	
NNT*	-		11	

* NNT : nombre de patients à traiter

** : la non-infériorité était démontrée si la limite supérieure de l'IC à 95 % de la différence de risque entre les 2 traitements était < 5,6 % (borne inférieure de la réduction du risque absolu > à -5,6%) **et** si la limite supérieure de l'IC à 95 % du risque relatif était < 1,25 (borne inférieure de la réduction du risque relatif > à -25 %)

*** : la supériorité était démontrée si la limite supérieure de l'IC à 95 % du RR était < 1 ou p < 0,05

Analyses en sous-groupes : l'incidence des événements du critère principal d'efficacité a été évaluée dans différentes sous-populations de patients prédéterminées (âge, poids, IMC, insuffisance rénale, nombre de facteurs de risque thromboembolique) ; une analyse post-hoc a aussi été faite à titre exploratoire chez les patients dits « fragiles » définis comme ayant au moins 1 des 3 facteurs de risque suivants : poids < 50 kg, âge ≥ 75 ans ou clairance de la créatinine < 50 mL/min). Il ressort de ces analyses que l'effet sur la réduction des événements du critère principal d'efficacité observé dans la population globale de l'étude a été homogène quelle que soit la sous-population de patients prédéterminée.

Critère secondaire d'efficacité majeur :

Concernant le critère associant ETEV majeurs + décès lié à un ETEV, le pourcentage de phlébographies non faites ou non évaluables sur les segments proximaux a été de 20 % dans les deux groupes.

Tableau : Résultats sur le critère secondaire d'efficacité pour l'étude ADVANCE 2 (PTG), population d'analyse secondaire

	Apixaban 2,5 mg x 2/j	Enoxaparine 40 mg x 1/j
N	1 195	1 199
Incidence, n (%)	13 (1,09)	26 (2,17)
IC 95%	[0,62 ; 1,88]	[1,47 ; 3,18]
Réduction du risque relatif versus énoxaparine	50 %	
IC 95%	[3 ; 74]**	
Test bilatéral (p-value) non-infériorité	0,0006	
Test bilatéral (p-value) supériorité	0,0373***	
Réduction du risque absolu versus énoxaparine	1,04 %	
IC 95%	[0,05 ; 2,03]	
NNT	96	

* NNT : nombre de patients à traiter

** : la non-infériorité était démontrée si la limite supérieure de l'IC à 95 % du RR était < 1,5 (borne inférieure de la réduction du risque relatif > à -50%)

*** : la supériorité était démontrée si la limite supérieure de l'IC à 95 % du RR était < 1 ou p <0,05

- Autres critères secondaires d'efficacité :

Tableau : Résultats des autres critères secondaires d'efficacité dans l'étude ADVANCE 2 (PTG)

	Apixaban 2,5 mg x 2/j	Enoxaparine 40 mg x 1/j
Evénements au cours de la période de traitement		
Décès toutes causes, n/N ^a (%)	2/1 528 (0,13)	0/1 529 (0,00)
Décès lié à un ETEV, n/N ^a (%)	1/1 528 (0,07)	0/1 529 (0,00)
ETEV symptomatique et décès liés à un ETEV, n/N ^a (%)	7/1 528 (0,46)	7/1 529 (0,46)
EP (fatale et non fatale), n/N ^a (%)	4/1 528 (0,26)	0/1 529 (0,00)
EP non fatale, n/N ^a (%)	3/1 528 (0,20)	0/1 529 (0,00)
TVP totales, n/N ^b (%)	142/971 (14,62)	243/997 (24,37)
TVP symptomatique, n/N ^a (%)	3/1 528 (0,2)	7/1 529 (0,46)
TVP proximale symptomatique et asymptomatique, n/N ^c (%)	9/1 192 (0,76)	26/1 199 (2,17)
Evénements au cours de la période de suivi		
Décès toutes causes, n/N ^d (%)	1/1 458 (0,07)	1/1 469 (0,07)
Décès lié à un ETEV, n/N ^d (%)	1/1 458 (0,07)	0/1 469 (0,00)
ETEV symptomatique et décès liés à un ETEV, n/N ^d (%)	5/1 458 (0,34)	2/1 469 (0,14)
EP (fatale et non fatale), n/N ^d (%)	3/1 458 (0,21)	1/1 469 (0,07)
EP non fatale, n/N ^d (%)	2/1 458 (0,14)	1/1 469 (0,07)
TVP symptomatique, n/N ^d (%)	2/1 458 (0,14)	1/1 469 (0,07)
TVP symptomatique proximale, n/N ^d (%)	2/1 458 (0,14)	1/1 469 (0,07)

Un patient pouvait présenter plusieurs événements.

ETEV : Evénement ThromboEmbolique Veineux

TVP: Thrombose Veineuse Profonde

EP : Embolie Pulmonaire

^a Population analysée : patients randomisés

^b Population analysée : patients randomisés, opérés avec une phlébographie évaluable adjudiquée ou un événement adjudiqué faisant partie du critère pendant la période de traitement

^c Population analysée : patients randomisés, opérés avec une phlébographie proximale bilatérale évaluable et adjudiquée ou un événement adjudiqué faisant partie du critère pendant la période de traitement

^d Population analysée : patients randomisés inclus dans la période de suivi

3.3. Résultats d'efficacité de l'étude ADVANCE 3 (PTH)

Caractéristiques de la population évaluée

Au total, 5 407 patients ont été randomisés. Plus de 98 % des patients randomisés ont reçu au moins une dose de traitement à l'étude dans les 2 groupes. Un total de 91,7 % dans le groupe apixaban et 90,7 % dans le groupe énoxaparine a complété la période de traitement.

Les caractéristiques des patients inclus ont été similaires dans les deux groupes de traitement avec un âge moyen de 61 ans (environ 12 % de 75 ans ou plus), 53 % de femmes et 90 % de caucasiens, un poids moyen d'environ 79 kg avec 32% de patients en surpoids et 15% obèses. La majorité des patients avait une fonction rénale normale (65 %) ou légèrement altérée (29,5 %). Plus d'un patient sur quatre avaient au moins un facteur de risque thromboembolique associé.

Les populations de patients pris en compte pour l'analyse sont présentées dans le tableau suivant. La proportion de patients dans chacune d'elles a été similaire dans les 2 groupes de traitement :

Tableau : Populations définies pour l'analyse - Etude ADVANCE 3 (PTH)

	Apixaban 2,5 mg x 2/j	Enoxaparine 40 mg x 1/j
Patients randomisés, n	2 708	2 699
Population de tolérance, n (%)	2 673 (98,7)	2 659 (98,5)
Population d'analyse principale (mITT), n (%)	1 949 (72,0)	1 917 (71,0)
Population d'analyse secondaire, n (%)	2 199 (81,2)	2 195 (81,3)
Population per protocole (PP), n (%)	1 850 (68,3)	1 829 (67,8)

* m-ITT : population en intention de traiter

Le délai moyen entre la première dose d'énoxaparine pré-opératoire et le début de l'intervention chirurgicale a été de 13,6 heures en accord avec le protocole. La première prise de traitement post-opératoire a été administrée 12 à 24 heures après l'intervention chez 86,5 % des patients du groupe apixaban et chez 86,2 % des patients du groupe énoxaparine. En moyenne, les patients ont reçu leur 1^{ère} dose post-opératoire de traitement 19 heures après l'intervention soit le lendemain matin dans les deux groupes de traitement. La durée moyenne de traitement a été de $34,0 \pm 7,7$ jours pour l'apixaban et de $33,9 \pm 7,8$ jours pour l'énoxaparine.

