

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

apixaban

ELIQUIS 2,5 mg – 5 mg

Comprimés pelliculés

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 15 juin 2022

- Antithrombotique
- Secteurs : Ville et Hôpital

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La Commission considère qu'ELIQUIS (apixaban) est une option thérapeutique de première intention dans le traitement des TVP/EP et la prévention de leurs récurrences chez les patients ayant un cancer actif.

La présence d'un cancer évolutif ou sous traitement est considérée comme un facteur de risque persistant majeur de récurrence d'événement thromboembolique ; les patients sont 4 à 7 fois plus à risque de développer une MVTE. La thrombose est la 2ème cause de décès chez les patients atteints de cancer, après la progression⁵.

Pour le traitement à court terme (jusqu'à 10 jours), tous les médicaments antithrombotiques injectables ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) peuvent être utilisés. Seules la daltéparine et la tinzaparine ont l'AMM et sont prises en charge dans le traitement prolongé de la MVTE symptomatique et la prévention de ses récurrences chez les patients atteints d'un cancer évolutif et/ou en cours de chimiothérapie. Les antivitamines K (AVK) sont également autorisées pour le traitement prolongé des patients atteints de cancer actif, en relais de l'héparine.

Durant les 6 premiers mois, il est recommandé de traiter la TVP ou l'EP par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sans relais par AVK. La poursuite du traitement au-delà de 6 mois est décidée au cas par cas, notamment selon la localisation du cancer, le traitement associé (présence ou non d'une chimiothérapie), la survenue ou non d'une récurrence durant les 6 premiers mois et la tolérance au traitement.

Une réévaluation de la balance bénéfice-risque de la poursuite du traitement anticoagulant sera réalisée à intervalle régulier pour tout traitement de plus de 6 mois.

Place du médicament

Compte tenu des nouvelles données disponibles dans le traitement des TVP/EP et la prévention de leurs récurrences chez les patients atteints de cancer, reposant sur 2 études randomisées de phase III comparatives versus daltéparine (CARAVAGGIO et ADAM VTE), et notamment :

- de la démonstration robuste d'une efficacité de l'apixaban à 6 mois non-inférieure à celle de la daltéparine, traitement de référence, quant à la prévention des récurrences d'ETEVI,
- d'un profil de tolérance satisfaisant quant au risque de saignements majeurs, en l'absence de surrisque observé avec l'apixaban en comparaison à la daltéparine dans les 2 études, mais d'un risque possiblement accru de saignements non-majeurs cliniquement pertinents avec l'apixaban,

la Commission considère qu'ELIQUIS (apixaban) est une option thérapeutique de 1ère intention dans le traitement des TVP/EP et la prévention de leurs récurrences chez les patients ayant un cancer actif.

Lorsque l'apixaban est envisagé comme traitement de la TVP ou de l'EP chez les patients atteints d'un cancer actif, une évaluation rigoureuse des bénéfices par rapport aux risques doit être réalisée.

La Commission souligne notamment que l'augmentation du risque de récurrences d'ETEVI avec l'apixaban en comparaison à la daltéparine suggérée chez les sujets de plus de 75 ans dans l'étude CARAVAGGIO doit inciter à la prudence dans cette sous-population. Le risque possiblement accru de saignements non-majeurs cliniquement pertinents avec l'apixaban doit également être pris en compte.

La Commission rappelle que l'apixaban n'a pas été évalué dans le traitement prolongé de la MVTE associée à un cancer actif au-delà de 6 mois.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

Motif de l'examen	Réévaluation de la place dans la stratégie et de la population cible à la demande du laboratoire
Indication concernée	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et la prévention des récurrences, dans la sous-population des patients atteints de cancer actif.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu des nouvelles données disponibles dans le traitement des TVP/EP et la prévention de leurs récurrences chez les patients atteints de cancer, reposant sur 2 études randomisées de phase III comparatives versus daltéparine (CARAVAGGIO et ADAM VTE), et notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration robuste d'une efficacité de l'apixaban à 6 mois non-inférieure à celle de la daltéparine, traitement de référence, quant à la prévention des récurrences d'ETEVE, - d'un profil de tolérance satisfaisant quant au risque de saignements majeurs, en l'absence de surrisque observé avec l'apixaban en comparaison à la daltéparine dans les 2 études, mais d'un risque possiblement accru de saignements non-majeurs cliniquement pertinents avec l'apixaban, <p>la Commission considère qu'ELIQUIS (apixaban) est une option thérapeutique de 1^{ère} intention dans le traitement des TVP/EP et la prévention de leurs récurrences chez les patients ayant un cancer actif.</p> <p>Lorsque l'apixaban est envisagé comme traitement de la TVP ou de l'EP chez les patients atteints d'un cancer actif, une évaluation rigoureuse des bénéfices par rapport aux risques doit être réalisée.</p> <p>La Commission souligne notamment que l'augmentation du risque de récurrences d'événements thromboemboliques veineux (ETEVE) avec l'apixaban en comparaison à la daltéparine suggérée chez les sujets de plus de 75 ans dans l'étude CARAVAGGIO doit inciter à la prudence dans cette sous-population. Le risque possiblement accru de saignements non-majeurs cliniquement pertinents avec l'apixaban doit également être pris en compte.</p> <p>La Commission rappelle que l'apixaban n'a pas été évalué dans le traitement prolongé de la maladie veineuse thromboembolique (MVTE) associée à un cancer actif au-delà de 6 mois.</p> <p>Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.</p>
Population cible	On peut estimer la population cible d'ELIQUIS (apixaban) dans son indication « traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte » (comprenant les patients avec un cancer actif) à environ 137 000 patients.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indications	5
3. Posologie/autre rubrique du RCP	6
4. Besoin médical	6
5. Comparateurs cliniquement pertinents	10
5.1 Médicaments	10
5.2 Comparateurs non médicamenteux	11
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	12
7. Rappel des précédentes évaluations	12
8. Analyse des données disponibles	14
8.1 Efficacité	14
8.2 Qualité de vie	20
8.3 Tolérance	20
8.4 Résumé & discussion	28
8.5 Programme d'études	30
9. Place dans la stratégie thérapeutique	31
9.1 Population cible	33
10. Autres Recommandations de la Commission	33
11. Informations administratives et réglementaires	34

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Le laboratoire sollicite une réévaluation de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible d'ELIQUIS (apixaban) dans le traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire (TVP/EP) ainsi que la prévention de leurs récurrences, **uniquement dans la sous-population des patients atteints d'un cancer actif**.

Pour rappel, cette spécialité a obtenu une AMM centralisée le 28/07/2014 dans l'indication « traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) ainsi que la prévention de leurs récurrences ».

Dans son avis d'inscription du 01/04/2015, la Commission avait octroyé un SMR (service médical rendu) important et une ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu) à ELIQUIS (apixaban)¹ dans cette indication. Compte tenu de la faible représentativité des patients atteints d'un cancer dans l'étude AMPLIFY (2,5%), la Commission avait précisé que les données ne permettaient pas de recommander l'apixaban dans le traitement des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients ayant un cancer.

Dans son avis de réévaluation du 24/01/2018², la Commission avait maintenu un SMR important et une ASMR V à ELIQUIS (apixaban) dans cette indication « traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire (TVP/EP) ainsi que la prévention de leurs récurrences », tout en réaffirmant qu'elle n'était pas favorable à l'utilisation des différents anticoagulants oraux directs (AOD) chez les patients atteints d'un cancer faute de données suffisantes.

Cette demande de réévaluation s'appuie sur les publications de deux études institutionnelles (CARAVAGGIO et ADAM VTE), sur la base desquelles le CHMP a approuvé le 15/04/2021 le retrait de la mention « *l'efficacité et la sécurité d'ELIQUIS (apixaban) n'a pas été établie chez les patients présentant une TVP/EP atteints de cancers évolutifs* » dans la rubrique 4.4 du RCP, et l'a remplacée par « *Lorsque l'apixaban est envisagé comme traitement de la TVP ou de l'EP chez les patients cancéreux, une évaluation rigoureuse des bénéfices par rapport aux risques doit être réalisée* ».

