

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 décembre 2014

### ELIQUIS 2,5 mg, comprimés pelliculés

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

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

### ELIQUIS 5 mg, comprimés pelliculés

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

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

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

DCI	Apixaban
Code ATC (2014)	B01AF02 (antithrombotique)
Motif de l'examen	<b>Réévaluation des anticoagulants oraux d'action directe en application de l'article R-163-4 du Code de la Sécurité Sociale suite à une saisine de Madame la Ministre des Affaires Sociale et de la Santé.</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) : B/60 (2,5 mg/cp et 5 mg/cp) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2) : blister unitaire (2,5 mg/cp) et B/100 (5 mg/cp)
Indication concernée	<b>« Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II). »</b>

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p>La Commission considère que les spécialités ELIQUIS apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT),</li> <li>- âge ≥ 75 ans,</li> <li>- hypertension artérielle</li> <li>- diabète</li> <li>- insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II).</li> </ul>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>La Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription d'ELIQUIS, comme celle de PRADAXA et de XARELTO, dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire, n'est préconisée qu'en 2<sup>ème</sup> intention, à savoir dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;</li> <li>- chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.</li> </ul>
<b>Recommandations de la Commission</b>	<p>La Commission de la transparence souhaite réévaluer les anticoagulants, d'action directe dans un délai de 1 an, sur la base des études d'observations ainsi que des modifications éventuelles de la stratégie thérapeutique.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

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

## 02 CONTEXTE

---

En vertu de l'article R.163-4 du code de la sécurité sociale, la Commission a été sollicitée<sup>1</sup> par Madame la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé afin de disposer d'un avis de la Commission de la transparence sur une éventuelle modification des conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques à base d'un anticoagulant oral non antivitamine K (PRADAXA, XARELTO, ELIQUIS), en particulier compte tenu de la place de ces molécules dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral chez les patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire.

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

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

### **Comprimés à 2,5 mg et à 5 mg :**

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

### **Comprimé à 2,5 mg :**

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

## 04 POSOLOGIE

---

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

---

<sup>1</sup> Saisine du 23 janvier 2014.

« La dose recommandée est de deux prises orales quotidiennes de 5 mg.  
Diminution de dose : la dose recommandée est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge  $\geq$  80 ans, poids corporel  $\leq$  60 kg, ou créatinine sérique  $\geq$  1,5 mg/dl (133 micromoles/l).  
Le traitement doit être poursuivi à long terme.

#### Insuffisance rénale

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

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

#### Insuffisance hépatique

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

#### Poids corporel, sexe

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

## 05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	18 janvier 2012 (inscription Sécurité Sociale et Collectivités)
<b>Indication</b>	Prévention des évènements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou
<b>SMR</b>	SMR Important
<b>ASMR</b>	ASMR IV (mineure) par rapport à l'énoxaparine en termes d'efficacité
<b>Etudes demandées</b>	Mise en place d'un suivi de cohorte des patients traités en France par ELIQUIS permettant de connaître : <ul style="list-style-type: none"> <li>- les caractéristiques des patients traités,</li> <li>- les conditions réelles d'utilisation d'ELIQUIS,</li> <li>- la fréquence de survenue des évènements cliniques thrombo-emboliques veineux,</li> <li>- la tolérance en termes de saignements majeurs,</li> <li>- l'impact sur l'organisation des soins.</li> </ul>
<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	12 juin 2013 (inscription Sécurité Sociale et Collectivités)
<b>Indication</b>	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)
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b> (libellé)	ASMR V (inexistante) Les patients qui seraient les plus susceptibles de bénéficier de l'apixaban, comme du rivaroxaban et du dabigatran, sont ceux chez lesquels le contrôle de l'INR n'est pas obtenu sous AVK. Ces patients requièrent une surveillance clinique étroite alors que l'absence de nécessité de mesurer le degré d'anticoagulation peut conduire à espacer les consultations de suivi ; le suivi étroit en pratique courante ne doit pas être oublié. Les données cliniques de l'apixaban chez les patients âgés ( $\geq$ 75 ans), insuffisants rénaux ou de faible poids corporel, qui sont à risque de saignements, sont actuellement limitées. De plus, les comparaisons indirectes, faites à partir des trois études RELY, ROCKET AF et ARISTOTLE dont la méthodologie et les caractéristiques des patients inclus diffèrent, ne permettent pas de hiérarchiser ces trois médicaments.
<b>Etudes demandées</b>	Eu égard aux résultats des études ARISTOTLE et AVERROES et des questions qu'elles posent, la Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires documentant l'intérêt thérapeutique de l'apixaban (ELIQUIS) en conditions réelles d'utilisation par rapport à la prise en charge habituelle des patients à risque ayant une FA non valvulaire. Ces données concernent : <ul style="list-style-type: none"> <li>- les caractéristiques des patients traités,</li> <li>- les conditions d'utilisation d'ELIQUIS,</li> <li>- l'impact sur la morbidité, l'adhésion au traitement et la qualité de vie, à moyen et long termes.</li> <li>- l'impact sur l'organisation des soins.</li> </ul> Les données en vie réelle sur les ressources consommées pourraient permettre de compléter l'évaluation médico-économique.