Résultats

Critère principal de jugement : près de 30 % (28 % dans le groupe *apixaban* versus 29 % dans le groupe *énoxaparine*) des patients ont été exclus de l'analyse principale d'efficacité du fait d'une phlébographie non faite ou non évaluable.

Tableau : résultats sur le critère principal d'efficacité pour les populations PP et m-ITT - Etude ADVANCE 3 (PTH)

	Population PP		Population m-ITT	
	apixaban 2,5 mg x 2/j	énoxaparine 40 mg x 1/j	apixaban 2,5 mg x 2/j	énoxaparine 40 mg x 1/j
N	1 850	1 829	1 949	1 917
Incidence, n (%)	24 (1,30)	68 (3,72)	27 (1,39)	74 (3,86)
IC 95%	[0,87 ; 1,94]	[2,94 ; 4,70]	[0,95 ; 2,02]	[3,08 ; 4,83]
Réduction du risque relatif versus énoxaparine	65%		64%	
IC 95%	[46 ; 80]**		[46 ; 78]**	
Test bilatéral (p-value) non-infériorité	-		< 0,0001	
Test bilatéral (p-value) supériorité	-		< 0,0001***	
Réduction du risque absolu versus énoxaparine	2,42%		2,47%	
IC 95%	[1,44 ; 3,49]		[1,50 ; 3,54]	
NNT*	-		40	

* NNT : nombre de patients à traiter

** : La non infériorité est démontrée si la limite supérieure de l'IC à 95 % du RR < 1,25 (i.e. la borne inférieure de la réduction du risque relative est > a -25%)

*** : La supériorité est démontrée si la limite supérieure de l'IC à 95 % du RR devait être < 1 ou la p value du test de supériorité <0,05

Analyses en sous-groupes : l'effet sur la réduction des événements du critère principal d'efficacité observé dans la population globale de l'étude ADVANCE 3 a été homogène quelle que soit la sous-population de patients prédéterminée (âge, poids, IMC, insuffisance rénale, nombre de facteurs de risque thromboembolique, patients « fragiles »).

Critère secondaire d'efficacité majeur :

Concernant le critère associant ETEV majeurs + décès lié à un ETEV : le pourcentage de phlébographies non faites ou non évaluables sur les segments proximaux a été de 20 % dans les deux groupes.

Tableau : résultats sur le critère secondaire d'efficacité pour l'étude ADVANCE 3 (PTH), population d'analyse secondaire

	apixaban 2,5 mg x 2/j <i>n</i> = 2 199	énoxaparine 40 mg x 1/j <i>n</i> = 2 195
Incidence, n (%)	10 (0,45)	25 (1,14)
IC 95%	[0,24 ; 0,85]	[0,77 ; 1,69]
Réduction du risque relatif versus énoxaparine	60 %	
IC 95%	[20 ; 85]**	
Test bilatéral (p-value) non-infériorité	0,0001	
Test bilatéral (p-value) supériorité	0,0107***	
Réduction du risque absolu versus énoxaparine	0,68 %	
IC 95%	[0,17 ; 1,27]	
Test bilatéral (p-value) supériorité	0,0107	
NNT*	147	

* NNT : nombre de patients à traiter

** : la non-infériorité était démontrée si la limite supérieure de l'IC à 95 % du RR était < 1,5 (i.e. si la borne inférieure de la réduction du risque relatif était > à -50%)

*** : la supériorité était démontrée si la limite supérieure de l'IC à 95 % du RR était < 1 ou si le p-value du test de supériorité était <0,05

Autres critères secondaires d'efficacité

Tableau : résultats sur les autres critères secondaires d'efficacité - Etude ADVANCE 3 (PTH)

	Apixaban 2,5 mg x 2/j	Enoxaparine 40 mg x 1/j
Événements au cours de la période de traitement		
Décès toutes causes, n/N ^a (%)	3/2 708 (0,11)	1/2 699 (0,04)
Décès liés à un ETEV, n/N ^a (%)	1/2 708 (0,04)	0/2 699 (0,00)
ETEV symptomatique et décès liés à un ETEV, n/N ^a (%)	4/2 708 (0,15)	10/2 699 (0,37)
EP (fatale et non fatale), n/N ^a (%)	3/2 708 (0,11)	5/2 699 (0,19)
EP non fatale, n/N ^a (%)	2/2 708 (0,07)	5/2 699 (0,19)
TVP totales, n/N ^b (%)	22/1 944 (1,13)	68/1 911 (3,56)
TVP symptomatique, n/N ^a (%)	1/2 708 (0,04)	5/2 699 (0,19)
TVP proximale symptomatique et asymptomatique, n/N ^c (%)	7/2196 (0,32)	20/2190 (0,91)
Événements au cours de la période de suivi		
Décès toutes causes, n/N ^d (%)	2/2 598 (0,08)	1/2 577 (0,04)
Décès liés à un ETEV, n/N ^d (%)	0	0
ETEV symptomatique et décès liés à un ETEV, n/N ^d (%)	0	6/2 577 (0,23)
EP (fatale et non fatale), n/N ^d (%)	0	4/2 577 (0,16)
EP non fatale, n/N ^d (%)	0	4/2 577 (0,16)
TVP symptomatique, n/N ^d (%)	0	3/2 577 (0,12)
TVP symptomatique proximale, n/N ^d (%)	0	3/2 577 (0,12)

Un patient pouvait avoir plusieurs événements.

^a Population analysée : patients randomisés

^b Population analysée : patients randomisés, opérés avec une phlébographie évaluable adjudiquée ou un événement adjudiqué faisant partie du critère pendant la période de traitement

^c Population analysée : patients randomisés, opérés avec une phlébographie proximale bilatérale évaluable et adjudiquée ou un événement adjudiqué faisant partie du critère pendant la période de traitement

^d Population analysée : patients randomisés inclus dans la période de suivi

3.4. Effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables d'apixaban (ELIQUIS) repose sur les données de quatre études cliniques (11 828 patients) : une étude de phase II (APROPOS) et trois études de phase III (ADVANCE 1, ADVANCE 2 et ADVANCE 3). La posologie d'énoxaparine a été de 30mg x2/j dans les études APROPOS et ADVANCE 1, et de 40mg x1/j dans les études ADVANCE 2 et ADVANCE 3. La durée moyenne d'exposition a été de 12 jours dans les études réalisées en PTG (APROPOS, ADVANCE 1 et ADVANCE 2) et de 35 jours dans l'étude réalisée en PTH (ADVANCE 3). Il y a eu 5 924 patients exposés à 2,5 mg d'apixaban x2/j. Au total, 11 % de ces patients ont eu des effets indésirables. Ils doivent être interprétés en tenant compte du contexte chirurgical. Une synthèse des événements indésirables survenus lors de la période de traitement puis de suivi dans les études est présentée en annexe 2 de cet avis.

