

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
1^{er} avril 2015****ELIQUIS 5 mg, comprimé pelliculé**

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

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

ELIQUIS 2,5 mg, comprimé pelliculé

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

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

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

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

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

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	AMM initiale : 18 mai 2011 Extension d'indication dans la maladie thrombo-embolique veineuse : 28 juillet 2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2013	
	B	Sang et organes hématopoïétiques
	B01	Agents antithrombotiques
	B01A	Agents antithrombotiques
	B01AF	Inhibiteurs directs du facteur Xa
	B01AF02	Apixaban

02 CONTEXTE

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

Pour rappel :

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

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

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

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 du RCP. pour les patients ayant une EP hémodynamiquement instables).

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

04 POSOLOGIE

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

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

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

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

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

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

En France, malgré les progrès diagnostiques et la généralisation de la thromboprophylaxie, la maladie thromboembolique (TVP et EP) reste une cause majeure de morbidité et de décès par embolie pulmonaire, avec environ 10 000 décès attribuables chaque année, (3ème cause de décès d'origine vasculaire). En l'absence de traitement, elle expose les patients à un risque important de récurrences, estimées à environ 20% à trois mois, parfois à l'origine d'un tableau de cœur pulmonaire chronique post-embolique.

L'objectif thérapeutique est de réduire la morbimortalité immédiate ainsi que le risque de récurrence (TVP, EP) et la survenue de complications.

A l'exclusion des embolies hémodynamiquement instables ou nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, le traitement repose sur un traitement anticoagulant, prescrit rapidement. Le traitement peut être débuté par une HNF (voie IV ou SC), une HBPM (voie SC), le fondaparinux (voie SC). En cas d'insuffisance rénale, le traitement de référence est une HNF. Un relais précoce par AVK doit être envisagé. Le rivaroxaban par voie orale représente une alternative. Puis, la poursuite du traitement par HBPM ou par un anticoagulant antivitaminé K (AVK) est à envisager avec une durée minimale de 3 mois de traitement. Au-delà, le contexte clinique de survenue de la TVP et/ou de l'EP est le paramètre déterminant du risque de récurrence thromboembolique et de la durée du traitement anticoagulant. Le traitement anticoagulant d'une TVP est similaire.

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

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

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

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

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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

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

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

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

ND : non disponible

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

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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

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

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

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude AMPLIFY

Tableau 3. Méthodologie de l'étude AMPLIFY

Etude AMPLIFY (Agnelli G. et al ¹)	
Objectif principal de l'étude	Déterminer si l'apixaban est non-inférieur à l'énoxaparine/warfarine après 6 mois de traitement sur le critère composite d'incidence des événements thromboemboliques veineux (TVP non fatales ou EP non fatales) ou décès lié aux ETEV.
Plan expérimental	<p>Essai de phase III randomisé en double aveugle en 2 bras parallèles :</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD J1[J 1] -- Randomisation --> Apixaban[apixaban 10 mg 2x/jour pendant 7 jours, puis 5 mg 2x/jour] J1 -- Randomisation --> Enoxaparine[énoxaparine 1 mg/kg 2x/jour en SC] Enoxaparine --> Warfarine[warfarine INR 2-3] Apixaban --> Fin6mois[Fin du Traitement] Enoxaparine --> Fin6mois Warfarine --> Fin6mois Fin6mois -.-> Suivi30j[Suivi de tolérance] </pre> </div> <p>TVP proximale symptomatique aiguë confirmée et/ou une EP symptomatique aiguë confirmée</p>
Parmi les critères d'inclusion	<p>Homme ou femme âgés de 18 ans ou plus :</p> <p>Soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Présentant un événement index provoqué ou non provoqué mais avec un facteur de risque de récive ; • Présentant une TVP proximale aiguë symptomatique avec preuve de thrombose proximale impliquant au moins la veine poplitée ou une veine plus proximale confirmée par imagerie avec : <ul style="list-style-type: none"> • échographie de compression ou ; • phlébographie ; <p>Soit</p> <p>Présentant une EP aiguë symptomatique avec évidence de thrombose dont le diagnostic repose sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • angioscanner ou ; • angiographie pulmonaire ou ; • scintigraphie pulmonaire. <p>L'événement index a été adjudiqué par un comité central indépendant.</p>

¹ Agnelli G et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013 29;369:799-808