## 06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

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

## 07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

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

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

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

### ► Conclusion

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

## 08 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

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

Les nouvelles données disponibles sont de deux types :

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

## 08.1 Etudes randomisées

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

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

L'étude ARISTOTLE a établi la supériorité de l'apixaban par rapport à la warfarine en termes de réduction de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique dans la population en intention de traiter (réduction absolue de 0,33%/an<sup>3</sup> et relative de 21%/an) selon l'analyse séquentielle hiérarchisée.

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

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

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

Une seconde étude randomisée (AVERROES<sup>4</sup>, 5 598 patients) a comparé l'apixaban à l'aspirine (81- 324 mg/j) chez des patients considérés par les investigateurs comme non-éligibles à un traitement par AVK.

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

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

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

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

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

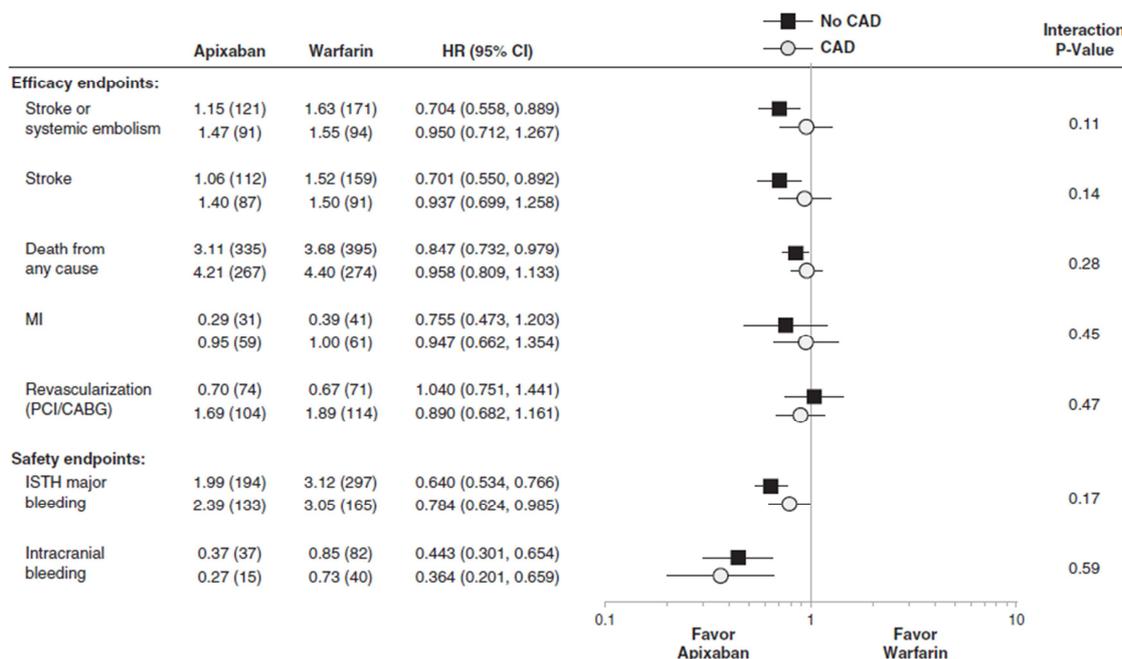
<sup>3</sup> Ce qui revient à dire que l'on évite en moyenne 16 à 17 AVC en traitant 1 000 patients pendant 5 ans par apixaban plutôt que par warfarine.