Tableau : Événements rapportés avec une fréquence > 5% au cours de la période de traitement - Etudes APROPOS (PTG), ADVANCE 1 (PTG), ADVANCE 2 (PTG), ADVANCE 3 (PTH)

	Apixaban n=5 924	Enoxaparine n=5 904
Nombre total de patients avec au moins un EI, n (%)	3 812 (64,3)	3 936 (66,7)
Nausées, n (%)	821 (13,9)	916 (15,5)
Constipation, n (%)	632 (10,7)	708 (12,0)
Fièvre, n (%)	470 (7,9)	487 (8,2)
Douleur induite par soins/traitements, n (%)	463 (7,8)	476 (8,1)
Vomissements, n (%)	398 (6,7)	464 (7,9)
Œdème périphérique, n (%)	372 (6,3)	381 (6,5)
Hypotension, n (%)	340 (5,7)	338 (5,7)
Sensation vertigineuse, n (%)	321 (5,4)	275 (4,7)
Thrombose veineuse profonde, n (%)	291 (4,9)	352 (6,0)

EI : Événement Indésirable

La fréquence des effets indésirables graves a été similaire entre les groupes apixaban et énoxaparine pour chacune des périodes (traitement et suivi) et pour chacune des quatre études. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : anémie, hémorragie, contusion, et nausée. Le pourcentage d'arrêts de traitement liés aux effets indésirables a été similaire dans les bras apixaban et énoxaparine et a concerné moins de 3% des patients.

Risque hémorragique

Le taux des hémorragies majeures mesuré d'après les critères composites contenant le recueil des hémorragies majeures et des hémorragies non-majeures cliniquement pertinentes et toutes les hémorragies ont été similaires entre les patients traités par apixaban 2,5 mg et par énoxaparine 40 mg. Tous les critères hémorragiques comprenaient les hémorragies au site de chirurgie.

Au cours de l'étude ADVANCE 2 (PTG), une hémorragie majeure ou non majeure cliniquement pertinente a été rapportée durant la période de traitement chez 3,5 % des patients du groupe apixaban et chez 4,8 % de ceux du groupe énoxaparine. Les hémorragies ont été surtout observées au niveau du site opératoire (62 patients (4,1 %) sous apixaban et 80 patients (5,3 %) sous énoxaparine) et au niveau gastro-intestinal (6 patients 0,4 % pour chacun des groupes). Aucune hémorragie d'évolution fatale n'a été rapportée. Durant la période de suivi, des hémorragies majeures ont été observées uniquement dans le groupe énoxaparine.

La tolérance hémorragique a été évaluée dans plusieurs sous-populations de patients pré-déterminés : selon l'âge, le poids, l'IMC, une insuffisance rénale, le nombre de facteurs de risque thromboembolique et chez les patients « fragiles ». Les résultats dans ces différents

sous-groupes sont homogènes avec ceux de la population globale pour les hémorragies majeures ou non majeures cliniquement pertinentes.

Au cours de l'étude ADVANCE 3 (PTH), une hémorragie majeure ou non majeure cliniquement pertinente a été rapportée durant la période de traitement chez 4,8 % des patients du groupe apixaban versus 5,0 % chez ceux du groupe énoxaparine. Les hémorragies ont été surtout observées au niveau du site opératoire (177 patients (6,6 %) sous apixaban et 173 patients (6,5 %) sous énoxaparine), au niveau gastro-intestinal (19 patients (0,7 %) sous apixaban) et 5 patients (0,2 %) sous énoxaparine) et par hémarthrose (3 patients (0,1 %) sous apixaban et 5 patients (0,2 %) sous énoxaparine. Aucune hémorragie ayant une évolution fatale n'a été rapportée. Durant la période de suivi, 2 hémorragies majeures ou cliniquement pertinentes ont été observées sous apixaban contre 9 dans le groupe énoxaparine. Quelle que soit la sous-population de patients étudiée, aucune différence significative n'a été observée entre les deux bras pour les hémorragies majeures ou non majeures cliniquement pertinentes.

Le RCP précise que « comme avec d'autres anticoagulants, les patients traités par ELIQUIS doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes hémorragiques. Il est recommandé de l'utiliser avec précaution dans les situations où le risque d'hémorragie est augmenté, tels que : troubles congénitaux ou acquis de la coagulation; maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive; endocardite bactérienne ; thrombocytopénie; anomalie plaquetttaire; antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique ; hypertension artérielle sévère non contrôlée; intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophthalmique récente. Le traitement par ELIQUIS doit être interrompu en cas de survenue d'hémorragie sévère. »

En cas de surdosage, il n'existe pas d'antidote à l'apixaban (ELIQUIS).

Plan de gestion des risques accompagnant l'octroi de l'AMM

Le médicament fait l'objet d'un plan de gestion de risque mentionnant les hémorragies comme risque identifié, et en tant que risque potentiel, les augmentations des paramètres de la fonction hépatique.

Autres données

Une étude (APPRAISE II) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'apixaban 5 mg x 2/j comparé au placebo chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu. La plupart des patients (~ 80 %) avaient reçu apixaban en complément d'une monothérapie ou d'une bithérapie antiplaquettaire par aspirine et clopidogrel. L'étude a été arrêtée précocement sur avis du comité de surveillance des données indépendant, en raison de l'augmentation des hémorragies constatée dans le groupe apixaban par rapport au groupe placebo (toutes hémorragies : 17,4 % vs. 7,6 %), pouvant s'expliquer par l'addition d'apixaban en bithérapie ou trithérapie antiplaquettaire par rapport au groupe placebo.

Insuffisance rénale (RCP)

« Compte tenu de l'absence d'expérience clinique chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 15ml/min ou chez les patients bénéficiant d'une dialyse, l'apixaban n'est pas recommandé chez ces patients. Des données cliniques limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) indiquent que les concentrations plasmatiques d'apixaban sont augmentées dans cette population, par conséquent, l'apixaban doit être utilisé avec précaution chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée. »

Insuffisance hépatique (RCP)

« ELIQUIS est contre-indiqué chez les patients ayant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Il n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé ($ALAT/ASAT > 2 \times LNS$) ou un taux de bilirubine totale $\geq 1,5 \times LNS$ ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, ELIQUIS doit être utilisé avec précaution dans cette population. Le taux d'ALAT doit être mesuré dans le cadre du bilan préopératoire standard. »

3.5. Comparaisons indirectes

Après chirurgie programmée pour pose d'une prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG), on ne dispose pas d'étude ayant comparé directement l'efficacité et les effets indésirables de la thromboprophylaxie par apixaban (ELIQUIS) à celles par dabigatran etexilate (PRADAXA) ou par rivaroxaban (XARELTO) du fait d'un développement concomitant. Une comparaison indirecte a néanmoins été réalisée par le laboratoire. Les critères de jugement suivants pris en compte ont été :

Critères d'efficacité :

- ETEV totaux et décès toutes causes : critère composite associant les TVP proximales ou distales (détectées ou confirmées par phlébographie), les embolies pulmonaires non fatales et les décès toutes causes confondues. C'est le critère principal de jugement dans les études.
- Thromboses veineuses profondes (TVP) totales
- ETEV majeurs et décès liés à un ETEV : critère composite associant les TVP proximales (détectées ou confirmées par phlébographie), les embolies pulmonaires non fatales et les décès liés à un ETEV.