<p>Parmi les critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Événement index provoqué en l'absence de facteur de risque persistant de récurrence; • Moins de 6 mois d'anticoagulation prévue pour la plus récente TVP ou EP (événement index) ; • Thrombectomie, insertion d'un filtre cave, ou utilisation d'un agent fibrinolytique pour traiter l'ETEV ; • Risque hémorragique accru pouvant contre-indiquer le traitement anticoagulant (avec une HBPM et un AVK) ; • Cancer traité pendant \geq 6 mois par HBPM ; • Pathologie, autre que la MTEV, nécessitant un traitement AVK à long terme ; • Hypertension artérielle persistante non contrôlée ; • Endocardite infectieuse ; • Double antiagrégation plaquettaire avec aspirine $>$ 165 mg/j, ou avec un inhibiteur puissant du cytochrome P-450 3A4, déjà traité $>$ 2 jours avec une HBPM ou de la warfarine; 				
<p>Groupes de traitement</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="336 546 517 745"> <p>Apixaban</p> </td> <td data-bbox="517 546 1457 745"> <ul style="list-style-type: none"> • Apixaban 10 mg per os 2 fois/jour pendant 7 jours puis 5 mg 2 fois/jour pendant 6 mois • Placebo (<i>warfarine</i>), dose ajustée per os pour obtenir un INR fantôme cible compris entre 2,0 et 3,0, pendant 6 mois ; • Placebo (énoxaparine), 1 mg/kg en SC toutes les 12 heures jusqu'à ce que l'INR fantôme était supérieur ou égal à 2. Le traitement a été administré pendant au moins 5 jours. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 745 517 943"> <p>Enoxaparine /Warfarine</p> </td> <td data-bbox="517 745 1457 943"> <ul style="list-style-type: none"> • Warfarine, dose ajustée per os pour obtenir un INR cible compris entre 2,0 et 3,0, pendant 6 mois ; • Enoxaparine, 1 mg/kg en SC toutes les 12 heures jusqu'à ce que l'INR était supérieur ou égal à 2. Le traitement a été administré pendant au moins 5 jours. • Placebo (apixaban) 10 mg per os 2 fois/jour pendant 7 jours puis 5 mg 2 fois/jour pendant 6 mois. </td> </tr> </table>	<p>Apixaban</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apixaban 10 mg per os 2 fois/jour pendant 7 jours puis 5 mg 2 fois/jour pendant 6 mois • Placebo (<i>warfarine</i>), dose ajustée per os pour obtenir un INR fantôme cible compris entre 2,0 et 3,0, pendant 6 mois ; • Placebo (énoxaparine), 1 mg/kg en SC toutes les 12 heures jusqu'à ce que l'INR fantôme était supérieur ou égal à 2. Le traitement a été administré pendant au moins 5 jours. 	<p>Enoxaparine /Warfarine</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Warfarine, dose ajustée per os pour obtenir un INR cible compris entre 2,0 et 3,0, pendant 6 mois ; • Enoxaparine, 1 mg/kg en SC toutes les 12 heures jusqu'à ce que l'INR était supérieur ou égal à 2. Le traitement a été administré pendant au moins 5 jours. • Placebo (apixaban) 10 mg per os 2 fois/jour pendant 7 jours puis 5 mg 2 fois/jour pendant 6 mois.
<p>Apixaban</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Apixaban 10 mg per os 2 fois/jour pendant 7 jours puis 5 mg 2 fois/jour pendant 6 mois • Placebo (<i>warfarine</i>), dose ajustée per os pour obtenir un INR fantôme cible compris entre 2,0 et 3,0, pendant 6 mois ; • Placebo (énoxaparine), 1 mg/kg en SC toutes les 12 heures jusqu'à ce que l'INR fantôme était supérieur ou égal à 2. Le traitement a été administré pendant au moins 5 jours. 				
<p>Enoxaparine /Warfarine</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Warfarine, dose ajustée per os pour obtenir un INR cible compris entre 2,0 et 3,0, pendant 6 mois ; • Enoxaparine, 1 mg/kg en SC toutes les 12 heures jusqu'à ce que l'INR était supérieur ou égal à 2. Le traitement a été administré pendant au moins 5 jours. • Placebo (apixaban) 10 mg per os 2 fois/jour pendant 7 jours puis 5 mg 2 fois/jour pendant 6 mois. 				
<p>Déroulement de l'étude</p>	<p>La randomisation a été centralisée (système de réponse vocale) et stratifiée selon le diagnostic initial (TVP proximale symptomatique uniquement ou EP symptomatique avec ou sans TVP). Si un patient présentait une TVP proximale symptomatique et une EP symptomatique, celui-ci a été stratifié dans le stratum EP symptomatique.</p> <p>Les patients ont été randomisés dans un ratio 1 :1 et ont reçu le traitement alloué pendant 6 mois.</p> <p>Le suivi mensuel (ou plus fréquemment dans la période de titration de la warfarine ou lorsque cliniquement requis) de l'INR chez les patients traités par warfarine et de l'INR fantôme chez les patients traités par placebo de warfarine a été réalisé en aveugle.</p>				
<p>Traitements associés</p>	<p><i>Traitements non autorisés pendant la période de traitement de l'étude</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A4 (antifongiques azolés, macrolides, inhibiteurs de protéase...). • Aspirine $>$ 165 mg/jour. • Bithérapie antiplaquettaire telle qu'une utilisation concomitante d'aspirine et de clopidogrel ou ticlopidine. • Autres agents antithrombotiques (HNF, HBPM, inhibiteurs directs de la thrombine, fondaparinux). • Inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban). <p><i>Traitements à usage restreint</i></p> <p>Les traitements suivants devaient être administrés avec prudence chez les patients de l'étude du fait de l'augmentation du risque hémorragique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pendant $>$ 3 mois. • Thérapies cytotoxiques / myélosuppresseurs. 				
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Critère composite basé sur l'incidence des ETEV récurrents et symptomatiques (TVP non fatales ou EP non fatales) ou décès lié aux ETEV au cours des 6 mois de traitement.</p> <p>Les patients ont été analysés dans le groupe dans lequel ils ont été randomisés mais ceux avec des données manquantes pour le critère de jugement principal ont été exclus de l'analyse (voir Analyse statistique ci-après).</p>				
<p>Parmi les critères de jugement secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Composite de récurrences symptomatiques d'ETEV ou décès toutes causes ; • Composite de récurrences symptomatiques d'ETEV ou décès d'origine cardiovasculaire (CV) ; • TVP symptomatique non fatale ; • EP symptomatique non fatale ; • Décès lié aux ETEV ; • Décès d'origine CV ; • Décès toutes causes. 				

