



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

18 janvier 2012

**ELIQUIS 2.5 mg, comprimés pelliculés**

B/10 (CIP: 419 454-4)

B/20 (CIP: 419 455-0)

B/60 (CIP: 419 456-7)

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

**Laboratoire Bristol-Myers Squibb**

Apixaban

Code ATC : B01AF02

Liste I

Date de l'AMM : 18 mai 2011

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

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

# 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Apixaban<sup>1</sup>

## 1.2. Indications

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

## 1.3. Posologie

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

### Populations/situations particulières :

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

---

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

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

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

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

B01A Agents Antithrombotiques  
B01AF Inhibiteurs directs du facteur Xa  
B01AF02 Apixaban

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

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

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

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique (antithrombotiques)

Ces médicaments ont un SMR important.

#### **Inhibiteurs directs de la thrombine**

Voie orale :

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

Voie parentérale :

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

#### **Inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa :**

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

Héparines non fractionnées : CALCIPARINE SOUS-CUTANE

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

*Prévention des accidents thromboemboliques veineux :*

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

Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) :

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

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

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

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

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

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

*Traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques chez les patients :*

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

## **Antivitamines K**

Administrés par voie orale :

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

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

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

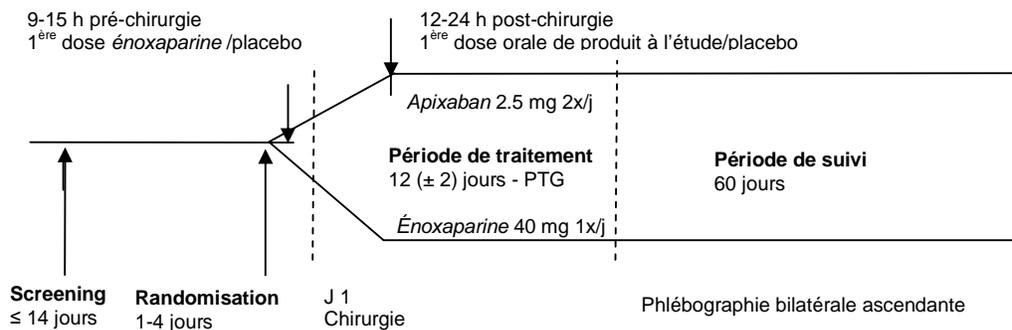
L'évaluation du bénéfice clinique de l'apixaban (ELIQUIS) en prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) après pose d'une prothèse de hanche (PTH) ou du genou (PTG) repose essentiellement sur les résultats de deux études cliniques européennes de phase III de non-infériorité en double aveugle ayant comparé l'efficacité et les effets indésirables de l'apixaban à ceux de l'énoxaparine chez des patients opérés pour la mise en place d'une prothèse de genou (études ADVANCE 2<sup>2</sup> ou CV185047) ou de hanche (ADVANCE 3<sup>3</sup> ; étude CV185035). Une comparaison indirecte de l'efficacité et des effets indésirables de l'apixaban, du dabigatran etexilate et du rivaroxaban en prévention de la MTEV après pose d'une PTH ou d'une PTG est également présentée.

Une troisième étude de phase III nord-américaine (ADVANCE 1) a comparé l'efficacité et la tolérance d'une thromboprophylaxie par apixaban 2,5 mg per os x2/j à celles par 30 mg d'énoxaparine x2/j par voie sous-cutanée après pose d'une prothèse totale de genou. Dans cette étude nord-américaine (ADVANCE 1<sup>4</sup>), les critères préséparés pour la non-infériorité n'ont pas été atteints. Mais ces résultats ne sont pas pris en compte dans cet avis dans la mesure où l'énoxaparine n'a pas été administré selon le schéma d'administration préconisé en France (40 mg x1/j).