Critères de sécurité :

- Hémorragies majeures
- Hémorragies non majeures cliniquement pertinentes (NMCP)
- Critère composite associant hémorragies majeures ou non majeures cliniquement pertinentes (NMCP)
- Toutes hémorragies

L'hypothèse d'échangeabilité (hypothèse selon laquelle les essais sont suffisamment similaires et/ou les effets des médicaments versus leur comparateur commun sont suffisamment stables indépendamment des caractéristiques des patients pour garantir la reproductibilité des résultats) réalisée apparaît plausible : on dispose d'essais contemporains (publiés entre 2007 et 2010 pour les phases III), réalisés suivant des plans expérimentaux similaires et avec un profil similaire de patients inclus :

Tableau : Description des principales caractéristiques des patients inclus dans les essais

Essai	Age moyen (ans)	Poids (kg)	IMC (kg/m ²)	Durée de la chirurgie (min)	Clairement créatinine > 60 ml/min	Femmes (%)	ATCD* veino-thrombo-embolique (%)	ATCD de chirurgie orthopédique (%)
Essais PTH								
ADVANCE 3	60.8	79.7	28,15	89.4	88%	53	1.6	34.7
RECORD 1	63.2	78.2	27.85	-	-	55.5	2.3	-
ODIXa-HIP 10mg	64	75.6	26.9	-	-	63	-	-
RECORD 2	61.5	74.7	26.95	-	-	53.65	1.2	-
RE-NOVATE	-	79	-	86	(moyenne 89 ml/min)	56	3	-
Essais PTG								
ADVANCE 2	67	78	29.2	94.8	83%	72	2 (DVT)	27
ADVANCE-1	65.8	86.7	31.1	92.4	86.5%	62.1	3.25	31.7
APROPOS' 2.5mg	66.5	83.1	30.4	96	-	61.8	-	-
RECORD 3	67.6	80.65	29.7	96	-	68.23	3.65	28.8
RECORD 4	64.5	84.5	30.8	100	-	65	2.2	32.3
RE-NOVATE 2	-	-	-	-	-	-	-	-
RE-MODEL	68	82	-	90	-	67	-	-
RE-MOBILIZE	66	88	-	91	(moyenne 82.9 ml/min)	57	-	-

ATCD : antécédents

Méthodologie des comparaisons indirectes

Elles ont été faites selon la méthode des « adjusted indirect comparisons » à partir de la synthèse par méta-analyse des résultats des comparaisons directes disponibles. Concernant l'énoxaparine, ont été retenus les essais cliniques à la posologie de 30 mg x2/j (schéma nord-américain) et de 40 mg x1/j (schéma européen). Une revue systématique des essais randomisés évaluant un des trois médicaments (dabigatran, rivaroxaban et apixaban) a été réalisée jusqu'à la date du 8 juillet 2010 dans les bases de données Cochrane Library, Medline et Embase, ainsi que dans les abstracts des principaux congrès de la discipline. Les résultats des essais ont été combinés à l'aide d'une méthode de combinaison des odds ratio avec modèle aléatoire.

Résultats

Treize essais (29 957 patients) ont été retenus : quatre ont évalué l'apixaban (3 dans la PTG et 1 en PTH ; 11 946 patients), cinq le rivaroxaban (2 dans la PTG et 3 dans la PTH ; 10 519 patients) et quatre le dabigatran (2 dans la PTG et 2 dans la PTH ; 7 492 patients). Deux doses de dabigatran, 150 mg et 220 mg, ont été étudiées dans tous les essais sauf un (l'essai RENOVATE 2 en chirurgie de remplacement de la hanche où seule la dose de 220 mg a été étudiée). Les durées de thromboprophylaxie ont varié selon le type de chirurgie : entre 28 et 35 jours pour la hanche et entre 10 et 15 jours pour le genou. Un essai du dabigatran dans le genou (REMODEL) a testé une durée plus courte de 6 à 10 jours.

Il ressort des comparaisons indirectes (cf. présentation plus détaillé en annexe 2) que l'apixaban n'apparaît pas inférieur au dabigatran etexilate ou au rivaroxaban et ce pour aucun des critères d'efficacité ou de tolérance hémorragique retenus. Ces comparaisons suggèrent que l'apixaban et le dabigatran etexilate 220 mg ont une efficacité similaire après pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou (en termes d'ETEV majeurs + décès liés à un ETEV). Le rivaroxaban pourrait être plus efficace que l'apixaban mais au prix d'un sur-risque hémorragique.

7 Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, et al. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement (APROPOS). J Thromb Haemost 2007; 5: 2368-75.

3.6. Autre données

L'AMM, octroyée selon la procédure d'enregistrement européenne centralisée, s'est accompagnée d'une demande d'études de suivi. Deux études d'utilisation évalueront de façon rétrospective et descriptive l'usage d'ELIQUIS dans l'indication et en dehors de l'indication à partir de bases de données d'assurance (Allemagne) et d'un registre (National Patient Register en Suède).

Un Plan d'Investigation Pédiatrique comprenant une étude pharmacocinétique et une étude clinique dans la prévention des événements thromboemboliques veineux versus placebo chez l'enfant a été approuvé par l'EMEA.

Le médicament fait l'objet d'études de phase III, en cours, susceptibles de donner lieu à une demande d'extension d'indication dans les 3 prochaines années : dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients hospitalisés en médecine, dans le traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEV) et dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients présentant une fibrillation auriculaire.

3.7. Discussion

L'interprétation des résultats des études ADVANCE 2 et 3 soulève plusieurs remarques :

Pour apprécier l'apport de l'apixaban en comparaison à l'énoxaparine, il est légitime de chercher à évaluer le bénéfice clinique en tenant compte du risque hémorragique. Sur la base de l'incidence des ETEV totaux, des hémorragies majeures et des décès toutes causes survenus pendant la période de traitement, le bénéfice clinique de l'apixaban en comparaison à l'énoxaparine est favorable à l'apixaban dans les deux études ADVANCE 2 et ADVANCE 3 :

Dans l'étude ADVANCE 2 : 16% (IC 95 % : [13,74 ; 18,34]) dans le groupe apixaban versus 26% (IC 95 % : [23,04 ; 28,45]), dans le groupe énoxaparine, soit une réduction du risque relatif versus énoxaparine de 38 % (IC 95 % [26 % ; 48 %]) et du risque absolu de 9,71 % (IC 95 % [6,17 ; 13,25]).

Dans l'étude ADVANCE 3 : 2,5 % (IC 95 % [1,89 ; 3,30]) dans le groupe apixaban versus 4,72 % (IC [3,86 ; 5,78]) dans le groupe énoxaparine, soit une réduction du risque relatif versus énoxaparine de 47 % (IC 95 % [26 ; 63] et du risque absolu de 2,22 % (IC 95 % [1,06 ; 3,44]).