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

HM= Hémorragies majeures

HNMCP= Hémorragies non majeures mais cliniquement pertinentes

Résultats :

Déroulement effectif de l'étude :

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

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

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

Caractéristiques des patients inclus

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

Au total, 6,2% des patients randomisés avaient une insuffisance rénale modérée à sévère (CrCl \leq 50 ml/min, 27,1% étaient obèses (19,3% du total avait un IMC >33 kg/m²), 42,3% hypertendus (PSD médiane 80,0 mmHg), 24,2% avaient une hypercholestérolémie, 12,4% étaient diabétiques, 23,7% étaient fumeurs, 9,7% avait un antécédent de cancer, 2,7% avait un cancer actif, 6,4% avait une immobilité persistante ou permanente et 16,2% avait un antécédent de TVP proximale ou d'EP.

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

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

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

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

Observance des patients

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

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

Traitements concomitants

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

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

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

Ecart au protocole

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

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

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

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

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

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

Résultats du critère de jugement principal

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Résultats des critères de jugement secondaires

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

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

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

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

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

Analyses en sous-groupes

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

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

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

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

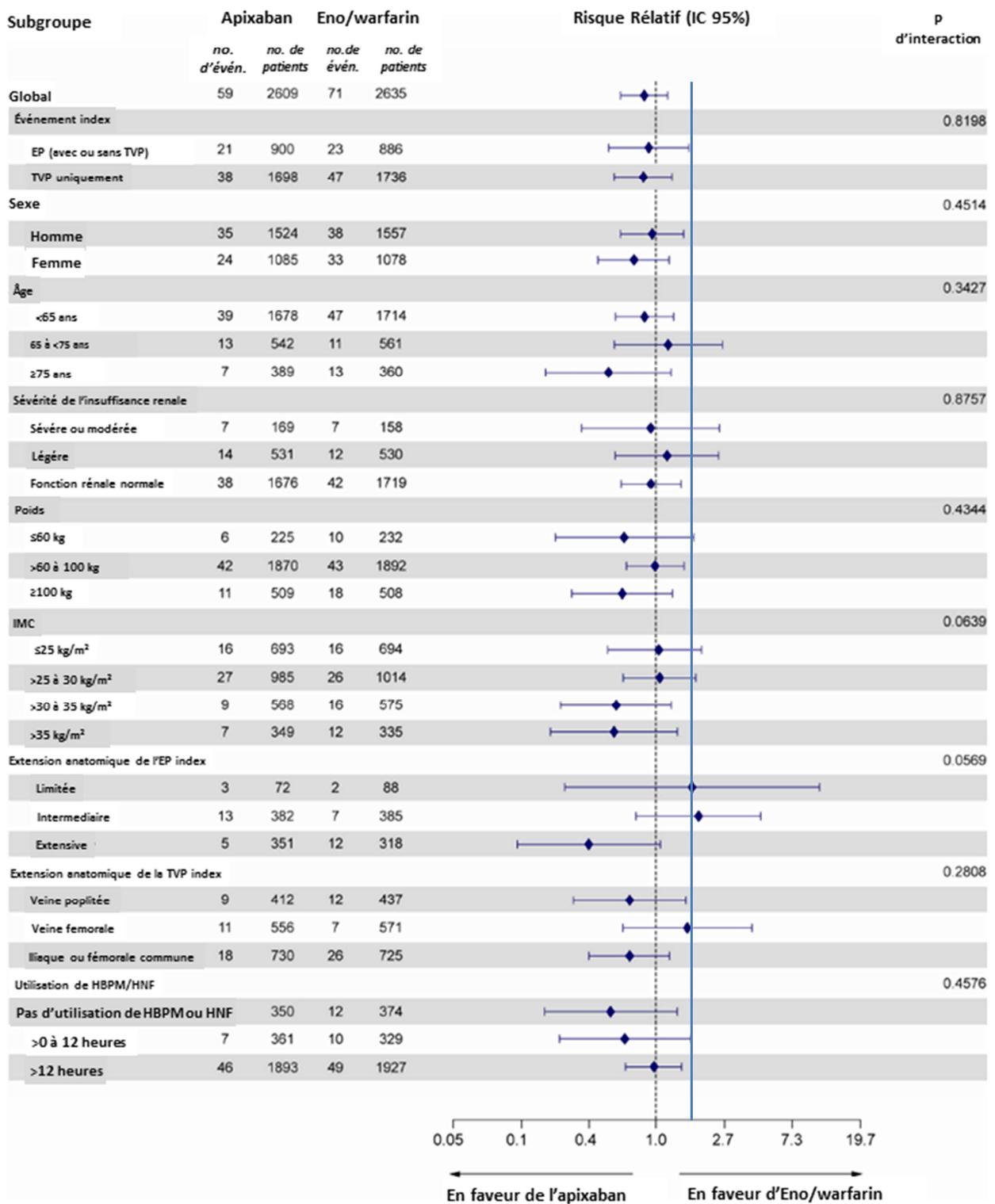


Figure 1. Forest-plot pour le critère de jugement principal de l'étude AMPLIFY. IMC= indice de masse corporelle. EP= Embolie pulmonaire, TVP= Thrombose veineuse profonde, HBPM= Héparine de bas poids moléculaire, HNF=Héparine non-fractionnée. La ligne verticale bleue représente la borne de non-infériorité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

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

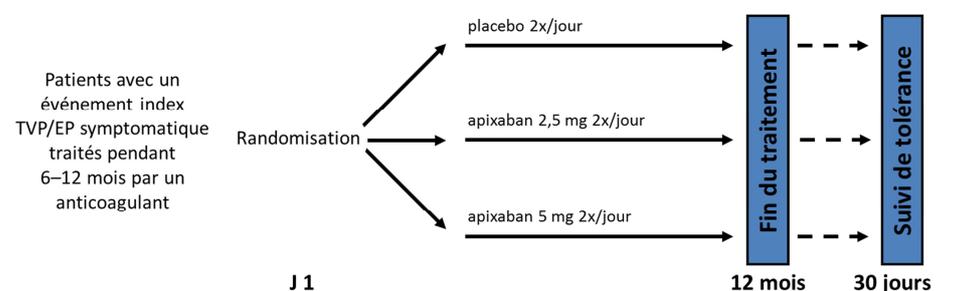