2. Indications

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

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 instable) ». A noter que la demande de réévaluation du laboratoire ne porte que sur la sous-population des patients atteints d'un cancer actif.

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence ELIQUIS (apixaban) du 01/04/2015.

² HAS. Avis de la commission de la Transparence ELIQUIS (apixaban) et rapport de réévaluation des anticoagulants oraux du 24/01/2018

3. Posologie/autre rubrique du RCP

Le schéma posologique pour la sous-population des patients atteints d'un cancer actif est identique à celui pour la population générale.

« 4.2 Posologie et mode d'administration

Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (tETEVE)

La dose recommandée d'apixaban 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'apixaban 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 apixaban 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 : Recommandation de dose (tETEVE)

	Schéma d'administration	Dose maximale quotidienne
Traitement TVP/EP	10 mg deux fois par jour durant les 7 premiers jours	20 mg
	Suivi de 5 mg deux fois par jour	10 mg
Prévention de la récurrence de TVP/EP à l'issue de 6 mois 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) ».

« 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

Patients atteints de cancer actif

Les patients atteints de cancer actif peuvent être à risque élevé à la fois de thrombose veineuse et d'hémorragies. Lorsque l'apixaban est envisagé comme traitement de la TVP ou de l'EP chez les patients cancéreux, une évaluation rigoureuse des bénéfices par rapport aux risques doit être réalisée. »

4. Besoin médical

Considérant la demande du laboratoire de réévaluation de la place dans la stratégie de prise en charge d'une TVP ou d'une EP chez les patients atteints de cancer actif ou la prévention de leurs récurrences, le besoin médical est précisé pour cette sous-population.

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) s'exprime sous deux formes cliniques principales : la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). Il s'agit d'une maladie fréquente dont l'incidence globale tend à diminuer en France (1,57/1000 habitants/an en 2013). En France, malgré les progrès diagnostiques et la généralisation de la thromboprophylaxie, la MVTE reste une cause

majeure de morbidité et de décès par embolie pulmonaire³. En 2014⁴, 128 237 personnes ont été hospitalisées au moins une fois avec une MVTE en diagnostic principal ou associé, dont 60 440 pour EP. Les taux bruts de patients hospitalisés pour MVTE augmentent de manière exponentielle avec l'âge, passant de 12,3/100 000 chez les moins de 25 ans à plus de 1 200/100 000 chez les plus de 85 ans. En 2013, 15 501 décès ont été enregistrés avec une MVTE en causes multiples dont 8 697 femmes et 6 804 hommes. La part de la mortalité prématurée, c'est-à-dire survenant avant 65 ans, atteint globalement 16 % des décès liés à une MVTE, avec un déséquilibre homme-femme important (22 % et 11 % respectivement).

La prise en charge thérapeutique d'un ETEV symptomatique a pour objectif de prévenir le décès du patient (notamment en cas d'EP), la migration embolique, l'extension du thrombus, les récurrences précoces et tardives de TVP et EP, l'apparition d'un syndrome post-thrombotique et d'une hypertension artérielle pulmonaire chronique.

Cas particulier des patients avec cancer actif

Un cancer est considéré comme actif quand au moins une des trois conditions suivantes est remplie³ :

- le patient a reçu un traitement potentiellement non curatif de son cancer (cas notamment des chimiothérapies dites palliatives) ;
- l'évolution montre que le traitement du cancer n'a pas été curatif (cas notamment des récurrences après chirurgie) ;
- le traitement du cancer est en cours.

La présence d'un cancer évolutif ou sous traitement est considérée comme un facteur de risque persistant majeur de récurrence d'événement thromboembolique ; les patients sont 4 à 7 fois plus à risque de développer une MVTE. La thrombose est la 2ème cause de décès chez les patients atteints de cancer, après la progression⁵.

Pour le traitement à court terme (jusqu'à 10 jours), tous les médicaments antithrombotiques injectables ayant l'AMM peuvent être utilisés. Seules la daltéparine et la tinzaparine ont l'AMM et sont prises en charge dans le traitement prolongé de la MVTE symptomatique et la prévention de ses récurrences chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie. Les AVK sont également autorisés pour le traitement prolongé des patients atteints de cancer actif, en relais de l'héparine.

Durant les 6 premiers mois, il est recommandé de traiter la TVP ou l'EP par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sans relais par AVK^{3,5,6}. En cas d'intolérance aux HBPM, quand le risque hémorragique est faible (sauf cancer digestif ou urologique), il est suggéré un anticoagulant oral direct (AOD) plutôt qu'un AVK.

³ O. Sanchez, Y. Benhamou, L. Bertolotti, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. Revue des Maladies Respiratoires (2019),

⁴ Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) et Santé Publique France (SPF). L'état de santé de la population en France. Rapport 2017. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/Synth%C3%A8se.pdf> Consulté le 12/05/2022.

⁵ Farge D., Frere C., Connors JM., et al. and the International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. Lancet Oncol. 2019 Oct;20(10):e566-e581.

⁶ S.Nigel, K.Alok, N. Kuderer et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. Volume 38, 2021

La société française de Médecine vasculaire (SFMV) recommande⁷, d'après le texte de la Société européenne de chirurgie vasculaire (ESVS)⁸, une HBPM pour l'anticoagulation de phase initiale et principale. Un passage par un AOD est recommandé après 3-6 mois de traitement pour un traitement prolongé (grade I, niveau de preuve C). De plus, un AOD est à envisager pour les traitements initiaux, principaux et prolongés en cas de cancer non localisé dans les systèmes gastro-intestinaux ou génito-urinaires (grade IIa, niveau A).

Les recommandations de bonnes pratiques françaises pour la prise en charge de la MVTE au cours du cancer, mises à jour en 2021⁹ précisent les points suivants pour les 6 premiers mois de traitement :

- il est recommandé une héparine de bas poids moléculaire sans relais par AVK (Grade 1+) ;
- il est recommandé un traitement par apixaban (Grade 1+) ;
 - en alternative, sauf cancer digestif ou urogénital, il est suggéré d'utiliser un traitement par edoxaban (Grade 2+) ; cette spécialité (LIXIANA) n'est pas disponible en France ;
 - en alternative, sauf cancer digestif ou urogénital, il est suggéré d'utiliser un traitement par rivaroxaban (Grade 2+).
- en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG 15 à 30 ml/mn), il est suggéré d'avoir recours à une HBPM, en raison d'une moindre efficacité des AVK (Grade 2+).

La poursuite du traitement au-delà de 6 mois est décidée au cas par cas^{3,5,6}, notamment selon la localisation du cancer, le traitement associé (présence ou non d'une chimiothérapie), la survenue ou non d'une récurrence durant les 6 premiers mois et la tolérance au traitement. Selon les recommandations, l'HBPM est préférée, notamment si le traitement anticancéreux est la chimiothérapie et qu'elle a été bien tolérée les 6 premiers mois, et les AOD et les AVK ont également leur place.

Une réévaluation de la balance bénéfice-risque de la poursuite du traitement anticoagulant sera réalisée à intervalle régulier pour tout traitement de plus de 6 mois.

Lors de sa réévaluation des AOD en 2018^{10,11}, la Commission précisait ne pas être favorable à leur utilisation chez les patients avec cancer actif faute de données cliniques suffisantes. En 2020, dans son avis de réévaluation de XARELTO (rivaroxaban)¹² à la demande du laboratoire, la Commission a considéré que XARELTO (rivaroxaban) n'avait toujours pas de place chez les patients avec un cancer actif, y compris chez les patients à faible risque hémorragique, faute de données cliniques suffisantes.