Néanmoins, le bénéfice clinique a été évalué sur la base d'un critère principal de jugement peu cliniquement pertinent, combinant des événements de gravité différente : décès, embolie pulmonaire, ETEV symptomatiques notamment proximaux et ETEV asymptomatique notamment distaux. Ce critère composite, bien que commun à tous les comparateurs, ne permet pas d'évaluer réellement la taille du bénéfice clinique en faveur de l'apixaban d'autant que ce sont principalement des événements asymptomatiques et distaux qui sont survenus. Par ailleurs, les résultats sur le critère principal ne sont pas disponibles chez près de 30% des patients. Le fait d'avoir débuté l'énoxaparine avant l'intervention chirurgicale peut aussi avoir un impact sur la survenue des hémorragies.

3.8. Conclusion

L'apixaban (ELIQUIS) en thromboprophylaxie a été évalué dans deux études (ADVANCE-2 et 3) comparant en double aveugle 2,5 mg d'apixaban x 2/j par voie orale à 40 mg x1/j d'énoxaparine voie SC. L'une de ces études a concerné 5 407 patients programmés pour une pose de prothèse totale de hanche (PTH) et 3 057 patients programmés pour une pose de prothèse totale de genou (PTG). La première dose a été administrée 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale pour l'apixaban et 9 à 15 heures avant l'intervention pour l'énoxaparine. Les médicaments ont été administrés pendant 10 à 14 jours dans l'étude dans la PTG et pendant 32 à 38 jours dans l'étude pour PTH.

Ces deux études devaient tester la non-infériorité de l'apixaban par rapport à l'énoxaparine et secondairement, si une non-infériorité était assurée, la supériorité de l'apixaban par rapport à l'énoxaparine était testée

Le critère principal de jugement était la survenue d'ETEV et/ou décès global. Ce critère n'est pas le plus cliniquement pertinent puisqu'il mélange outre le décès toute causes, ETEV soit asymptomatiques détectées à la phlébographie bilatérale, soit symptomatiques confirmées et les EP non fatales.

Résultats d'efficacité :

L'apixaban a été plus efficace que l'énoxaparine, dans les deux études, pour réduire la survenue d'un des événements suivants : ETEV et/ou décès global (critère principal de jugement), ETEV majeurs et/ou décès liés aux ETEV (critère secondaire).

Taille d'effet :

Après PTG (ADVANCE 2) :

- l'incidence des ETEV totaux et/ou décès global, a été dans la population m-ITT de 15,06% avec apixaban et de 24,37% avec énoxaparine soit une réduction absolue en faveur de l'apixaban de 9,27%. Il faut donc traiter en moyenne 11 patients (NNT) par apixaban pour éviter par rapport à l'énoxaparine un événement thromboembolique veineux ou 1 décès.
- l'incidence des ETEV majeurs et/ou décès liés aux ETEV, a été dans la population dite d'analyse secondaire de 1,09% avec apixaban et de 2,17% avec énoxaparine soit une réduction absolue en faveur de l'apixaban de 1,04%. Il faut traiter en moyenne 96 patients (NNT) par apixaban pour éviter par rapport à l'énoxaparine 1 événement thromboembolique veineux majeur ou 1 décès lié à un ETEV.
- Il y a eu sept embolies pulmonaires dont deux fatales avec apixaban versus une seule avec énoxaparine au cours du traitement puis du suivi.

Après PTH (ADVANCE 3) :

- l'incidence des ETEV totaux et/ou décès global a été dans la population m-ITT de 1,39% avec apixaban et de 3,86% avec énoxaparine, soit une réduction absolue du risque en faveur de l'apixaban de 2,47 % (NNT de 40).
- l'incidence des ETEV majeurs et/ou décès liés aux ETEV, a été dans la population dite d'analyse secondaire de 0,45% avec apixaban et de 1,14% avec énoxaparine, soit une réduction du risque absolu de 0,68 % (NNT de 147).
- Il y a eu trois embolies pulmonaires dont une fatale avec apixaban versus neuf avec énoxaparine au cours du traitement puis du suivi.

Le bénéfice clinique de l'apixaban par rapport à l'énoxaparine est modeste et porte essentiellement sur la survenue d'ETEV asymptomatiques. Aucune explication ne peut être donnée sur le nombre plus élevé d'EP observé avec apixaban après PTG.

Une comparaison indirecte, de bonne qualité méthodologique tend à montrer que l'apixaban (ELIQUIS) est au moins aussi efficace dans ces deux indications que le rivaroxaban (XARELTO) et que le dabigatran (PRADAXA).

Effets indésirables :

L'incidence de certains événements indésirables tels que saignement, anémie et taux anormal des amino-transférases a été plus faible avec apixaban qu'avec énoxaparine dans les études de phase II et III pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Le risque hémorragique n'a pas différé entre apixaban et énoxaparine :

PTG : hémorragie majeure ou non majeure cliniquement pertinente (3,5 % avec apixaban vs 4,8 % avec énoxaparine). Elles étaient surtout observées au niveau du site opératoire (4,1 % vs 5,3 %) et gastro-intestinal (0,4 % dans chaque groupe).

PTH: hémorragie majeure ou non majeure cliniquement pertinente (4,8 % avec apixaban vs 5,0 % avec énoxaparine). Elles étaient surtout observées au niveau du site opératoire (6,6 % vs 6,5 %), et gastro-intestinal (0,7 % vs 0,2 %)

Dans ces deux études 415 patients (dont 203 dans le groupe apixaban) avaient une insuffisance rénale modérée ce qui selon le RCP, ne nécessite aucun ajustement posologique (pas plus que le poids et l'âge). L'apixaban doit être utilisée avec précaution en cas d'insuffisance rénale sévère du fait du manque de données cliniques. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min ou en cas de dialyse, son utilisation n'est pas recommandée par manque d'expérience clinique.

Transposabilité

Les études cliniques ont été réalisées dans des populations de patients dont l'âge moyen était de 61 ans après PTH et de 66 ans après PTG. Les patients de plus de 75 ans ont représenté 12 % (PTH) à 20% (PTG) des effectifs. Selon les données du PMSI (2006), les patients de plus de 80 ans représentent 20% des patients bénéficiant d'une PTH et 17% de ceux bénéficiant d'une PTG. Les données cliniques des patients ayant une insuffisance rénale modérée sont limitées. .

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La maladie thromboembolique veineuse est une des principales cause de décès de cause 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).

Les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure pour mise en place programmée d'une prothèse totale de hanche ou du genou représentent une population à risque thromboembolique élevé relevant d'une thromboprophylaxie. Chez ces patients, ELIQUIS (apixaban) est un traitement de 1ère intention pour la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux.

L'apixaban (ELIQUIS) a un rapport efficacité/effets indésirables important.

Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est important.

Disposer, en prophylaxie des événements thromboemboliques veineux, de traitements efficaces et bien tolérés sur le plan hémorragique, en particulier chez les sujets à risque, constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectifs 69 et 72 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique).