Étant donné l'étroite relation entre le niveau de TTR et le degré de contrôle de l'INR, l'effet d'ELIQUIS a été comparé à différents niveaux de TTR. L'analyse de la médiane du TTR chez les sujets randomisés dans le groupe Enoxaparine/warfarine excluant les 15 premiers jours de l'étude et les interruptions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

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

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

7.1.2 Etude AMPLIFY-EXT

Tableau 7. Méthodologie de l'étude AMPLIFY-EXT

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

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

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

	Au total, 33% des patients inclus dans l'étude AMPLIFY-EXT provenaient de l'étude AMPLIFY. Une provision afin d'augmenter la taille de l'échantillon jusqu'à 4 400 sujets était incluse dans le protocole. Celle-ci était décidée par le Comité Directeur après évaluation à l'aveugle du critère primaire d'efficacité lorsque 80% des patients avaient été randomisés. La taille de l'échantillon n'a pas été augmentée suite à cette analyse.
Méthode de randomisation	Les patients ont été randomisés dans un ratio 1 :1 :1 par le biais d'un serveur vocal interactif centralisé. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'événement index (TP ou EP) et du traitement préalable (énoxaparine/warfarine, apixaban dans l'étude AMPLIFY ou thérapie standard).
Méthode d'analyse des résultats	Les hypothèses étaient testées en utilisant un test de <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> (CMH) stratifié par type d'événement index (TVP ou EP avec ou sans TVP). Les données de délai jusqu'à événement étaient présentées sous format graphique selon la méthode de Kaplan-Meier. L'ensemble des analyses d'efficacité a été réalisé sur les critères d'efficacité adjudiqués en aveugle et classés par un Comité d'Adjudication Central Indépendant dans la population ITT. La supériorité versus placebo était démontrée pour un des bras apixaban si le p ajusté selon Hochberg était $\leq 0,05$ et que le RR < 1.
Populations d'analyse	Deux populations ont été définies pour l'analyse : - Population ITT : ensemble des patients randomisés catégorisés selon le groupe de traitement ; - Population de tolérance : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.

Résultats

Déroulement effectif de l'étude

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

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

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

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

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

Caractéristiques des patients inclus

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

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

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

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

Ces caractéristiques étaient équilibrées entre les trois groupes.