A noter que PRADAXA (dabigatran) n'est pas remboursé dans le traitement de la TVP/EP (inscription non demandée par le laboratoire) et que son RCP précise que « l'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies chez les patients présentant une TVP/EP atteints de cancer évolutif. Les données sur l'efficacité et la sécurité chez les patients pédiatriques atteints de cancer évolutif sont limitées. ».

⁷ Bonnin C, Bressollette L, Gladu G et al. Synthèse du Conseil Recommandations de la Société française de Médecine Vasculaire (SFMV) d'après le texte « European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis ». Disponible sur https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/fiches_recos_2021_esvs_mte.pdf

⁸ Kakkos S, Gohel M, Baekgaard N et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *European Journal of Vascular & endovascular surgery*. 61 :9-82. Janvier 2021

⁹ Mahé I, Meyer G, Girard P et al. Traitement de la maladie veineuse thromboembolique au cours du cancer. *Mise à jour mars Revue des Maladies Respiratoires* 38 (2021).

¹⁰ HAS. Réévaluation des anticoagulants oraux ELIQUIS (apixaban), PRADAXA (dabigatran), XARELTO (rivaroxaban) et LIXIANA (edoxaban). Avis du 24 janvier 2018.

¹¹ HAS. Avis XARELTO (rivaroxaban) du 17 octobre 2018 : extension d'indication du rivaroxaban 10 mg dans la prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire (TVP/EP).

¹² HAS. Avis XARELTO (rivaroxaban) du 8 juillet 2020 : réévaluation du rivaroxaban 10, 15 et 20 mg dans les indications de l'AMM.

Le besoin médical dans le traitement prolongé d'une TVP ou d'une EP et la prévention de leurs récurrences chez les patients atteints d'un cancer actif est partiellement couvert par les thérapeutiques actuellement disponibles (daltéparine et tinzaparine, ou AVK en relais d'une HBPM). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments au moins aussi efficaces et mieux tolérés en termes de risque hémorragique dans cette population.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

Considérant la demande du laboratoire de réévaluation de la place dans la stratégie de prise en charge d'une TVP ou d'une EP chez les patients atteints de cancer actif, les comparateurs cliniquement pertinents sont précisés pour cette sous-population.

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ELIQUIS (apixaban) sont les médicaments anticoagulants pouvant être utilisés dans le **traitement** de la maladie thromboembolique veineuse (TVP/EP) et la **prévention des récurrences** chez les patients atteints de **cancer actif**.

5.1 Médicaments

NOM Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)						
INNOHEP, solution injectable en seringue pré-remplie (tinzaparine) Laboratoires Leo	Oui	Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse et prévention de ses récurrences chez les patients adultes atteints d'un cancer actif .	04/11/2015	Important	NA	Oui
			23/07/2014	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique du traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et la prévention de ses récurrences chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie. Il n'existe pas de comparaison directe entre les HBPM dans cette indication, notamment entre la tinzaparine (INNOHEP) et la daltéparine (FRAGMINE) et la démonstration de l'intérêt thérapeutique de INNOHEP vis-à-vis des anticoagulants oraux antivitamine K n'est pas solidement établie.	
FRAGMINE, solution injectable en seringue pré-remplie (daltéparine sodique) Pfizer Holding France	Oui	Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse (MVTE) symptomatique et prévention de ses récurrences, chez les patients cancéreux .	22/07/2014	Important	NA	Oui
			30/06/2010	Important (ISP)	ASMR IV par rapport aux anticoagulants oraux dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et dans la prévention de ses récurrences chez les patients ayant un cancer évolutif	

*classe pharmaco-thérapeutique

La spécialité LOVENOX (énoxaparine) a fait l'objet d'une extension d'indication dans l'indication « traitement prolongé de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et la prévention de leur(s) récurrence(s) chez les patients atteints d'un cancer actif » en date du 16/09/2021. Son évaluation est en cours par la CT à la date du présent avis. Elle est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.

Les trois autres AOD (XARELTO (rivaroxaban), PRADAXA (dabigatran) et LIXIANA (edoxaban)) disposent également d'une AMM dans le traitement des TVP/EP mais ne sont pas retenus comme des CCP dans le traitement de la MVTE et la prévention des récurrences chez les patients atteints d'un cancer actif, la Commission étant défavorable à leur utilisation dans cette situation clinique faute de données cliniques suffisantes^{10,11}.

A noter par ailleurs que :

- PRADAXA (dabigatran) n'est pas pris en charge dans le traitement des TVP/EP et la prévention des récurrences (inscription non demandée) ;
- LIXIANA (edoxaban) également (avis favorable de la Commission mais médicament non commercialisé) ;
- une réévaluation par la Commission de la place de XARELTO (rivaroxaban) dans cette situation clinique spécifique en date du 8 juillet 2020¹², a conclu à l'absence de place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique du fait d'un niveau de preuve insuffisant.

Dans la sous-population spécifique des patients atteints d'un cancer actif, les antivitamines K ne sont plus considérées comme des CCP du fait de leur place limitée et des mises à jour des recommandations préconisant les HBPM et les AOD plutôt que les AVK dans cette indication.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion : Les comparateurs cliniquement pertinents d'ELIQUIS (apixaban) dans le périmètre de la demande de réévaluation (chez les patients atteints d'un cancer actif) sont les médicaments cités dans le tableau ainsi que LOVENOX (énoxaparine).

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité ELIQUIS (apixaban) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable: « *Treatment of DVT and PE, and for the reduction in the risk of recurrent DVT and PE following initial therapy* »

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Celle de l'AMM
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Celle de l'AMM
Belgique	Oui	Celle de l'AMM
Espagne	Non	-
Italie	Oui	Celle de l'AMM

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis (motif de la demande)	24/01/2018 (Réévaluation)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II). - Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire (TVP/EP) ainsi que la prévention de leurs récives, - Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.
SMR	Important (traitement TVP/EP et prévention des récives)

ASMR	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire (TVP/EP) ainsi que la prévention de leurs récives</p> <p>[...]</p> <p>« Cas des patients ayant un cancer</p> <p>Pour le traitement initial et jusqu'à 10 jours de traitement, tous les médicaments antithrombotiques injectables 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 MVTE symptomatique et la prévention de ses récives, chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie. La Commission n'est pas favorable à l'utilisation des différents AOD chez ces patients, car peu représentés dans les études ».</p>
Date de l'avis (motif de la demande)	01/04/2015 (Extension d'indication)
Indication	« Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récive de TVP et d'EP chez l'adulte »
SMR	Important (traitement TVP/EP et prévention des récives)
ASMR	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>« 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.</p> <p>[...]</p> <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 récives, n'est préconisée qu'en 2ème intention, à savoir dans les cas suivants</p>

- 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 ».

8. Analyse des données disponibles

La demande de réévaluation d'ELIQUIS (apixaban) dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et la prévention des récurrences, chez les patients atteints de cancer, repose sur 2 études cliniques de phase III comparatives :

- **l'étude CARAVAGGIO**, contrôlée versus daltéparine, randomisée, en ouvert, réalisée chez 1 170 patients avec un cancer actif ou diagnostiqué dans les 2 ans, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité puis la supériorité de l'efficacité de l'apixaban par rapport à la daltéparine en termes de taux de récurrences de TVP/EP,
- **l'étude ADAM VTE**, contrôlée versus daltéparine, randomisée, en ouvert, réalisée chez 287 patients avec un cancer actif, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'apixaban par rapport à la daltéparine sur la réduction du risque de saignements majeurs.

A noter que seules les publications de ces 2 études institutionnelles¹³, financées par le laboratoire, ont été fournies. L'absence des rapports d'études ne permet pas de connaître et d'analyser avec précision la méthodologie de ces études.

Ces études ne sont pas mentionnées dans le RCP d'ELIQUIS (apixaban).