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

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

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

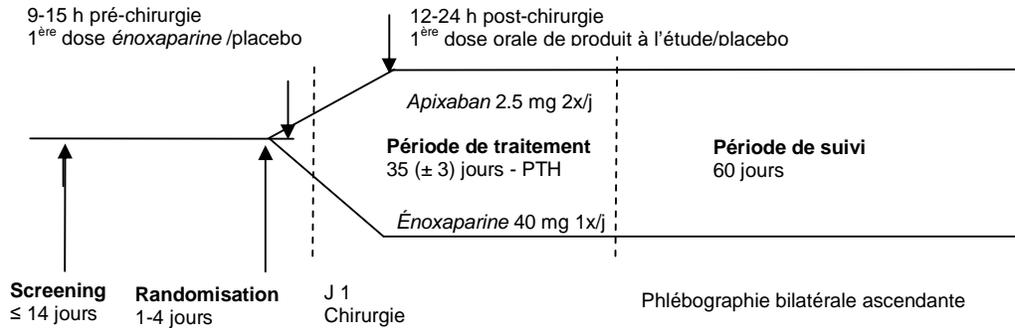


2 Lassen MR, Raskob GE, Pineo G, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2) : a randomized double-blind trial. Lancet 2010; 375: 807-15.

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

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

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



Ces deux études étaient multicentriques :

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

Critères d'inclusion :

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

- PTG unilatérale ou bilatérale le même jour ou révision d'un ou plusieurs des composants d'une PTG (ADVANCE 2)
- PTH unilatérale ou révision d'un ou plusieurs des composants d'une PTH (ADVANCE 3)

Ces patients acceptaient la réalisation d'une phlébographie bilatérale ascendante.

Parmi les critères de non-inclusion :

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

Posologie des médicaments évalués :

- Apixaban : 2,5 mg x2/j per os en commençant 12 à 24 h après la fin de l'intervention ;
- Enoxaparine : 40 mgx1/j par voie SC en commençant 9 à 15 h avant l'intervention puis repris après l'intervention selon les habitudes de l'investigateur.

Avec pour durée de traitement :

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

Critère de jugement principal :

Un critère d'efficacité associant ETEV totaux<sup>5</sup> et décès toutes causes, survenus au cours de la période de traitement (du premier jour de prise du traitement jusqu'à 2 jours après la dernière prise).

Critères secondaires d'efficacité :

- critère associant les ETEV majeurs<sup>6</sup> et les décès liés à un ETEV survenus au cours de la période de traitement (critère d'efficacité « majeur » car plus cliniquement pertinent).
- Et aussi :
- chacun des événements des différents critères composites pris individuellement
- critère associant ETEV symptomatiques et décès lié à un ETEV (combinant les TVP symptomatiques et EP fatales et non fatales)
- critère associant TVP proximales symptomatiques et asymptomatiques.

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

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

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

#### Méthode et stratégie d'analyse des résultats :

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

Hypothèse de non-infériorité :

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

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

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

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

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

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

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

#### **Caractéristiques de la population évaluée**

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

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

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

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

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

\* m-ITT : population en intention de traiter

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

## Résultats

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

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

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

\* NNT : nombre de patients à traiter

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

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

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

Critère secondaire d'efficacité majeur :

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

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

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

\* NNT : nombre de patients à traiter

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

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

- Autres critères secondaires d'efficacité :

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

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

Un patient pouvait présenter plusieurs événements.

ETEV : Evénement ThromboEmbolique Veineux

TVP: Thrombose Veineuse Profonde

EP : Embolie Pulmonaire

<sup>a</sup> Population analysée : patients randomisés

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

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

<sup>d</sup> Population analysée : patients randomisés inclus dans la période de suivi

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

#### Caractéristiques de la population évaluée

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

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

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

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

	<b>Apixaban 2,5 mg x 2/j</b>	<b>Enoxaparine 40 mg x 1/j</b>
<b>Patients randomisés, n</b>	2 708	2 699
<b>Population de tolérance, n (%)</b>	2 673 (98.7)	2 659 (98.5)
<b>Population d'analyse principale (mITT), n (%)</b>	1 949 (72,0)	1 917 (71,0)
<b>Population d'analyse secondaire, n (%)</b>	2 199 (81,2)	2 195 (81,3)
<b>Population per protocole (PP), n (%)</b>	1 850 (68,3)	1 829 (67,8)

\* m-ITT : population en intention de traiter

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

#### Résultats

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

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

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

\* NNT : nombre de patients à traiter

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

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

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

Critère secondaire d'efficacité majeur :

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

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

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

\* NNT : nombre de patients à traiter

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

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

## Autres critères secondaires d'efficacité

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

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

Un patient pouvait avoir plusieurs événements.