Les données disponibles permettent d'attendre de la spécialité ELIQUIS un impact supplémentaire faible, par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle, en termes de réduction de la morbi-mortalité liée aux complications de la MTEV ou aux hémorragies majeures induites par les traitements anti-thrombotiques, chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie orthopédique programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

La transposabilité des données expérimentales à la vraie vie n'est pas assurée (biais d'attrition, critère composite de jugement incluant des évènements non cliniques asymptomatiques, examen confirmatoire phlébographique non utilisé en routine) et dépendra notamment du profil des patients traités et de l'observance qui risquent de différer en vie réelle de celui des patients des essais.

Un impact positif de ELIQUIS sur l'organisation des soins pourrait être attendu du fait de l'absence de nécessité d'une surveillance biologique spécifique et de son administration orale. Néanmoins, la relativement brève durée de traitement et la prise en charge habituelle de ces patients (notamment en centre de réadaptation), pourraient limiter cet impact. De plus, l'absence d'antidote en situation hémorragique pouvant conduire à des échanges plasmatiques pourrait avoir un impact négatif.

Il est donc difficile de présumer de l'impact sur l'organisation des soins de cette spécialité.

Au total, la spécialité ELIQUIS devrait être en mesure de participer à la réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité ELIQUIS. Cet intérêt est faible.

Il existe des alternatives médicamenteuses à l'apixaban (ELIQUIS) par voie orale (dabigatran etexilate ; rivaroxaban (XARELTO) ; antivitamines K) et par voie injectable (HBPM, HNF, fondaparinux sodique notamment).

En conclusion, le service médical rendu par ELIQUIS est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ELIQUIS apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV (ASMR mineure) par rapport à l'énoxaparine en termes d'efficacité pour la thromboprophylaxie après la pose d'une prothèse totale de genou ou de hanche.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse est d'éviter les deux complications que sont l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique ; elle est réalisée habituellement jusqu'à déambulation active du patient. Après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur pour pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou, le risque thromboembolique est élevé et nécessite la prescription systématique de mesures prophylactiques. Dans ce cas, une thromboprophylaxie à court terme (dans les 10 jours suivant l'acte chirurgical) est donc recommandée : l'anticoagulant de 1ère intention prescrit peut-être une héparine de bas poids moléculaire (HBPM non infériorité par rapport aux HNF) ou fondaparinux 2,5 mg (ARIXTRA 2,5 mg). Une héparine non fractionnée (HNF ; données de morbi-mortalité disponibles pour les HNF) est préconisée en cas d'insuffisance rénale sévère.

La poursuite de la thromboprophylaxie est recommandée en cas de pose d'une prothèse totale de hanche. Seuls, les HNF et deux HBPM, l'énoxaparine (LOVENOX) et la dalteparine (FRAGMINE) sont indiqués en prévention jusqu'à 35 jours. Un relais à la thromboprophylaxie court terme par anticoagulant oral (AVK) est aussi envisageable.

PRADAXA (dabigatran etexilate) et XARELTO (rivaroxaban) sont des antithrombotiques actifs par voie orale pouvant être prescrit en 1ère intention. Leur efficacité et leur tolérance ont été comparées pour la thromboprophylaxie court terme (après prothèse de genou) et prolongée (après prothèse de hanche) à celles de l'énoxaparine (LOVENOX) :

- PRADAXA a démontré sa non-infériorité par rapport à l'énoxaparine (LOVENOX) sur un critère composite (associant l'incidence des ETEV totaux et des décès toutes causes) avec un risque hémorragique similaire.
- XARELTO (rivaroxaban) a démontré une supériorité d'efficacité modeste à raison d'une prise quotidienne de 10 mg/j chez l'adulte par rapport à l'énoxaparine (LOVENOX) sur un critère composite sans augmentation du risque hémorragique. Ce bénéfice clinique a été correctement établi. On ne sait pas dans quelle mesure ce bénéfice supplémentaire entraîne une réduction des événements cliniques que l'on cherche à éviter (décès, embolie pulmonaire, thromboses veineuses symptomatiques et leurs complications). XARELTO peut être prescrit selon le RCP chez les patients âgés de plus de 65 ans sans nécessiter d'ajustement posologique, ainsi que chez les adultes en excès pondéral (> 120 kg) ou de petits poids (< 50 kg). Cependant les données cliniques sont limitées (peu de patients évalués) et une augmentation du risque hémorragique ne peut-être exclue, tendance à une augmentation du risque hémorragique observé dans les études RECORD).

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère, le traitement de référence est l'HNF ; l'utilisation des HBPM est déconseillée (et contre-indiquée si ClCr < 20 ml/min). Chez certains patients (ayant une insuffisance rénale modérée, sujets âgés de plus de 75 ans), PRADAXA est recommandé à la posologie de 150 mg/j pour la thromboprophylaxie mais les données cliniques sont limitées chez ces patients. L'administration de 2,5 mg SC de fondaparinux sodique (ARIXTRA) semble exposer ces patients à un risque hémorragique accru. Le fondaparinux sodique est contre-indiqué si ClCr < 30 ml/min, les données sont limitées pour une $20 < \text{ClCr} < 30$ ml/min. Le rivaroxaban (XARELTO) peut-être prescrit, sans nécessiter d'ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale sévère lorsque la ClCr > 15 ml/min. Il doit être prescrit avec prudence lorsque la $15 < \text{ClCr} < 30$ ml/min. Les données cliniques sont néanmoins limitées chez ces patients.

Le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg voie SC), le dabigatran etexilate (PRADAXA per os) et le rivaroxaban (XARELTO per os) ne nécessitent pas de surveillance des paramètres de la coagulation en routine.

Place de l'apixaban dans la thromboprophylaxie de la MTEV

ELIQUIS (apixaban) est un nouvel antithrombotique actif également par voie orale pouvant être prescrit en 1^{ère} intention. Il représente une alternative à l'énoxaparine (voie SC) sur laquelle il a une supériorité d'efficacité modeste sans sur-risque hémorragique évident. Il semble avoir un rapport efficacité antithrombotique/risque hémorragique du même ordre que celui du dabigatran etexilate et du rivaroxaban.

Comme dabigatran et rivaroxaban on ne dispose pas d'un antidote en cas de surexposition à l'apixaban en particulier en présence d'hémorragies per ou post opératoires

L'évaluation de l'apixaban en pratique courante sera utile pour mieux estimer notamment l'incidence et l'impact des saignements et l'efficacité de la thromboprophylaxie notamment au regard de l'observance (2 prises par jour).

L'apixaban, le dabigatran etexilate et le rivaroxaban ne sont pas recommandés chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche en l'absence de donnée clinique.

Au décours de l'intervention chirurgicale, une réduction du débit de filtration glomérulaire est possible. Du fait de son métabolisme, le risque d'accumulation de l'apixaban en cas d'insuffisance rénale modérée pourrait être moindre qu'avec le rivaroxaban et le dabigatran etexilate (dialysable). Cependant, son intérêt potentiel en cas d'insuffisance rénale lié à une faible excrétion rénale n'est pas démontré, les malades avec une insuffisance rénale sévère ayant été exclus des études.