Observance des patients

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

Traitements précédents et concomitants

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

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

Ecart au protocole

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

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

Résultats du critère de jugement principal

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

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

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

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

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

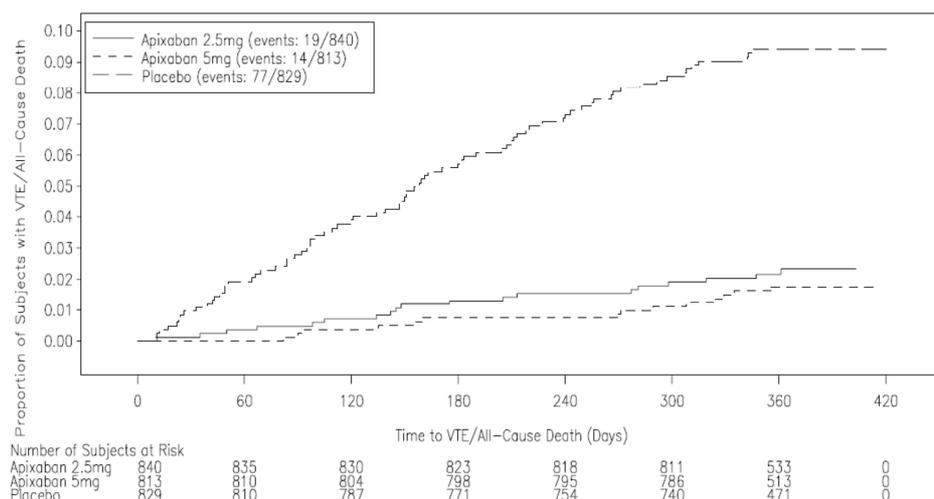


Figure 2. Courbes de Kaplan Meier pour la survenue d'EDEV ou décès toute cause – Etude AMPLIFY-EXT

Résultats des critères de jugement secondaires

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

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

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

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

*Ce critère représente le bénéfice clinique net

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

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

Analyse d'efficacité dans les sous-groupes

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

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

07.2 Comparaisons indirectes

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

Méthodologie

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

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

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

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

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

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

⁵ EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H et al., Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012; 366: 1287-97.

⁶ EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR et al., Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363:2499-510.

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

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

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

Résultats

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

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

*différence statistiquement significative ($p < 0,05$)

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

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

Conclusion

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

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude AMPLIFY

Risque hémorragique

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

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

	Apixaban N=2676	Enoxaparine/Warfarine N=2689
Hémorragies majeures	15	49
RR (IC95%)	0,31 [0,17 ; 0,55]	
Différence des risques% (IC95%)	-1,13 [-1,70 ; -0,56]	
Hémorragies majeures ou NMCP	115	261
RR (IC95%)	0,44 [0,36 ; 0,55]	
Différence des risques% (IC95%)	-4,99 [-6,32 ; -3,66]	
Hémorragies NMCP	103	215
RR (IC95%)	0,48 [0,38 ; 0,60]	
Différence des risques% (IC95%)	-3,82 [-5,06 ; -2,59]	
Hémorragies mineures	313	505
RR (IC95%)	0,62 [0,54 ; 0,70]	
Différence des risques% (IC95%)	-6,51 [-8,35 ; -4,68]	
Hémorragies, tout type	402	676
RR (IC95%)	0,59 [0,53 ; 0,66]	
Différence des risques% (IC95%)	-9,50 [-11,57 ; -7,44]	