<sup>a</sup> Population analysée : patients randomisés

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

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

<sup>d</sup> Population analysée : patients randomisés inclus dans la période de suivi

### 3.4. Effets indésirables

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

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

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

EI : Evénement Indésirable

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

#### Risque hémorragique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Autres données

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

#### **Insuffisance rénale (RCP)**

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

### **Insuffisance hépatique (RCP)**

« ELIQUIS est contre-indiqué chez les patients ayant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Il n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé (ALAT/ASAT > 2 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. Le taux d'ALAT doit être mesuré dans le cadre du bilan préopératoire standard. »

### **3.5. Comparaisons indirectes**

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

Critères d'efficacité :

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

Critères de sécurité :

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

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

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

Essai	Age moyen (ans)	Poids (kg)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Durée de la chirurgie (min)	Clairance créatinine > 60 ml/min	Femmes (%)	ATCD* veino-thrombotique (%)	ATCD de chirurgie orthopédique (%)
<b>Essais PTH</b>								
ADVANCE 3	60.8	79.7	28.15	89.4	88%	53	1.6	34.7
RECORD 1	63.2	78.2	27.85	-	-	55.5	2.3	-
ODIXa-HIP 10mg	64	75.6	26.9	-	-	63	-	-
RECORD 2	61.5	74.7	26.95	-	-	53.65	1.2	-
RE-NOVATE	-	79	-	86	(moyenne 89 ml/min)	56	3	-
<b>Essais PTG</b>								
ADVANCE 2	67	78	29.2	94.8	83%	72	2 (DVT)	27
ADVANCE-1	65.8	86.7	31.1	92.4	86.5%	62.1	3.25	31.7
APROPOS <sup>7</sup> 2.5mg	66.5	83.1	30.4	96	-	61.8	-	-
RECORD 3	67.6	80.65	29.7	96	-	68.23	3.65	28.8
RECORD 4	64.5	84.5	30.8	100	-	65	2.2	32.3
RE-NOVATE 2	-	-	-	-	-	-	-	-
RE-MODEL	68	82	-	90	-	67	-	-
RE-MOBILIZE	66	88	-	91	(moyenne 82.9 ml/min)	57	-	-

ATCD : antécédents

### Méthodologie des comparaisons indirectes

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

### Résultats

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

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

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

### 3.6. Autre données

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

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

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

### 3.7. Discussion

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

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

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

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

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

### 3.8. Conclusion

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

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

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

#### Résultats d'efficacité :

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

Taille d'effet :

Après PTG (ADVANCE 2) :

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

Après PTH (ADVANCE 3) :

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

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

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

### Effets indésirables :

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

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

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

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

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

### Transposabilité

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

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

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

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

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

#### Intérêt de santé publique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 4.2. Amélioration du service médical rendu