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

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

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

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



Une analyse spécifique des cas d'hémorragies majeures de l'étude ARISTOTLE en prenant comme définition des hémorragies majeures celle de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) a fait l'objet d'une publication<sup>6</sup>. Cette analyse a porté sur tous les patients ayant reçu au moins une dose du produit à l'essai, avec une période de recueil des données allant de la première prise du produit à l'essai à 2 jours après la dernière prise. La définition d'hémorragie majeure utilisée était celle de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH).

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

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

## 08.3 Méta-analyses de comparaisons indirectes

Les résultats de plusieurs méta-analyses portant sur la comparaison des nouveaux anticoagulants oraux (anticoagulants d'action directe : AOD) : Cameron et al, 2014<sup>7</sup> ; Ruff et al<sup>8</sup>, 2014 ; Skjøth et al<sup>9</sup>, 2014 ne sont pas commentés dans cet avis pour plusieurs raisons :

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

Deux autres méta-analyses sont prises en compte dans cet avis, en raison de leur bonne qualité méthodologique. La première est considérée comme une « mixed treatment comparison » (CADTH 2012<sup>10</sup>) car elle a inclus une boucle fermée du fait de la comparaison des deux doses de dabigatran ; la seconde est une comparaison indirecte « simple » utilisant la technique de Bucher (Rasmussen et al, 2012<sup>11</sup>).

### CADTH 2012

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

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

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

---

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

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

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

<sup>10</sup> CADTH. Therapeutic review: safety, effectiveness, and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. Canadian Collaborative for Drug Safety, Effectiveness and Network Meta-Analysis, April 9, 2012. Available at: [http://cadth.ca/media/pdf/NOAC\\_Therapeutic\\_Review\\_final\\_report.pdf](http://cadth.ca/media/pdf/NOAC_Therapeutic_Review_final_report.pdf).

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

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

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

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

### **Rasmussen et al, 2012**

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

En prévention secondaire :

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

En prévention primaire:

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

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

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

## 08.4 Comparaison de la méthodologie des études pivots des AOD

Les comparaisons indirectes disponibles ne fournissent pas de résultats suffisamment précis et fiables pour déterminer la place du dabigatran au sein de l'arsenal thérapeutique disponible. La présentation des niveaux de preuve des résultats des études pivot reste donc utile pour effectuer des comparaisons entre les anticoagulants non antivitamine K. Une comparaison des résultats des études pivot des NACO a été proposée par le laboratoire (Coccheri et al, 2012<sup>12</sup>), mais cette comparaison porte sur les risques absolus et les nombres de sujets à traiter pour éviter un événement (NNT), ce qui n'est pas pertinent, les risques absolus étant dépendants des caractéristiques et risques de base des populations incluses (lesquels ont été différents entre les trois études pivots). Pour pallier ces limites, il est donc proposé de se fonder sur les niveaux de preuve des études évaluant la taille d'effet exprimée sous forme de risques relatifs (estimation ponctuelle et intervalle de confiance).

Le tableau suivant résume les résultats obtenus.