NMCP= Non majeure cliniquement pertinentes

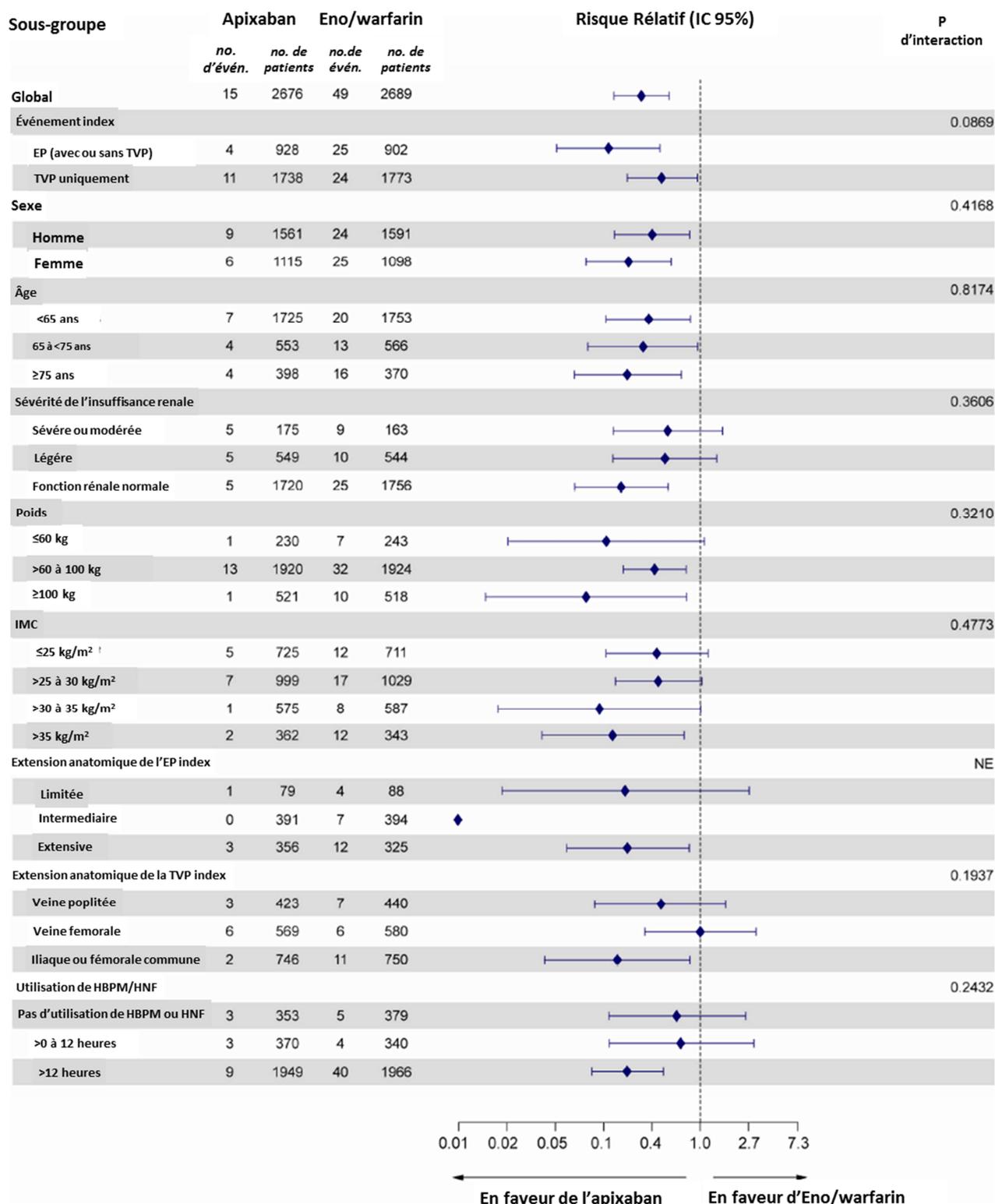
Analyse en sous-groupes du risque d'hémorragies majeures