8.1 Efficacité

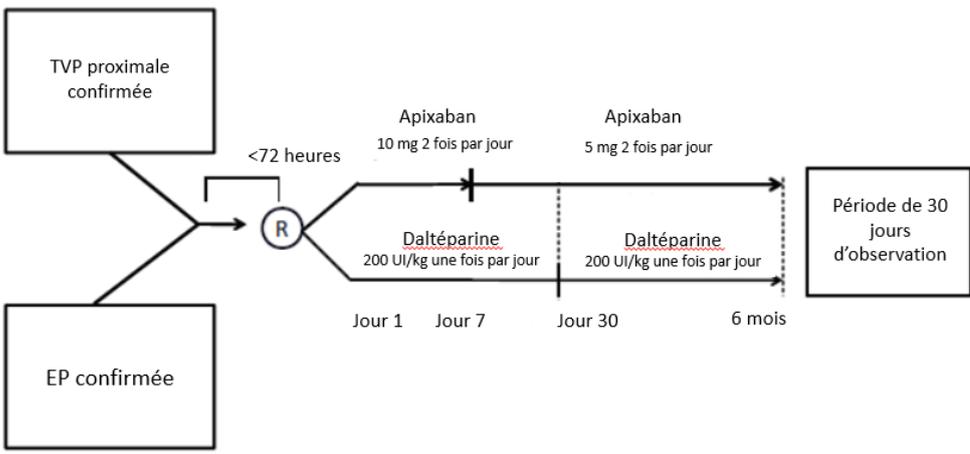
8.1.1 Étude CARAVAGGIO¹⁴

Référence	Agnelli et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2020 Apr 23;382(17):1599-1607. Agnelli et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. <i>Thromb Haemost.</i> 2018 Sep;118(9):1668-1678.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03045406
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité puis la supériorité de l'apixaban par rapport à la daltéparine dans le traitement de la TVP proximale et/ou de l'EP nouvellement diagnostiquée chez les patients atteints de cancer, en termes de taux de récurrences de TVP ou d'EP, et de saignements.
Type de l'étude	Étude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, versus daltéparine (administration par voie sous-cutanée).

¹³ Le promoteur de l'étude CARAVAGGIO était la FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) et celui de l'étude ADAM VTE est l'ACCRU (Academic and Community Cancer Research United).

¹⁴ Agnelli G, Becattini C, Meyer G et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *New England Journal of Medicine* 382;17. Avril 2020.

Référence	<p>Agnelli et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2020 Apr 23;382(17):1599-1607.</p> <p>Agnelli et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. <i>Thromb Haemost.</i> 2018 Sep;118(9):1668-1678.</p>
	<p>La randomisation était stratifiée selon les deux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - MVTE symptomatique ou non - Cancer actif ou antécédent de cancer
Date et durée de l'étude	<p>Date de début de l'étude : 13 avril 2017.</p> <p>Date de fin de l'étude : 1er décembre 2019.</p> <p>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : non disponible.</p> <p>Étude conduite dans 119 centres européens</p>
Principaux critères d'inclusion	<p>Patients adultes (≥18 ans) présentant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une TVP proximale des membres inférieurs, symptomatique ou découverte fortuitement, récemment diagnostiquée et objectivement confirmée, ET/OU une EP, symptomatique ou découverte fortuitement, - Tout type de cancer confirmé (autre que carcinome basocellulaire ou épidermoïde de la peau, tumeur cérébrale primitive ou métastases cérébrales et leucémie aiguë) répondant à au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ➔ Cancer actif défini comme un cancer diagnostiqué dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude, ou un cancer traité au moment de l'inclusion ou au cours des 6 mois précédant la randomisation, ou un cancer récidivant localement avancé ou métastatique, ➔ Cancer diagnostiqué dans les 2 ans précédant l'inclusion dans l'étude (antécédents de cancer).
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients < 18 ans - Patients avec un score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 3 ou 4 - Patients présentant une espérance de vie de moins de 6 mois - Administration de doses thérapeutiques d'HBPM, de fondaparinux ou d'HNF pendant plus de 72 heures avant la randomisation - Administration de 3 doses ou plus d'un antagoniste de la vitamine K avant la randomisation - Patients ayant subi une thrombectomie, l'insertion d'un filtre dans la veine cave ou une thrombolyse pour la gestion de l'événement thrombo-embolique initial - Eligible à un traitement anticoagulant pour une maladie autre que la MVTE - Traitement concomitant par une thiényopyridine (clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor), par l'aspirine à plus de 165 mg par jour ou par une double thérapie antiplaquettaire - Saignement actif ou haut risque de saignement constituant une contre-indication à un traitement anticoagulant - Taux d'hémoglobine <8 g/dL (5,0 mmol/L) ou numération plaquettaire <75 109/L ou antécédents de thrombopénie induite par l'héparine.

Référence	<p>Agnelli et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1599-1607.</p> <p>Agnelli et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. Thromb Haemost. 2018 Sep;118(9):1668-1678.</p>
	<p>– Hypertension non contrôlée (Pression Artérielle [PA] systolique > 180 mmHg ou PA diastolique > 100 mmHg malgré un traitement antihypertenseur)</p>
Schéma de l'étude	 <p>Le schéma illustre le processus de randomisation et les protocoles de traitement. Les patients sont recrutés à partir de deux sources : 'TVP proximale confirmée' et 'EP confirmée'. Ils sont randomisés (R) dans un délai de moins de 72 heures. Le schéma se divise en deux branches :</p> <ul style="list-style-type: none"> Groupe Apixaban : 10 mg 2 fois par jour pendant 7 jours (de Jour 1 à Jour 7), puis 5 mg 2 fois par jour pendant 6 mois (de Jour 30 à Jour 6 mois). Groupe Dalteparine : 200 UI/kg une fois par jour pendant 1 mois (de Jour 1 à Jour 30), puis 150 UI/kg une fois par jour pendant 6 mois (de Jour 30 à Jour 6 mois). <p>Les deux groupes sont observés pendant une période de 30 jours d'observation à la fin de l'étude.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :</p> <p>Groupe apixaban : 10 mg 2 fois par jour pendant 7 jours (12h après la dernière injection d'HBPM si faite), puis 5 mg 2 fois par jour pendant 6 mois, par voie orale</p> <p>Groupe dalteparine : 200 UI/kg une fois par jour pendant 1 mois, puis 150 UI/kg pendant 6 mois (dose quotidienne maximale de 18 000UI), par voie sous-cutanée</p> <p>Une interruption de traitement temporaire était autorisée en cas de numération plaquettaire < 50 G/L. La dose de dalteparine pouvait être modifiée selon la valeur de ce même paramètre, mais pas celle de l'apixaban.</p>
Critère de jugement principal	<p>Taux de récurrences de TVP ou d'EP objectivement confirmées et survenant pendant la période de 6 mois de l'étude, incluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> → La TVP proximale des membres inférieurs (symptomatique ou découverte fortuitement), → La TVP symptomatique des membres supérieurs → L'EP (symptomatique, découverte fortuitement ou fatale). <p>Les événements étaient adjudiqués par un comité indépendant.</p> <p>L'analyse principale était réalisée dans la population mITT.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Critère de jugement principal de tolérance : incidence des saignements majeurs¹⁵</p>

¹⁵ Définis par des saignements aigus cliniquement manifestes associés à au moins un des critères suivants :