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

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

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

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

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

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

## 08.5 Etude observationnelle

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

## 08.6 Tolérance

### 8.6.1 PSUR

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

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

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

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

Evaluation du signal :

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

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

Le tableau ci-dessous résume les informations disponibles :

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

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

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

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

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

Comme pour les deux autres AOD, un plan de minimisation des risques a été mis en place à destination des professionnels de santé (cartes patients, lettre adressé aux professionnel de santé pour les sensibiliser sur le bon usage du médicament<sup>13</sup>).

### 8.6.2 Modifications du RCP

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

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

---

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

## 08.7 Données d'utilisation et de prescription

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

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

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

Une étude rétrospective CV185-319<sup>14</sup> réalisée aux USA avait pour objectif de décrire les taux d'arrêts de traitement observés chez les patients adultes recevant apixaban, dabigatran, rivaroxaban ou warfarine prescrit dans le cadre du traitement d'une FANV. Les patients inclus n'avaient pas reçu de traitement anticoagulant au cours de l'année précédente. L'âge moyen des patients sous apixaban et le pourcentage de patients de plus de 75 ans se rapproche plus de celui du groupe sous warfarine que de celui des deux autres anticoagulants d'action directe (AOD) (cf. tableau ci-dessous) :

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

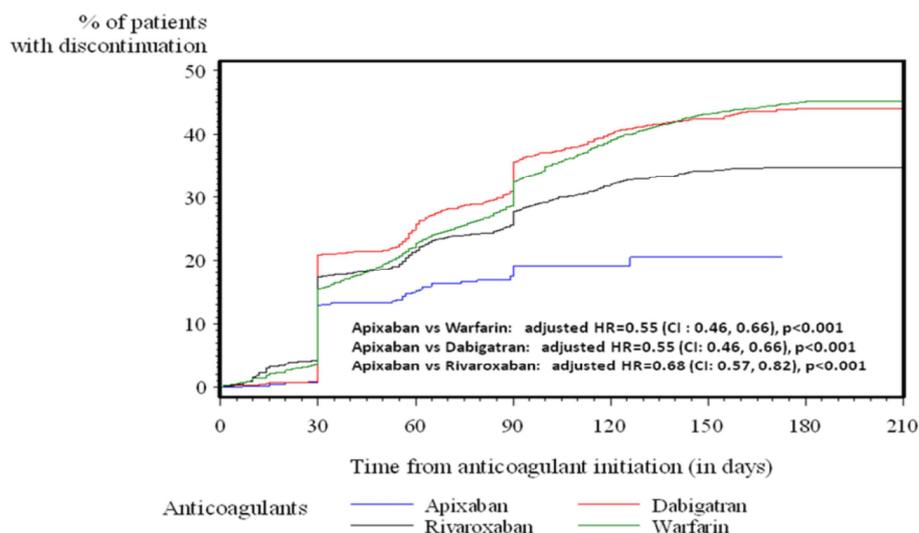
		Apixaban N=977		Dabigatran N=3278		Warfarine N=12758		Rivaroxaban N=7583	
Age (ans)	Moyenne $\pm$ écart-type	70 $\pm$ 12		67,5 $\pm$ 12		72 $\pm$ 12		68 $\pm$ 12	
		<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Age (ans)	18-64	350	36	1465	45	3844	30	3336	44
	65-74	246	25	779	24	2975	23	1783	24
	>75	381	39	1034	32	5939	47	2464	32
Sexe	Hommes	594	61	2159	66	7535	59	4759	63
	Femmes	383	39	1119	34	5223	41	2824	37