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

## 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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

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

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

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

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

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

## Place de l'apixaban dans la thromboprophylaxie de la MTEV

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

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

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

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

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

### **4.4. Population cible**

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

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

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

### **4.5. Recommandation de la Commission de la transparence**

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

#### **Demande d'étude** :

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

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

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

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

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

**Justificatif de la demande de données POST-INSCRIPTION :**

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

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

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

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

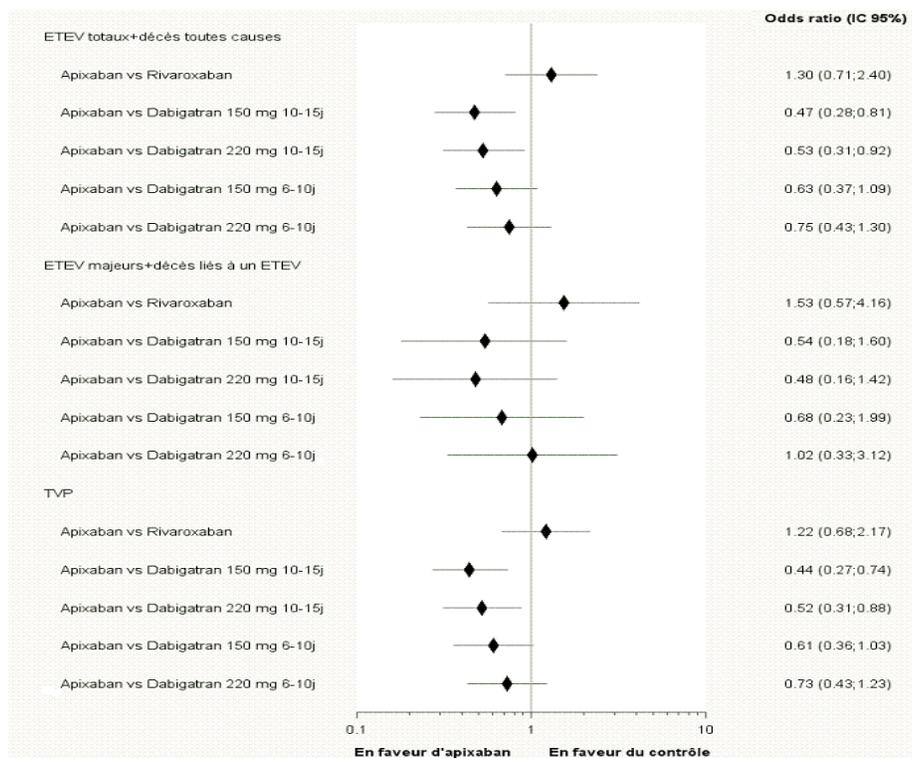
4.5.2. Taux de remboursement : 65%.

## ANNEXE 1

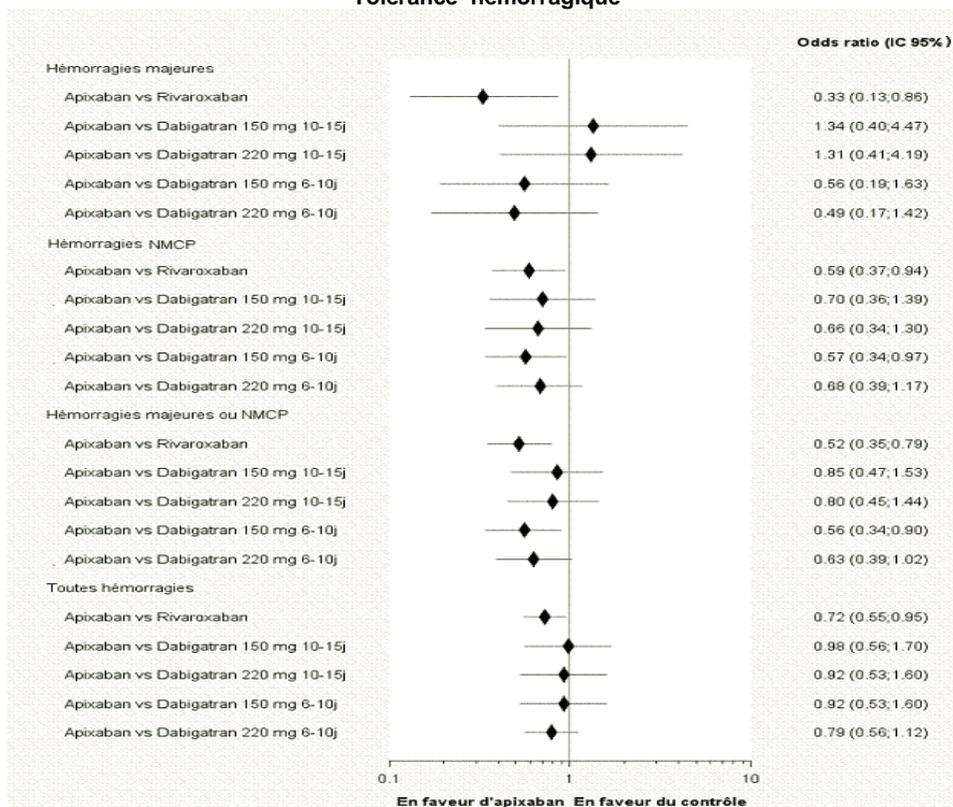
### Résultats des comparaisons indirectes apixaban, dabigatran etexilate et rivaroxaban