- Diminution du taux d'hémoglobine d'au moins 2 g/dl,

Référence	<p>Agnelli et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1599-1607.</p> <p>Agnelli et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. Thromb Haemost. 2018 Sep;118(9):1668-1678.</p>
	<p>Autres critères de jugement secondaires, exploratoires</p> <ul style="list-style-type: none"> – Taux de récurrences d'événements thromboemboliques veineux (EDEV) ou incidence de survenue d'un saignement majeur – Taux de survie sans événement (un événement étant défini par la survenue d'un EDEV, d'un saignement majeur ou du décès) – Incidence des saignements non majeurs cliniquement pertinents (définis comme les saignements aigus cliniquement manifestes ne remplissant pas les critères de définition des saignements majeurs) – Incidence des saignements majeurs ou non majeurs cliniquement pertinents – Incidence des décès toutes causes
Taille de l'échantillon	<p>La marge de non-infériorité pré-spécifiée a été fixée à 2,00 pour la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du hazard ratio.</p> <p>En supposant une incidence estimée à 6 mois du critère de jugement principale (critère composite du taux de récurrence de TVP/EP) de 7% dans le groupe daltéparine, avec une puissance de 80% et un risque alpha unilatéral de 0,025, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 934.</p> <p>Afin de tenir compte de possibles sorties d'étude, ce nombre a été évalué à 1 168 patients (perte de 20% du nombre total de patients-années, correspondant à un taux de sortie d'étude de 40% en supposant une sortie des patients homogène tout au long de l'étude.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse du critère de jugement principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Modèle de risque proportionnel de Cox (facteurs de stratification utilisés comme covariables) – La supériorité de l'apixaban était testée en tant qu'analyse secondaire uniquement si la non-infériorité avait été démontrée. <p>Analyse des critères de jugement secondaires :</p> <p>Les critères secondaires, dont les critères de tolérance, ont été analysés à titre exploratoire, sans gestion du risque alpha en raison de la multiplicité des tests.</p> <p>Population d'analyse</p> <p>L'évaluation du critère de jugement principal a été réalisée dans la population ITT modifiée (ITM) uniquement : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement.</p>

- Nécessité d'une transfusion d'au moins 2 culots de globules rouges,
- Saignement survenant dans une localisation critique (intracrânien, intramédullaire, intra-oculaire, péricardiaque, intra-articulaire, intra-musculaire avec un syndrome des compartiments, ou rétro-péritonéal),
- Saignement nécessitant une intervention chirurgicale,
- Saignement d'issue fatale.

Référence	Agnelli et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1599-1607. Agnelli et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. Thromb Haemost. 2018 Sep;118(9):1668-1678.
	A noter que le protocole prévoyait des analyses de sensibilité sur la population per protocole.

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 1 170 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT) :

- 585 patients dans le groupe apixaban
- 585 patients dans le groupe daltéparine.

La population d'analyse (mITT) comprenait 1 155 patients (576 dans le groupe apixaban et 579 dans le groupe daltéparine).

La population Per-Protocole comprenait 524 patients dans le groupe apixaban et 512 patients dans le groupe daltéparine, soit respectivement 89,5% et 87,5% de la population ITT.

La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 143,5 jours (4,8 mois) dans le groupe apixaban et 134,8 jours (4,5 mois) dans le groupe daltéparine. Seuls 63,5% des patients du groupe apixaban et 55,6% des patients du groupe daltéparine ont été au terme des 6 mois de traitement. Les principales raisons de ces arrêts prématurés de l'étude ont été un événement indésirable, incluant les récives de MVTE, pour environ 13% des patients inclus dans chacun des groupes, et le décès (pour respectivement 11,0% et 12,2%).

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau ci-dessous.

La moyenne d'âge était de 67 ans dans les deux groupes. La quasi-totalité des patients étaient atteints d'un cancer actif (97% dans le groupe apixaban et 97,6% dans le groupe daltéparine). Plus de 60% des patients recevaient un traitement anticancéreux à l'inclusion.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CARAVAGGIO

	Groupe apixaban (N = 576)	Groupe daltéparine (N = 579)
Age, ans		
Moyenne (écart-type)	67,2 (11,3)	67,2 (10,9)
Sexe		
Homme	292 (50,7)	276 (47,7)
Femme	284 (49,3)	303 (52,3)
Type de MVTE, n (%)		
EP avec ou sans TVP	304 (52,8)	334 (57,7)
TVP seule	272 (47,2)	245 (42,3)
TVP ou EP symptomatique	460 (79,9)	465 (80,3)
TVP ou EP découverte fortuitement*	116 (20,1)	114 (19,7)

Antécédent de MVTE		
Oui	45 (7,8)	61 (10,5)
Statut du cancer, n (%)		
Actif	559 (97,0)	565 (97,6)
Récidive localement avancé ou métastatique	389 (67,5)	396 (68,4)
Localisation de la tumeur, n (%)		
Tumeur solide		
Colorectal	121 (21,0)	113 (19,5)
Poumon	105 (18,2)	95 (16,4)
Sein	79 (13,7)	76 (13,1)
Génito-urinaire	66 (11,5)	73 (12,6)
Gynécologique	60 (10,4)	59 (10,2)
Pancréatique ou hépatobiliaire	44 (7,6)	43 (7,4)
Gastro-intestinal	23 (4,0)	31 (5,4)
Tête et cou	14 (2,4)	8 (1,4)
Os/Tissus mous	11 (1,9)	7 (1,2)
Mélanome	4 (0,7)	7 (1,2)
Autres	16 (2,8)	15 (2,6)
Cancer hématologique	33 (5,7)	52 (9,0)
Traitement anticancéreux, n (%)**		
Inclusion	350 (60,8)	367 (63,4)
Au cours des 6 mois précédant l'inclusion	143 (24,8)	129 (22,3)
Au cours de l'étude	344 (59,7)	346 (59,8)

* Un ETEV découvert fortuitement (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) a été défini comme une TEV détectée par des examens d'imagerie réalisés pour des raisons autres qu'une suspicion clinique d'ETEV.

** Les traitements anticancéreux incluent les médicaments anticancéreux (cytotoxique, hormonothérapie, thérapie ciblée, immunomodulateur), la radiothérapie, la chirurgie ou une association de ces traitements.

→ Critère de jugement principal (adjudication par un comité indépendant), population mITT

La non-infériorité de l'apixaban par rapport à la daltéparine a été démontrée sur le critère de jugement principal (critère composite), avec un taux de récurrence d'ETEV sur la période de l'étude de **5,6% dans le groupe apixaban et de 7,9% dans le groupe daltéparine (analyse principale dans la population mITT : HR=0,63 ; IC95% : [0,37 ; 1,07] ; p<0,001)**. Les résultats retrouvés dans la population Per-Protocole, analyse de sensibilité, ont été similaires : 5,2% versus 8,0%, HR=0,62 ; IC_{95%} : [0,34 ; 1,14].

La non-infériorité ayant été démontrée, la supériorité a été testée mais n'a pas été démontrée.

Les résultats des différents composants du critère de jugement principal composite sont présentés à titre informatif :

Tableau 3. Etude CARAVAGGIO : composantes du critère principal de jugement (population mITT)

	Groupe apixaban N=576	Groupe daltéparine N=579
Récidive de TVP, n (%)	13 (2,3)	15 (2,6)
Récidive d'EP, n (%)	19 (3,3)	32 (5,5)
EP fatale, n (%)	4 (0,7)	3 (0,5)

Analyses en sous-groupes

Les résultats dans les sous-groupes d'intérêt ont été cohérents, sauf dans l'analyse selon l'âge des patients pour laquelle une interaction statistiquement significative a été mise en évidence ($p=0,0065$), suggérant une augmentation du risque de thrombose chez les sujets de plus de 75 ans sous apixaban en comparaison à la daltéparine.

Figure 1 : Etude CARAVAGGIO : résultats du critère principal de jugement selon l'âge

Subgroup type	Apixaban			Dalteparin			Interaction p-value	Hazard Ratio and 95% CI
	N	n	%	N	n	%		
Age group								
<65 years	199	7	3.5	210	27	12.9	0.0065	
>=65 - <75 years	206	16	7.8	192	14	7.3		
>75 years	171	9	5.3	177	5	2.8		

→ Critères de jugement secondaires d'efficacité, exploratoires

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif car exploratoires.