Source : Table 1 de l'étude CV185-319

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

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

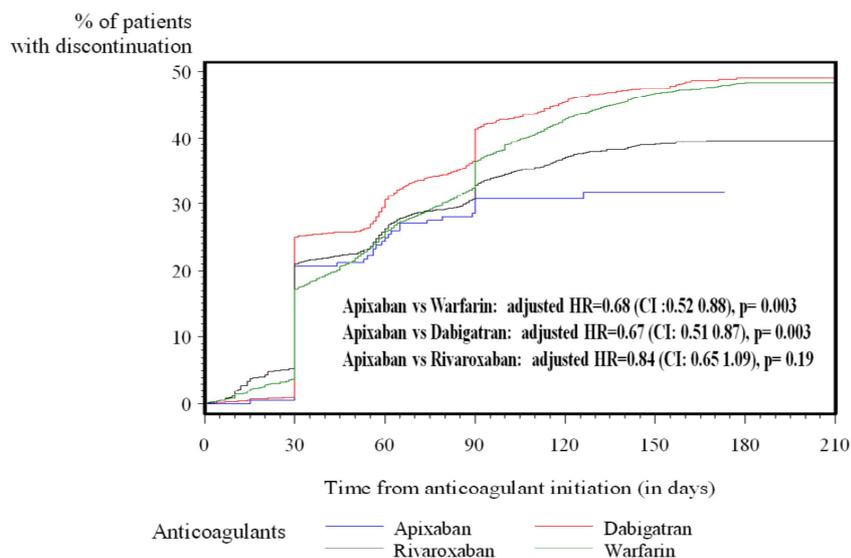
Figure 1 : Pourcentages cumulés d'arrêt de traitement– étude CV185-319



Source : figure 1 de l'étude CV185-319

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

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



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

Source : Figure 2 de l'étude CV185-319

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

## 08.8 Programme d'études

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

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

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

### 8.8.2 Autres études observationnelles

La Commission de la transparence a souhaité disposer de données documentant l'intérêt thérapeutique de l'apixaban (ELIQUIS) en conditions réelles d'utilisation par rapport à la prise en charge habituelle des patients à risque ayant une FA non valvulaire. Ces données concernent les caractéristiques des patients traités et les conditions d'utilisation d'ELIQUIS : motifs de mise sous traitement (notamment prescription de 1<sup>ère</sup> ou de 2<sup>ème</sup> intention et facteurs de risque associés à la FA), traitement anticoagulant antérieur éventuel et niveau de contrôle alors obtenu, traitements concomitants (en particulier antiagrégants plaquettaires et médicaments à risque d'interaction), posologie prescrite (dosage, quantité administrée quotidiennement et durée de prescription), fréquence et motifs des arrêts éventuels de traitement et traitements instaurés en relais, l'impact sur la morbidité (événements évités et effets indésirables, en particulier hémorragiques), l'adhésion au traitement et la qualité de vie, à moyen et long termes, et l'impact sur l'organisation des soins. Les données en vie réelle sur les ressources consommées pourraient permettre de compléter l'évaluation médico-économique.

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

## 08.9 Résumé & discussion

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

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

L'étude ARISTOTLE a établi la supériorité de l'apixaban par rapport à la warfarine en termes de réduction de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique dans la population en intention de traiter (réduction absolue de 0,33%/an<sup>15</sup> et relative de 21%/an) selon l'analyse séquentielle hiérarchisée.

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

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

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

Plusieurs observations peuvent être faites sur cette étude :

- le nombre de patients sans information sur le statut vital à la fin de l'étude a été de 380 (180 dans le groupe apixaban et 200 dans le groupe warfarine) : parmi ceux-ci, les perdus de vue ont été au nombre de 69 (35 dans le groupe apixaban et 34 dans le groupe warfarine (0,4%) (cf. figure 2 en annexe) ;
- une absence de stratification sur le score CHADS ne permettant pas une évaluation fiable en fonction du risque thrombotique d'ailleurs dorénavant estimé par le score CHA2DS2-VASc : une autre publication<sup>16</sup> donne cette information (cf. figure 3 en annexe). Le test d'interaction étant non significatif ( $p = 0,12$ ), il n'y aurait pas de différence d'effet en termes d'efficacité en fonction du score CHA2DS2-VASc mais l'interprétation de ce résultat doit être prudente du fait de la multiplicité des tests d'interaction ;
- l'effet sur la mortalité en faveur de l'apixaban est établi dans la mesure où bien qu'étant un critère secondaire, le test statistique a été fait selon un plan d'analyse hiérarchisé, préétabli, ce qui valide la conclusion pour ce test au seuil de 0,05 ;
- une mortalité non statistiquement différente en cas de bon contrôle de l'INR (66% du temps entre 2 et 3) sachant que la mortalité était un critère secondaire (cf. figure 4 en annexe), que l'effet a été homogène dans toutes les classes de contrôle de l'INR pour le critère de