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

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

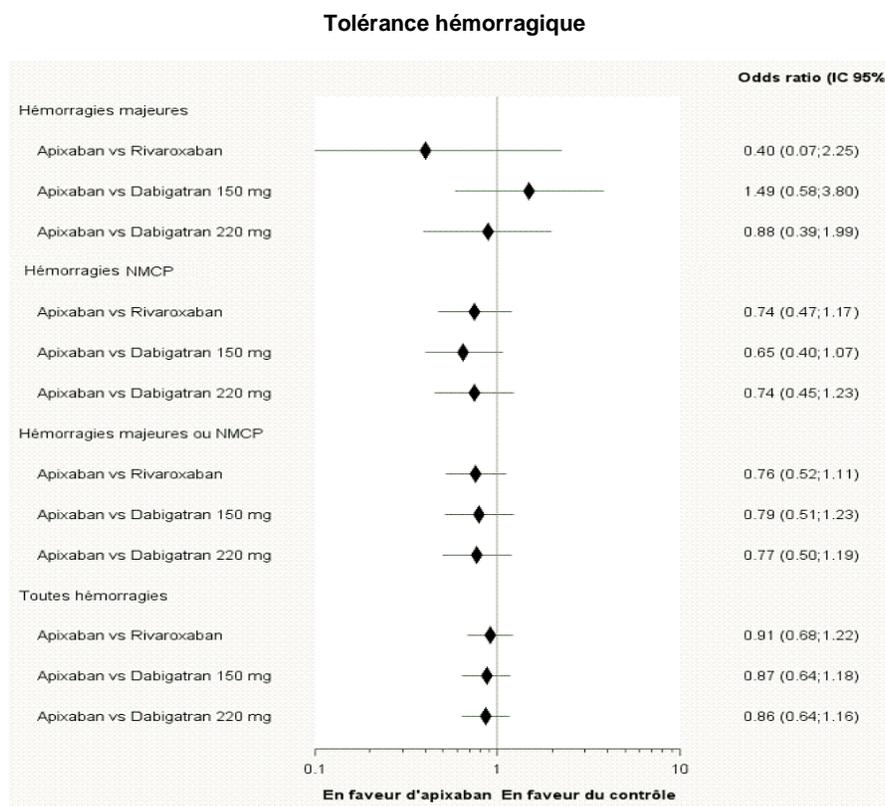
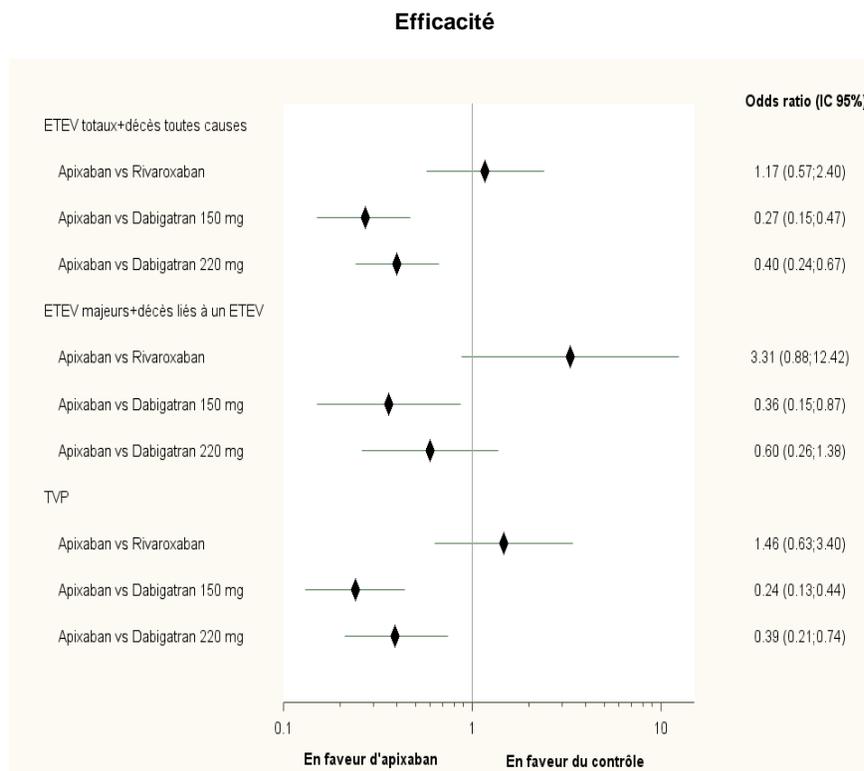