Tableau 4. Etude CARAVAGGIO : résultats pour les principaux critères secondaires exploratoires (population mITT)

	Groupe apixaban N=576	Groupe daltéparine N=579
Récidive d'EDEV ou survenue d'un saignement majeur, n (%)	51 (8,9)	66 (11,4)
Survie sans événement, n (%)	422 (73,3)	397 (68,6)

8.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude CARRAVAGIO.

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ADAM VTE à l'aide du questionnaire *Duke Anticoagulation Satisfaction Scale* (DASS)¹⁶ et de l'échelle de Likert¹⁷. Les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où l'étude ADAM VTE est en ouvert et que les analyses ont été conduites à titre exploratoire. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

8.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Étude CARRAVAGIO

La durée médiane du traitement anticoagulant était de 178 jours dans le groupe apixaban et de 175 jours dans le groupe daltéparine, soit environ 6 mois. Au total, 364 patients (63,5%) du groupe apixaban et 321 patients (55,6%) du groupe daltéparine ont été au terme des 6 mois de traitement.

¹⁶ Questionnaire DASS : échelle de 25 items abordant les impacts négatifs (limitations, tracas, fardeau), et positifs (confiance, rassurance, satisfaction) de l'anticoagulation. Chaque item comporte 7 réponses possibles du « pas du tout » à « énormément ».

¹⁷ Echelle de Likert : score allant de 0 à 10 qui permet d'évaluer l'étendue des ecchymoses (0 : absence d'ecchymoses - 10 : présence d'ecchymoses importantes).

L'incidence des événements indésirables (EI) a été de 69,1% dans le groupe apixaban et de 74,3% dans le groupe daltéparine, avec respectivement 44,3% et 47,7% d'EI graves (population de tolérance-période sous traitement).

Une incidence similaire de saignements majeurs (critère de jugement principal de tolérance) a été observée dans les deux groupes (3,8% dans le groupe apixaban versus 4,0% dans le groupe daltéparine), notamment de saignements majeurs gastro-intestinaux (saignements majeurs les plus fréquents dans les 2 groupes). Les tests d'interaction n'ont pas mis en évidence d'hétérogénéité dans les sous-groupes d'intérêt.

A noter qu'il a été rapporté 4 saignements majeurs génito-urinaires dans le groupe apixaban et 1 dans le groupe daltéparine.

Tableau 5. Etude CARAVAGGIO : résultats sur le critère principal de jugement de la tolérance

	Groupe apixaban N=576	Groupe daltéparine N=579
Saignement majeur, n (%)	22 (3,8)	23 (4,0)
HR [IC _{95%}]	0,82 [0,40 ; 1,69]	
<i>Saignement majeur gastro-intestinal, n (%)</i>	11 (1,9)	10 (1,7)
HR [IC _{95%}]	1,05 [0,44 ; 2,50]	
<i>Saignement majeur non gastro-intestinal, n (%)</i>	11 (1,9)	13 (2,2)
HR [IC _{95%}]	0,68 [0,21 ; 2,20]	

Aucun saignement fatal n'est survenu dans le groupe apixaban, 2 dans le groupe daltéparine.

Les saignements non majeurs cliniquement pertinents sont néanmoins survenus plus fréquemment dans le groupe apixaban que dans le groupe daltéparine (9,% versus 5,9%). Les hémorragies du système génito-urinaire et des voies aériennes supérieures ont été les principales raisons de cette fréquence plus élevée dans le groupe apixaban.

Il n'a pas été mis en évidence de surrisque de mortalité dans le groupe apixaban en comparaison au groupe daltéparine. Dans la majorité des cas (> 85%), les décès étaient liés au cancer.

Tableau 6. Etude CARAVAGGIO : autres critères de tolérance (résultats exploratoires)

	Groupe apixaban N=576	Groupe daltéparine N=579
Saignements non majeurs cliniquement pertinents¹⁸, n (%)	52 (9,0)	35 (6,0)
Saignements majeurs ou non majeurs cliniquement pertinents, n (%)	70 (12,2)	56 (9,7)
Décès toutes causes confondues, n (%)	135 (23,4)	153 (26,4)

¹⁸ Définis comme tout saignement compromettant l'hémodynamique : hépatome spontané, hématome intramusculaire documenté par échographie, épistaxis ou saignement gingival nécessitant une intervention médicale, saignement dû à une ponction veineuse pendant > 5 minutes, hématurie macroscopique ou spontanée, ou qui a duré plus de 24h après une procédure invasive, hémoptysie, hématomérose ou saignement rectal spontané nécessitant une endoscopie ou une intervention médicale, ou tout autre saignement considéré comme ayant des signes cliniques nécessitant un contact imprévu avec un médecin, ou l'arrêt temporaire du traitement à l'étude, ou associés à des douleurs ou une altérations des activités quotidiennes.

8.3.1.2 Étude ADAM VTE^{19,20}

Références	<p>McBane 2nd et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. <i>J Thromb Haemost.</i> 2020 Feb;18(2):411-421.</p> <p>McBane 2nd et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. <i>Thromb Haemost.</i> 2017 Oct 5;117(10):1952-1961.</p>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02585713
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'apixaban par rapport à la daltéparine sur l'incidence des saignements majeurs chez les patients atteints d'une MVTE associée à un cancer actif.
Type de l'étude	<p>Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, versus daltéparine.</p> <p>Facteurs de stratification :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Stade du cancer : résiduel (cancer primaire ou métastatique) ou non résiduel (antécédent de cancer) – Niveau de risque selon le score Khorana²¹ : haut risque, risque faible
Date et durée de l'étude	<p>Date de début de l'étude : 20 novembre 2015</p> <p>Date de fin de l'étude : 24 décembre 2019.</p> <p>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : non disponible.</p> <p>Étude conduite dans 90 centres de cancérologie des Etats-Unis et du Canada. Les centres étaient rattachés à l'unité de recherche académique ACCRU (Academic and Community Cancer Research United)</p>
Principaux critères d'inclusion	<p>Patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Âgés de ≥ 18 ans – Présentant un cancer actif, histologiquement confirmé défini comme <ul style="list-style-type: none"> ➔ Tout cancer mis en évidence par imagerie (CT-scan ou PET-scan), ➔ Toute maladie métastatique et/ou toute maladie traitée par chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie dans les 6 mois précédant l'inclusion. – Présentant une TVP aiguë des membres inférieures ou supérieures (jugulaire, brachiocéphalique, sous-clavière, axillaire, brachiale), une EP, une thrombose veineuse splanchnique (hépatique, portale, splénique, mésentérique, rénale, gonadique), ou cérébrale, confirmée par une imagerie en coupe appropriée – Ayant une espérance de vie supérieure à 60 jours – Présentant un score de performance ECOG ≤ 2 – Présentant une numération plaquettaire ≥ 50 000/μL

¹⁹ McBane R 2nd, Wysokinski W, Le-Rademacher J et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 18(2) :411-21;17. 2020.

²⁰ McBane R, Loprinzi C, Ashrani A et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism. The ADAM VTE Trial. *Thromb Haemost.* 117 :1952-61. 2017.

²¹ Score permettant de classifier le risque de thrombose chez un patient présentant un cancer avant chimiothérapie : risque faible (score=0), risque intermédiaire (score =1 ou 2) et risque élevé (score ≥ 3).