4.4. Population cible

La population cible est définie par les patients adultes opérés pour la pose programmée d'une prothèse totale de hanche ou de genou.

Estimation quantitative : selon les données issues de la base PMSI « Médecine Chirurgie Obstétrique », en 2010, il y a eu 200 562 séjours comprenant un acte de pose de prothèse de genou ou de hanche.

Note : Cette estimation tend à surévaluer la population cible susceptible de bénéficier d'une thromboprophylaxie par l'apixaban compte tenu de la prévalence de l'insuffisance rénale sévère dans la population la plus âgée.

4.5. Recommandation de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursés aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Demande d'étude :

La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'un suivi de cohorte des patients traités en France par ELIQUIS permettant de connaître :

- les caractéristiques des patients traités (âge, type de chirurgie, type d'anesthésie, comorbidités, etc.)
- les conditions réelles d'utilisation de ELIQUIS (posologie, durée du traitement, respect du schéma d'administration, observance, traitements concomitants etc.),
- la fréquence de survenue des événements cliniques thrombo-emboliques veineux,
- la tolérance en termes de saignements majeurs,
- l'impact sur l'organisation des soins (moindre recours à une surveillance biologique et à des actes et déplacements infirmiers, prise en charge des saignements majeurs, etc.).

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.

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 Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

L'analyse du protocole s'effectuera en lien avec l'Afssaps au regard des objectifs qui la concernent, notamment la tolérance.

Justificatif de la demande de données POST-INSCRIPTION :

Les résultats des essais ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'apixaban reposent essentiellement sur la démonstration d'un bénéfice fondé sur un critère de jugement principal associant des événements cliniques et des événements asymptomatiques diagnostiqués par un examen phlébographique, peu utilisé en pratique clinique. Ces résultats ne sont par ailleurs disponibles que dans la population *per protocol* ou m-ITT excluant près de 30% de la population incluse. Enfin, la persistance au traitement et la compliance des patients traités par l'apixaban (2 prises orales par jour) n'est pas garantie en pratique courante et la prise en charge en situation hémorragique sous traitement est complexifiée en absence d'antidote.

Aussi, la transposabilité des données présentées à la pratique courante est-elle discutable et il serait nécessaire de fournir des données complémentaires, en conditions réelles d'utilisation, comparant l'apixaban à la prise en charge habituelle des patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée et permettant de documenter les points suivants :

- les conditions d'utilisation des traitements entrepris lors de la prise en charge
- les caractéristiques des patients traités
- l'observance du traitement
- l'impact sur la morbi-mortalité (survenue des événements cliniques thrombo-emboliques veineux, saignements majeurs),

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%.

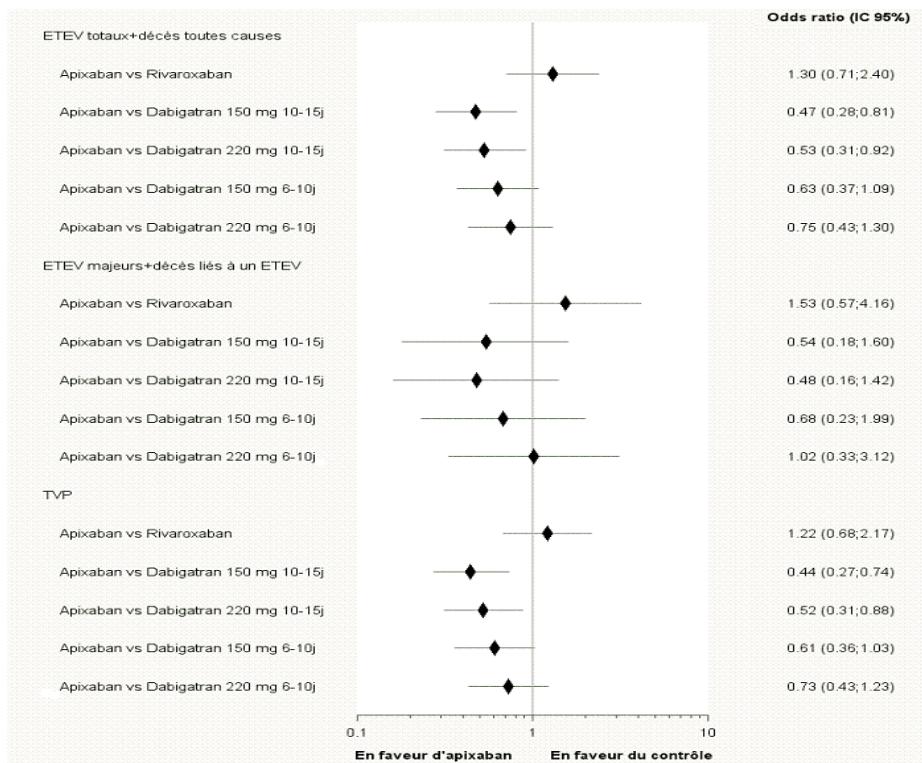
ANNEXE 1

Résultats des comparaisons indirectes apixaban, dabigatran etexilate et rivaroxaban

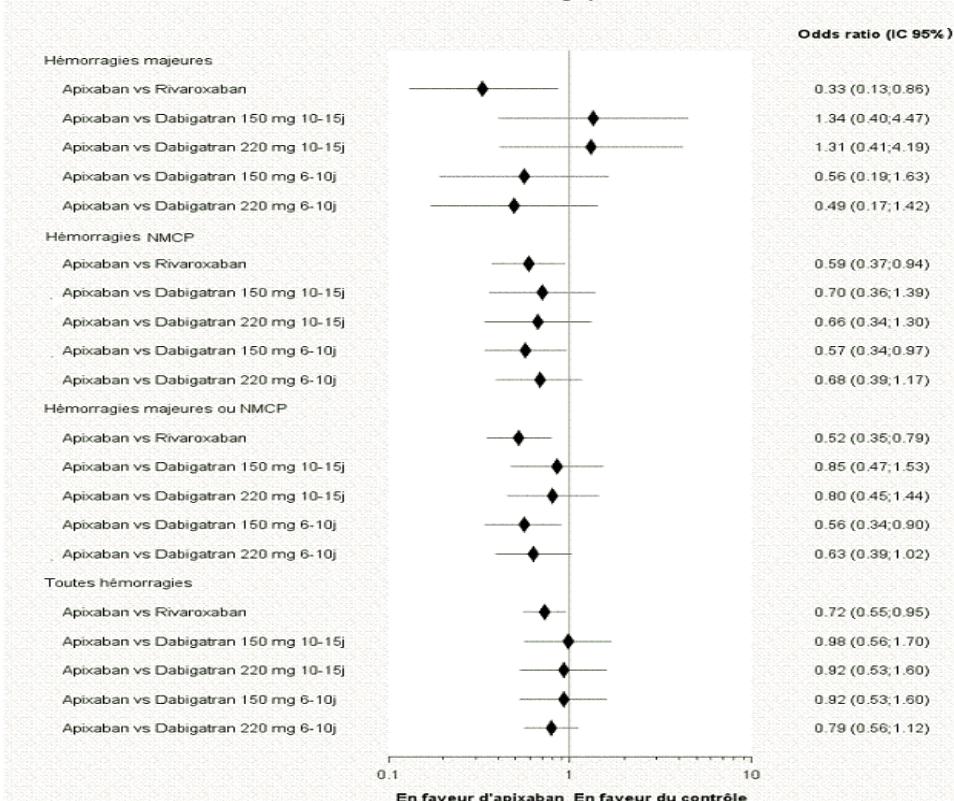
- Thromboprophylaxie après chirurgie de remplacement du genou (PTG) :

