

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 Sang et organes hématopoïétiques B01A Agents Antithrombotiques B01AF Inhibiteurs directs du facteur Xa B01AF02 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 $<$ 15ml/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 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.

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 (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 antivitamin 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 antivitamin 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	Oui
PREVISCAN (Fluindione) Merck Santé				NR	
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 antivitamin 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) Une 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 investigateur 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, diagnostiqué 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 \geq 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 thiénoopyridine.

Posologie des traitements anticoagulants :

- apixaban : 5 mg x2/j ou 2,5 mg x2/j chez les patients considéré à risque hémorragique élevé car remplissant au moins deux des trois critères suivants à l'inclusion :
 - âge supérieur \geq 80 ans ;
 - poids \leq 60 kg ;
 - altération de la fonction rénale (créatininémie \geq 133 μ 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 en 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 α unilatéral de 0,025,
- la limite supérieure de l'IC 99 % pour le RR était inférieure à 1,44 avec un risque α unilatéral de 0,005.

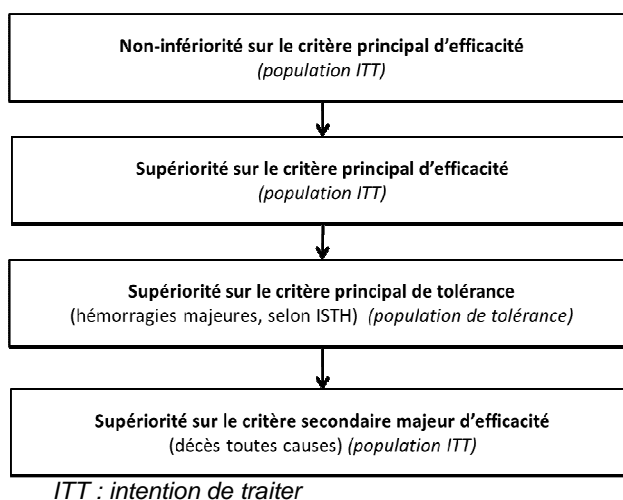
Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été fait sur la base des hypothèses suivantes :

- 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 acétylsalicylique.
- 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	
	<i>apixaban</i>	<i>warfarine</i>	<i>apixaban</i>	<i>warfarine</i>
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 <i>warfarine</i> (%/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 testés conformément à la procédure hiérarchisée des tests statistiques prévus au protocole :

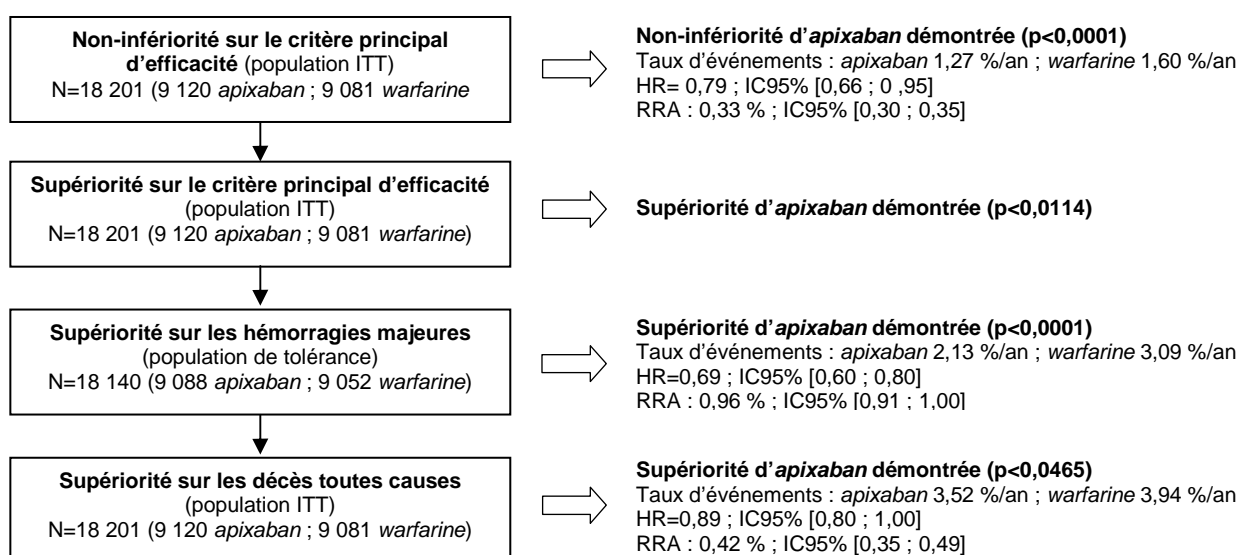
- **analyse de supériorité sur le critère principal de jugement** : le risque de survenue d'un AVC ou d'une ES par an pendant la période en ITT a été de 1,27 % dans le groupe apixaban et de 1,60 % dans le groupe warfarine. L'apixaban a été plus efficace que la warfarine, avec une réduction du risque 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