Références	<p>McBane 2nd et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. J Thromb Haemost. 2020 Feb;18(2):411-421.</p> <p>McBane 2nd et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. Thromb Haemost. 2017 Oct 5;117(10):1952-1961.</p>
Principaux critères de non-inclusion	<p>Patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ayant reçu un traitement anticoagulant d'une durée > 7 jours pour la prise en charge de l'événement initial – Présentant un saignement actif, une hémophilie ou une affection connue pour augmenter le risque hémorragique – Atteints d'un problème de coagulation ou d'une thrombopénie induite par une héparine – Antécédent de MVTE documentée sous traitement anticoagulant – Utilisation d'un inhibiteur du facteur Xa au cours des 3 mois précédant la randomisation – Saignement intra-oculaire, ou gastro-intestinal et/ou ulcère prouvé par endoscopie au cours des 6 mois précédant la randomisation, – Traitement par antiagrégant plaquettaire (clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor) qui devrait être poursuivie pendant l'étude
Schéma de l'étude	<pre> graph TD A[Randomisation] --> B[Groupe Apixaban Apixaban 10 mg par voie orale 2 fois par jour pendant les 7 premiers jours puis 5 mg 2 fois par jour pendant le reste de la période de traitement de 6 mois] A --> C[Groupe Daltéparine Daltéparine par voie sous-cutanée à une dose de 200 UI/kg une fois par jour pendant 30 jours puis à une dose de 150 UI/kg le reste de la période de traitement de 6 mois] B --> D[Observation (3 mois)] C --> D D --> E[Fin de l'étude] </pre>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :</p> <p>Groupe apixaban : 10 mg 2 fois par jour pendant 7 jours, puis 5 mg 2 fois par jour pendant 6 mois, par voie orale</p> <p>Groupe daltéparine : 200 UI/kg une fois par jour pendant 1 mois, puis 150 UI/kg pendant 6 mois (dose quotidienne maximale de 18 000UI), par voie sous-cutanée</p> <p>En cas de procédure invasive :</p> <ul style="list-style-type: none"> – une interruption temporaire de traitement par apixaban : entre 24 et 48h selon le risque hémorragique lié à l'intervention, – une adaptation posologique de la daltéparine était réalisée

Références	<p>McBane 2nd et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. J Thromb Haemost. 2020 Feb;18(2):411-421.</p> <p>McBane 2nd et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. Thromb Haemost. 2017 Oct 5;117(10):1952-1961.</p>
	<p>En cas de lésions rénales, la dose de daltéparine a été réduite de 50% jusqu'à guérison (Cl_{cr} entre 15 et 30ml/min), ou suspendue jusqu'à guérison (Cl_{cr} < 15ml/min). Aucune adaptation posologique n'était prévue dans ces situations pour l'apixaban.</p> <p>En cas de thrombopénie modérée (25-50G/L), les doses de daltéparine et d'apixaban ont été réduites aux doses prophylactiques. En cas de thrombopénie sévère (< 25G/L), les traitements étaient suspendus jusqu'à guérison.</p>
Critère de jugement principal	<p>Incidence des saignements majeurs définis selon la classification ISTH par des saignements aigus cliniquement manifestes associés à au moins 1 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ Diminution du taux d'hémoglobine d'au moins 2 g/dl, ➔ Nécessité d'une transfusion d'au moins 2 culots de globules rouges, ➔ Saignement survenant dans une localisation critique (intracrânien, intramédullaire, intra-oculaire, péricardiaque, intra-articulaire, intramusculaire avec un syndrome des compartiments, ou rétro-péritonéal) ➔ Saignement d'issue fatale. <p>L'analyse des saignements majeurs incluait les événements survenus pendant le traitement ou dans les 7 jours suivant son arrêt.</p> <p>Les événements étaient adjudiqués par un comité indépendant.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement secondaires, exploratoires (sans gestion de la multiplicité des tests)</p> <p>Critère d'efficacité : taux de récurrences d'ETEVE incluant la TVP, l'EP, l'EP fatale ou la thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire ou embolie artérielle périphérique).</p> <p>Critères de tolérance :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Critère composite associant saignements majeurs et saignements non majeurs cliniquement pertinents (définis comme des saignements manifestes ne répondant pas aux critères des saignements majeurs mais qui nécessitait une intervention médicale, un contact non programmé avec l'équipe soignante ou l'arrêt temporaire du traitement anticoagulant), – Décès toutes causes.
Taille de l'échantillon	<p>L'hypothèse utilisée pour le calcul de la taille de l'échantillon était une incidence sur 6 mois des saignements majeurs de :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Respectivement 6% pour le groupe daltéparine, – Respectivement 1,4% pour le groupe apixaban.

Références	<p>McBane 2nd et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. J Thromb Haemost. 2020 Feb;18(2):411-421.</p> <p>McBane 2nd et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. Thromb Haemost. 2017 Oct 5;117(10):1952-1961.</p>
	<p>L'inclusion de 300 patients (150 patients dans chaque groupe) permettait à l'étude de disposer d'une puissance de 80% pour démontrer la supériorité de l'apixaban avec un HR=0,22 et un alpha unilatéral de 0,05.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse des critères de jugement :</p> <p>Fonction d'incidence cumulée, les décès non liés à un saignement majeur étant considéré comme un risque compétitif.</p> <p>Le Hazard ratio et son intervalle de confiance ont été estimés avec un modèle de Cox.</p> <p>Le protocole prévoyait que l'analyse principale puisse avoir lieu après que le dernier patient ait atteint un suivi de 6 mois ou lorsque 11 saignements majeurs eût été observés.</p> <p>Population d'analyse</p> <p>L'analyse principale a été menée sur la population mITT : patients ayant reçu au moins une dose d'apixaban ou de daltéparine.</p> <p>Une analyse de sensibilité était prévue sur la population ITT.</p>

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 300 patients ont été randomisés dans l'étude :

- 150 patients dans le groupe apixaban
- 150 patients dans le groupe daltéparine.

La population d'analyse (population mITT) comprenait 287 patients (145 dans le groupe apixaban et 142 dans le groupe daltéparine).

La durée médiane de traitement a été de 5,8 mois dans le groupe apixaban et 5,7 mois dans le groupe daltéparine.

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

- Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau 4 ci-dessous. La moyenne d'âge était de 64 ans dans les deux groupes. Plus de 70% des patients recevaient un traitement anticancéreux à l'inclusion.
- L'événement qualifiant était une EP pour plus de 50% des patients inclus.

Tableau 7 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ADAM VTE

	Groupe Apixaban (N = 150)	Groupe Daltéparine (N =150)
Age, ans		
Moyenne (écart-type)	64,4 (11,3)	64,0 (10,8)
Sexe		
Homme	72 (48,0)	73 (48,7)
Femme	78 (52,0)	77 (51,3)
Type de MVTE, n (%)		
Toute EP	81 (55,1)	75 (50,7)
Toute TVP	71 (48,3)	70 (47,3)
EP seule	64 (43,5)	57 (38,5)
EP avec TVP	17 (11,6)	18 (12,2)
TVP seule	54 (36,7)	52 (35,1)
TVP des membres inférieurs	46 (31,3)	50 (33,8)
TVP des membres supérieurs	25 (17,0)	21 (14,2)
TV cérébrale	2 (1,4)	0 (0)
TV splanchnique	12 (8,2)	27 (18,2)
Données manquantes	3 (2,0)	2 (1,4)
Antécédent de MVTE		
Oui	8 (5,4)	12 (8,1)
Type de cancer, n (%)		
Tumeur solide		
Sein	16 (10,9)	12 (8,1)
Colorectal	18 (12,2)	29 (19,6)
Génito-urinaire	13 (8,7)	14 (9,3)
Gynécologique	14 (9,5)	15 (10,1)
Poumon	32 (21,8)	19 (12,8)
Pancréatique/hépatobiliaire	23 (15,6)	24 (16,2)
Tractus gastro-intestinal supérieur	7 (4,8)	4 (2,7)
Stade de la tumeur, n (%)		
Réséquée sans trace résiduelle de la maladie	16 (10,9)	18 (12,5)
Réséquée avec traces résiduelles de la maladie	36 (24,5)	40 (27,8)
Non réséquée	78 (53,1)	72 (50,0)
Récurrente	17 (11,6)	14 (9,7)
Données manquantes	3 (2,0)	6 (4,0)
Traitement anticancéreux, n (%)		
Oui	108 (73,5)	110 (74,3)

La durée médiane du traitement était de 5,8 mois dans le groupe apixaban et de 5,7 mois dans le groupe daltéparine.