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

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

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

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



Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

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

Résumé des événements indésirables

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

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

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

Evénements indésirables graves

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

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

7.3.1.2 Etude AMPLIFY-EXT

Risque hémorragique

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

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

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

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

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

*NMCP : Non majeure cliniquement pertinente

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

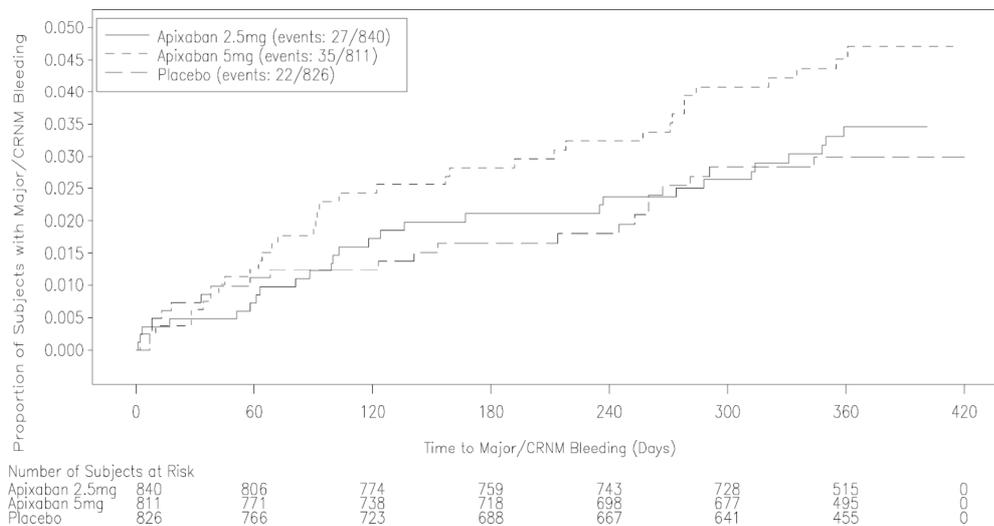
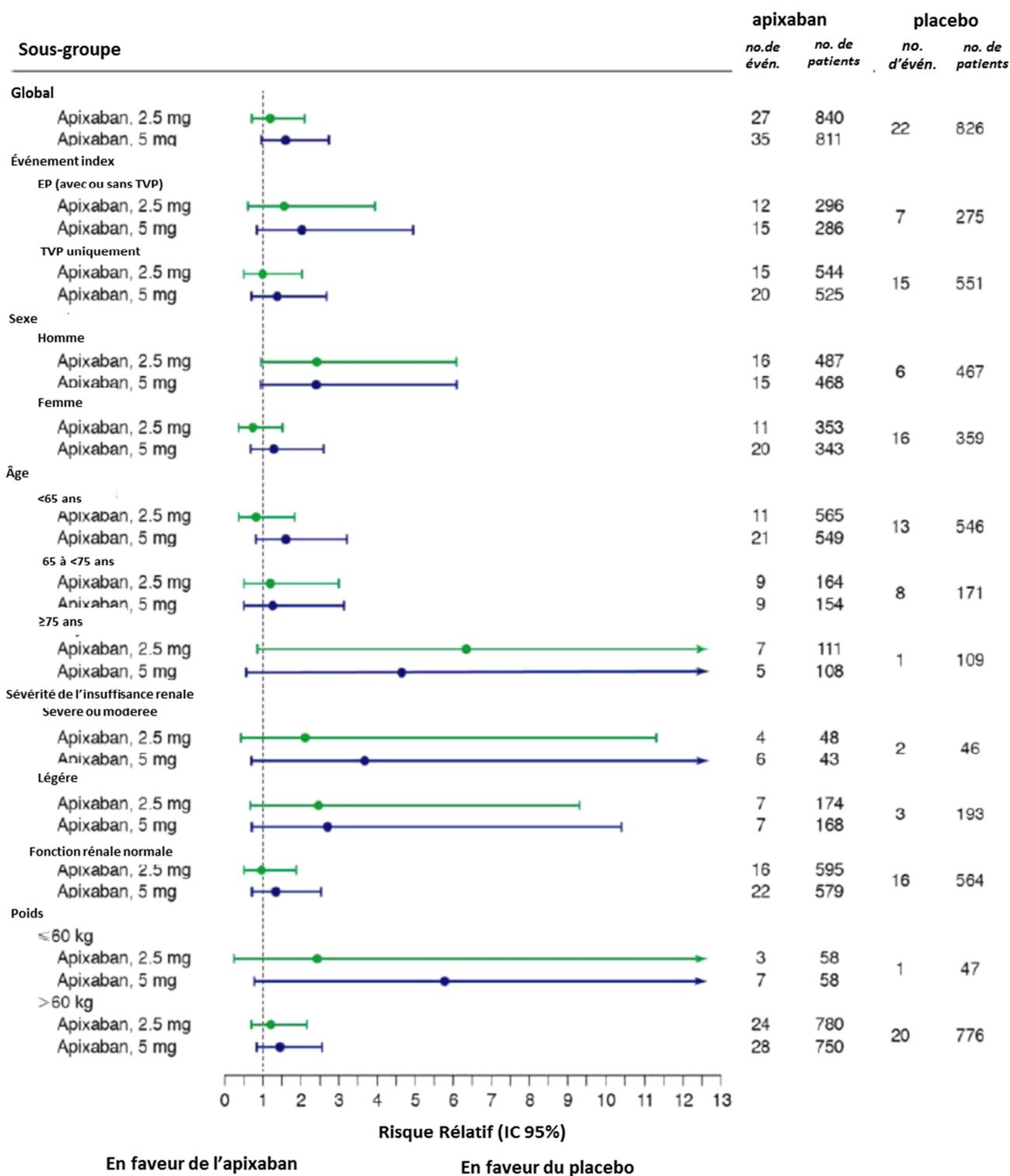


Figure 5. Forest-plot du risque d'hémorragies majeures (HM) pour l'étude AMPLIFY-EXT. EP= Embolie pulmonaire, TVP= Thrombose veineuse profonde.



Résumé des événements indésirables

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

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

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

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

Événements indésirables graves imputables au traitement

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

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

Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

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

7.3.2 Données de pharmacovigilance

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

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

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

07.4 Résumé & discussion

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Risque hémorragique

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

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

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

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

Transposabilité des résultats

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

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

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

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

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

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

08.1 Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP/EP

Chez les patients ayant une thrombose veineuse profonde, l'objectif thérapeutique est d'éviter l'extension de la thrombose, de prévenir la survenue d'une embolie pulmonaire et de réduire le risque de survenue des complications à long terme (syndrome post-phlébitique, hypertension artérielle pulmonaire chronique).