Figures : Résultats d'efficacité et de tolérance des comparaisons indirectes en PTG

Efficacité

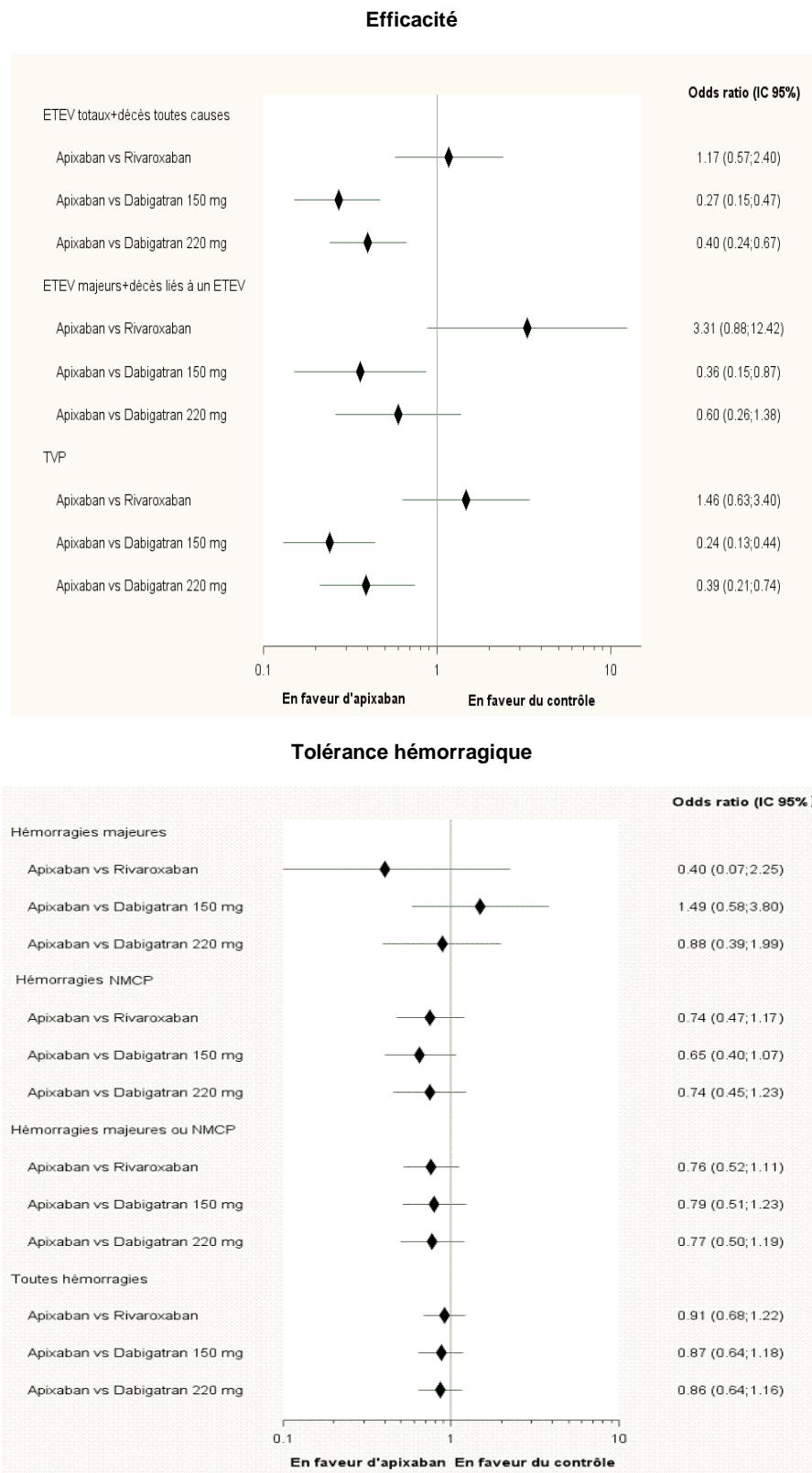


Tolérance hémorragique



- Thromboprophylaxie après chirurgie de la hanche (PTH) :

Figures : Résultats d'efficacité et de tolérance des comparaisons indirectes en PTH



ANNEXE 2 – Evénements indésirables au cours des études cliniques en prévention des ETEV après pose d'une prothèse de hanche ou de genou

Tableau : Synthèse des événements indésirables survenus au cours de période de traitement et de la période de suivi

Etudes APROPOS (PTG), ADVANCE 1 (PTG), ADVANCE 2 (PTG), ADVANCE 3 (PTH)

n (%)	Etude APROPOS (PTG)		Etude ADVANCE 1 (PTG)		Etude ADVANCE 2 (PTG)		Etude ADVANCE 3 (PTH)	
	apixaban 2,5mg x 2/j	énoxaparine 30mg x 2/j	apixaban 2,5mg x 2/j	énoxaparine 30mg x 2/j	apixaban 2,5mg x 2/j	énoxaparine 40mg x 1/j	apixaban 2,5mg x 2/j	énoxaparine 40mg x 1/j
Période de traitement								
N	154	149	1596	1588	1501	1508	2673	2659
EI	125 (81,2)	117 (78,5)	1149 (72,0)	1172 (73,8)	786 (52,4)	836 (55,4)	1752 (65,5)	1811 (68,1)
EI ayant entraîné un arrêt prématurné du traitement	9 (5,8)	4 (2,7)	60 (3,8)	58 (3,7)	40 (2,7)	44 (2,9)	91 (3,4)	111 (4,2)
EIG	13 (8,4)	13 (8,7)	123 (7,7)	123 (7,7)	72 (4,8)	88 (5,8)	184 (6,9)	172 (6,5)
Décès	2 (1,3)	0	3 (0,2)	5 (0,3)	2 (0,1)	0	3 (0,1)	2 (<0,1)
Période de suivi								
N	152	147	1563	1553	1457	1469	2599	2576
EI	32 (21,1)	24 (16,3)	380 (24,3)	397 (25,6)	167 (11,5)	168 (11,4)	318 (12,2)	324 (12,6)
EIG	1 (0,7)	1 (0,7)	14 (0,9)	15 (1,0)	13 (0,9)	15 (1,0)	18 (0,7)	18 (0,7)
Décès	0	0	0	1 (<0,1)	1 (<0,1)	1 (<0,1)	2 (<0,1)	0

Tables 2.1.A et 2.1.B de la section 2.7.4 du dossier d'enregistrement

EI : Événement Indésirable

EIG : Événement Indésirable Grave