### Tolérance hémorragique



- Thromboprophylaxie après chirurgie de la hanche (PTH) :

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



ANNEXE 2 – Evénements indésirables au cours des études cliniques en prévention des ETEV après pose d'une prothèse de hanche ou de genou

Tableau : Synthèse des événements indésirables survenus au cours de période de traitement et de la période de suivi

Etudes APROPOS (PTG), ADVANCE 1 (PTG), ADVANCE 2 (PTG), ADVANCE 3 (PTH)

n (%)	Etude APROPOS (PTG)		Etude ADVANCE 1 (PTG)		Etude ADVANCE 2 (PTG)		Etude ADVANCE 3 (PTH)	
	<i>apixaban</i> 2,5mg x 2/j	<i>énoxaparine</i> 30mg x 2/j	<i>apixaban</i> 2,5mg x 2/j	<i>énoxaparine</i> 30mg x 2/j	<i>apixaban</i> 2,5mg x 2/j	<i>énoxaparine</i> 40mg x 1/j	<i>apixaban</i> 2,5mg x 2/j	<i>énoxaparine</i> 40mg x 1/j
<b>Période de traitement</b>								
N	154	149	1596	1588	1501	1508	2673	2659
EI	125 (81,2)	117 (78,5)	1149 (72,0)	1172 (73,8)	786 (52,4)	836 (55,4)	1752 (65,5)	1811 (68,1)
EI ayant entraîné un arrêt prématuré du traitement	9 (5,8)	4 (2,7)	60 (3,8)	58 (3,7)	40 (2,7)	44 (2,9)	91 (3,4)	111 (4,2)
EIG	13 (8,4)	13 (8,7)	123 (7,7)	123 (7,7)	72 (4,8)	88 (5,8)	184 (6,9)	172 (6,5)
Décès	2 (1,3)	0	3 (0,2)	5 (0,3)	2 (0,1)	0	3 (0,1)	2 (<0,1)
<b>Période de suivi</b>								
N	152	147	1563	1553	1457	1469	2599	2576
EI	32 (21,1)	24 (16,3)	380 (24,3)	397 (25,6)	167 (11,5)	168 (11,4)	318 (12,2)	324 (12,6)
EIG	1 (0,7)	1 (0,7)	14 (0,9)	15 (1,0)	13 (0,9)	15 (1,0)	18 (0,7)	18 (0,7)
Décès	0	0	0	1 (<0,1)	1 (<0,1)	1 (<0,1)	2 (< 0,1)	0

Tables 2.1.A et 2.1.B de la section 2.7.4 du dossier d'enregistrement

EI : Evénement Indésirable

EIG : Evénement Indésirable Grave