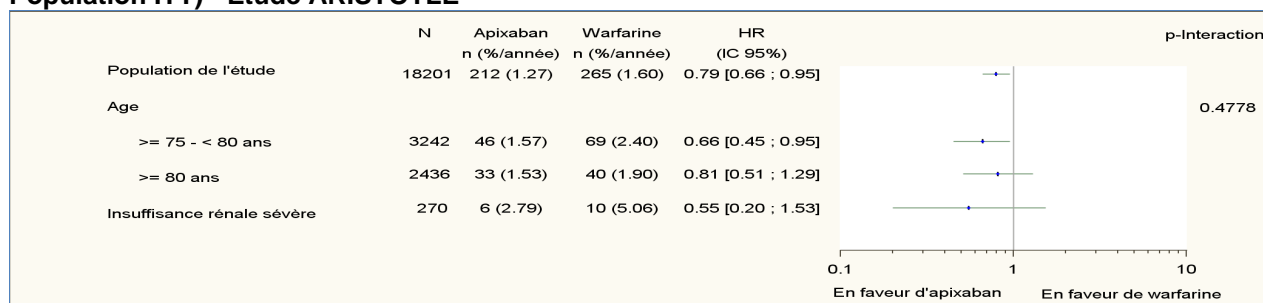
Analyse d'efficacité dans les sous-groupes :

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

Analyses post-hoc à titre exploratoire :

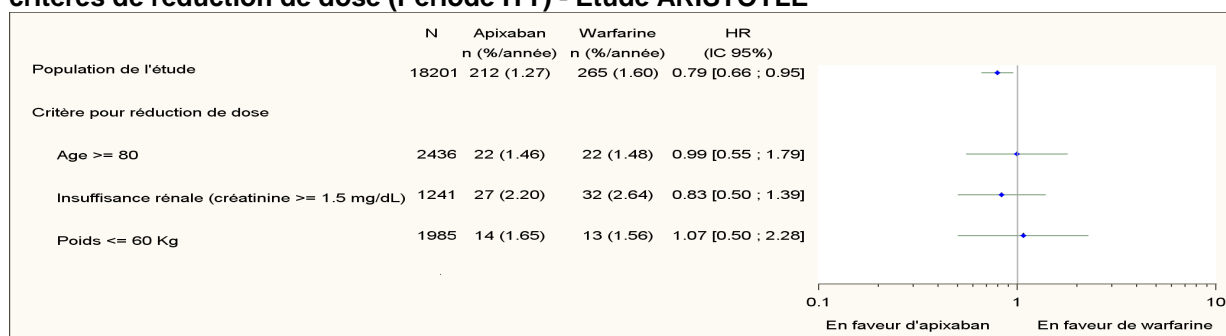
Les résultats sur le critère principal d'efficacité chez les patients à risque hémorragique accru (plus de 75 ans, insuffisants rénaux sévères) sont homogènes avec ceux observés dans la population globale de l'étude.

Figure 3 : résultats du critère principal d'efficacité chez les patients \geq 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 précédant 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 *ximélagatran* 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 :
 - o versus dabigatran etexilate 150 mg (OR = 0,74 ; IC95% [0,61 ; 0,90] ; p=0,003) ;
 - o versus rivaroxaban (OR =0,67 ; IC95% [0,55 ; 0,82] ; p=0,0001).
- d'hémorragies gastro-intestinales :
 - o versus dabigatran etexilate 150 mg (OR=0,58 ; IC95% [0,40 ; 0,83] ; p=0,003) ;
 - o 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 :

- o 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) ;
- o 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 indanediones (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 générateur 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 débiter 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.

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 fluidione 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 ($CHADS_2 \geq 1$).

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 $CHADS_2 > 1$, 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.