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

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

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

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

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

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

- l'ANSM<sup>17</sup> sur les anticoagulants disponibles en France, actualisée en avril 2014.
- l'Académie Nationale de Médecine<sup>18,19</sup>.

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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

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

Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription des anticoagulants oraux non AVK est préconisée en deuxième intention, à savoir chez :

- les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
- les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Lorsqu'un de ces trois médicaments est prescrit et lorsque le choix entre ces trois médicaments est possible (absence de contre-indications comme une insuffisance rénale par exemple), c'est l'apixaban (ELIQUIS) qui a le mieux démontré, en termes de niveau de preuve, son intérêt en comparaison à la warfarine (ce que suggèrent les recommandations nord-américaines (USA) récemment actualisées<sup>20</sup>).

---

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

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

► La fibrillation auriculaire (FA) est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque. Elle augmente avec l'âge. Première cause d'embolie cérébrale d'origine cardiaque, elle est responsable d'environ 50 % des AVC ischémiques. La FA non valvulaire (FANV) engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications, l'AVC qui complique la FANV se caractérise par sa sévérité et altère le plus la qualité de vie.

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive.

► Il existe des alternatives médicamenteuses, dont les AVK et deux anticoagulants non antivitamine K, le rivaroxaban (XARELTO) et le dabigatran (PRADAXA).

► Dans ces conditions, ELIQUIS dans cette indication est un médicament de 2<sup>ème</sup> intention lorsque la prescription d'un anticoagulant est envisagée.

► Le rapport efficacité/effet indésirables de l'apixaban, en 2<sup>ème</sup> intention dans cette indication, reste important.

► Intérêt de santé publique :

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

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

**La Commission considère que les spécialités ELIQUIS 2,5 mg, comprimés pelliculés et ELIQUIS 5 mg, comprimés pelliculés apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que :**

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

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

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

► **Conditionnements**

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

► **Réévaluation**

La Commission de la transparence souhaite réévaluer les anticoagulants d'action directe, dans un délai de 1 an, sur la base des études d'observations ainsi que des modifications éventuelles de la stratégie thérapeutique.

## ANNEXES

Figure 2 : graphique de flux (Essai ARISTOTLE)