Le traitement anticoagulant comprend par voie parentérale une HNF, une HBPM ou le fondaparinux, avec un relais précoce par antivitamine K. Par rapport aux HNF, l'intérêt des HBPM réside dans leurs modalités d'administration, qui sont plus pratiques : 1 à 2 administrations quotidiennes par voie SC versus mise en place d'un abord veineux pour une perfusion IV continue; surveillance biologique simplifiée chez certains patients. Mais les HBPM exposent comme les HNF au risque de thrombopénie d'origine immuno-allergique et elles nécessitent une surveillance plaquettaire même si ce risque est moindre. Le fondaparinux (ARIXTRA) représente une alternative dans cette indication. Le rivaroxaban (XARELTO), actif par voie orale, représente une alternative à ces traitements. L'expérience de son utilisation pour une durée supérieure à 12 mois reste limitée.

La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (3 mois) est envisagée en présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation). Une durée de traitement plus longue peut être envisagée en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP idiopathique.

08.2 Traitement des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP/EP

Selon sa gravité, la prise en charge d'une embolie pulmonaire est hospitalière (en soins intensifs) ou ambulatoire. Le traitement anticoagulant de référence est une HNF administrée par voie IV, quel que soit le degré de gravité. Un relais par anticoagulant oral est mis en œuvre rapidement. Chez les patients ayant une embolie pulmonaire non compliquée, sans défaillance hémodynamique, une HBPM (tinzaparine notamment) est une alternative aux HNF. En l'absence de risque hémorragique important (ce qui exclut les patients de petit poids, avec une insuffisance rénale modérée à sévère très âgé), le fondaparinux par voie SC (ARIXTRA) est une autre alternative. Les HBPM et le fondaparinux sont plus faciles d'emploi et ont un risque moindre de thrombopénie que l'HNF. En cas d'embolie pulmonaire à haut risque d'instabilité hémodynamique, de risque hémorragique élevé, d'insuffisance rénale sévère et en périopératoire, l'HNF reste le traitement de choix. Le rivaroxaban (XARELTO) représente une alternative à un traitement associant énoxaparine/AVK. La place de XARELTO par rapport au fondaparinux n'est pas connue et l'expérience de son utilisation pour une durée de traitement supérieure à 12 mois reste limitée.

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

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

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

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

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

Cas de la survenue d'une thrombose veineuse profonde et/ou d'une embolie pulmonaire chez un patient ayant un cancer

Pour le traitement initial et jusqu'à 10 jours de traitement, tous les médicaments antithrombotiques ayant l'AMM peuvent être utilisés, notamment HBPM à dose curative, HNF, fondaparinux. Au-delà des 10 premiers jours, des recommandations françaises et internationales préconisent de poursuivre le traitement par HBPM à dose curative pendant une durée optimale de 6 mois, ou à défaut 3 mois minimum. Seules la daltéparine et la tinzaparine ont l'AMM dans le traitement prolongé de la MTEV symptomatique et la prévention de ses récurrences, chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie.

► Place de l'apixaban (ELIQUIS)

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

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

L'intérêt de l'apixaban dans la prévention des récurrences au long cours (évalué contre placebo surtout chez des patients à faible risque hémorragique et jusqu'à 24 mois) ainsi que les critères de sélection des patients pouvant bénéficier de cette stratégie n'ont pas été clairement définis et la décision doit être prise au cas par cas. On ne dispose pas de donnée permettant de situer l'apixaban par rapport aux autres anticoagulants oraux dans la prévention à long cours des récurrences d'ETEV. La décision de poursuivre le traitement par apixaban doit être étudiée au cas par cas après évaluation du bénéfice thérapeutique et du risque hémorragique. Comme dans le traitement curatif, sa prescription dans certains groupes de patients (>75 ans, insuffisance rénale, IMC \leq 28 kg/m², par exemple) n'est pas préconisée en raison d'une possible majoration du risque hémorragique. Si la poursuite du traitement semble pertinente, le report du traitement initial efficace et bien toléré vers un autre anticoagulant oral, n'est pas justifié.

La Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription d'ELIQUIS dans le traitement des ETEV et la prévention de leurs récurrences, n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants :

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

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

09.1 Service médical rendu

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

► ELIQUIS (apixaban) est un traitement à visée curative de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire et à visée préventive des récurrences sous forme de TVP ou d'EP.

► ELIQUIS (apixaban) est un traitement de deuxième intention.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de l'apixaban dans le traitement de la TVP et de l'EP et la prévention de leurs récurrences est important. Son évaluation au-delà de 6 mois de traitement n'est documentée qu'en comparaison au placebo.

► Intérêt de santé publique

Le poids sur la santé publique représenté par les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires est important.

Disposer, en traitement des événements thromboemboliques veineux et en prophylaxie secondaire des événements thromboemboliques veineux et des embolies pulmonaires, de traitements efficaces et bien tolérés sur le plan hémorragique, en particulier chez les sujets à risque, constitue un besoin de santé publique.

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

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact d'ELIQUIS (apixaban) sur la santé publique dans le traitement des TVP et des EP et la prévention de leurs récurrences.

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

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

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

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

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65%

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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

09.3 Population cible

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

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

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

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

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

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

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

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

► Conclusion

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

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

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