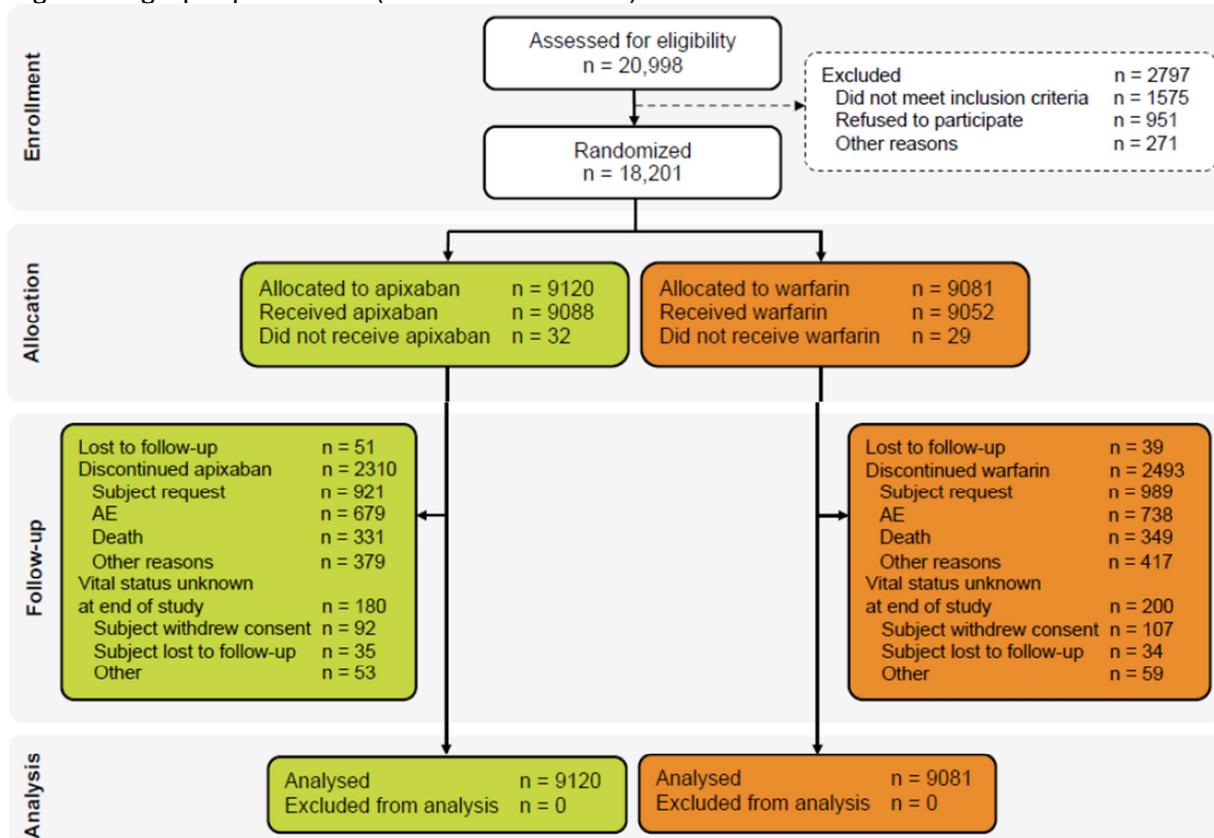


Figure 3 : analyse en sous-groupe selon le niveau de risque thromboembolique (Essai ARISTOTLE)

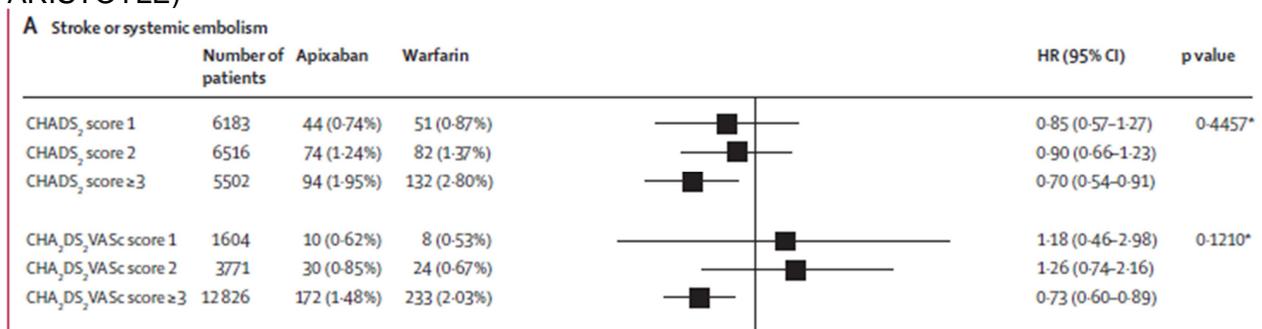


Figure 4 : estimation de l'effet sur la mortalité selon le niveau de contrôle de l'INR

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

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

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

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