Le critère de jugement principal de l'étude était l'incidence des saignements majeurs selon la classification ISTH. Il n'a pas été mise en évidence de différence significative entre les groupes (p=NS) sur ce critère (population MITT) : 0% dans le groupe apixaban versus 1,4 % (n=2) dans le groupe daltéparine (saignement rétro-péritonéale et saignement intracrânien).

En l'absence d'événement dans le groupe apixaban, le HR et son intervalle de confiance n'ont pu être estimés. Ainsi, la supériorité de l'apixaban n'a pas pu être démontrée.

Concernant les critères secondaires exploratoires, les résultats sont présentés dans le tableau ci-après à titre informatif.

Tableau 8 : Etude ADAM VTE, résultats des critères secondaires exploratoires de tolérance

	Groupe apixaban N=145	Groupe daltéparine N=142
Saignements non majeurs cliniquement pertinents, n (%)	9 (6,2)	7 (4,2)
Saignements majeurs ou non majeurs cliniquement pertinents, n (%)	9 (6,2)	9 (6,3)
Décès toutes causes confondues, n (%)	23 (16,0)	15 (11,0)

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de ELIQUIS (apixaban) (version 20.1 du 03/10/2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Saignement
Risques importants potentiels	– Trouble de la fonction hépatique – Risque de saignement ou de thrombose en cas de surdosage ou de sous-dosage
Informations manquantes	– Utilisation chez des patients avec une insuffisance rénale sévère

8.3.3 Données issues des PSUR

Les spécialités ELIQUIS (apixaban) sont commercialisées depuis 2011 dans plusieurs indications. L'exposition internationale cumulée post-commercialisation, sur la période allant de 2011 au 31 décembre 2019, est estimée à 21 804 460 patients-année.

Quatre rapports périodiques de tolérance ont été publiés depuis la dernière évaluation d'ELIQUIS (apixaban) par la Commission en 2015, couvrant la période du 18 mai 2016 au 17 mai 2020.

Durant cette période, plusieurs signaux de tolérance ont été ouverts puis clos durant la période de chaque rapport annuel.

L'ANSM a mis en place un suivi national de pharmacovigilance le 30/01/2012. Six rapports de suivi ont été réalisés, les derniers se focalisant sur les effets non-hémorragiques et non-thrombotiques, et n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable inattendu. Le suivi national est désormais clôturé.

8.3.4 Données issues du RCP

Plusieurs modifications du RCP ont été réalisées à la suite de la réalisation de nouvelles études cliniques dans les différentes indications d'ELIQUIS (apixaban).

En ce qui concerne le traitement de la TVP et de l'EP, et la prévention de leurs récives, les éléments suivants ont été ajoutés :

- Rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », ajout des paragraphes
 - ➔ « **Les anticoagulants oraux à action directe (AOD) y compris l'apixaban ne sont pas recommandés pour les patients présentant des antécédents de thrombose auxquels on a diagnostiqué un syndrome des antiphospholipides.** En particulier pour les patients testés triplement positifs (anticoagulant du lupus, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux d'événements thrombotiques récurrents supérieurs à ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K. »
 - ➔ « Les patients atteints de cancer actif peuvent être à risque élevé à la fois de thrombose veineuse et d'hémorragies. **Lorsque l'apixaban est envisagé comme traitement de la TVP ou de l'EP chez les patients cancéreux, une évaluation rigoureuse des bénéfices par rapport aux risques doit être réalisée** (voir aussi rubrique 4.3 du RCP). »
- Rubrique 4.8 « Effets indésirables » :
 - ➔ **Ajout/passage en « fréquent »** de l'anémie, la thrombocytopénie, les nausées, l'hémorragie buccale, l'élévation des GGT et des ALAT, l'hémorragie vaginale anormale et urogénitale ;
 - ➔ **Ajout/passage en « peu fréquent »** de l'hypersensibilité/œdème allergique, l'hypotension, l'élévation des ASAT et des Phosphatases alcalines, l'alopécie, l'hémorragie musculaire, l'hémorragie au site d'administration et l'hémorragie post-procédurale.

De plus, le RCP a été mis à jour pour inclure des données relatives à la disponibilité d'un antidote pour l'apixaban, suite à l'approbation européenne de la spécialité à base d'andexanet alfa (ONDEXXYA). A noter qu'aucune demande d'inscription n'a été déposée auprès de la HAS pour ce médicament.

8.4 Résumé & discussion

La demande de réévaluation de la place d'ELIQUIS (apixaban) dans la stratégie thérapeutique de traitement des TVP et EP et la prévention de leur récurrence **chez les patients atteints d'un cancer actif** s'appuie sur deux études de phase III, CARAVAGGIO et ADAM VTE. Seules les publications ont été fournies par le laboratoire (études institutionnelles), ne permettant pas d'en analyser précisément la méthodologie. A noter également que ces études ne sont pas mentionnées dans le RCP.

➔ Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude CARAVAGGIO est une étude de phase III de non-infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, versus daltéparine (administration par voie sous-cutanée).

Au total, 1 170 patients ont été randomisés et 1 155 patients ont constitué la population d'analyse principale (mITT) : 576 dans le groupe apixaban et 579 dans le groupe daltéparine.

La durée moyenne de traitement a été de 4,8 mois dans le groupe apixaban et de 4,5 mois dans le groupe daltéparine, avec respectivement 63,5% et 55,6% des patients ayant été au terme des 6 mois de traitement prévus.

La non-infériorité de l'apixaban par rapport à la daltéparine a été démontrée sur le critère de jugement principal (critère composite), avec un taux de récurrence d'ETE de 5,2% dans le groupe apixaban et de 8,0% dans le groupe daltéparine (population Per-Protocole : HR=0,62 ; IC_{95%} : [0,34 ; 1,14]).

La non-infériorité ayant été démontrée, la supériorité a été testée mais n'a pas été démontrée.

Le critère de jugement secondaire « taux de récurrences d'événements thromboemboliques veineux (ETE) ou de survenue d'un saignement majeur », pouvant refléter le bénéfice clinique net, a été évalué à titre exploratoire. Ainsi, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère.

L'efficacité a été évaluée à titre exploratoire dans l'étude ADAM VTE. Une incidence plus faible de récurrences d'ETE (TVP, EP fatale ou non, thrombose artérielle) a été observée dans le groupe apixaban par rapport au groupe daltéparine : 1 événement (0,7%) versus 9 événements (6,3%)

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude CARRAVAGGIO, et celle-ci a été évaluée à titre exploratoire dans l'étude ADAM VTE, conduite en ouvert. Compte tenu de ces éléments, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

→ Tolérance

Dans l'étude CARAVAGGIO, après une durée médiane de traitement d'environ 6 mois, une incidence similaire de saignements majeurs (critère de jugement principal de tolérance) a été observée dans les deux groupes (3,8% dans le groupe apixaban versus 4,0% dans le groupe daltéparine), notamment de saignements majeurs gastro-intestinaux.

Les saignements non majeurs cliniquement pertinents sont néanmoins survenus plus fréquemment dans le groupe apixaban que dans le groupe daltéparine (9,0% versus 5,9%). Les hémorragies du système génito-urinaire et des voies aériennes supérieures ont été les principales raisons de cette incidence plus élevée dans le groupe apixaban. Aucun saignement fatal n'est survenu dans le groupe apixaban, 2 dans le groupe daltéparine.

L'étude ADAM VTE est une étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupe parallèle, comparant la tolérance hémorragique d'apixaban versus daltéparine.

Trois cents patients ont été randomisés et la population d'analyse (population mITT) comprenait 287 patients (145 dans le groupe apixaban et 142 dans le groupe daltéparine).

La moyenne d'âge était de 64 ans dans les deux groupes. Plus de 70% des patients recevaient un traitement anticancéreux à l'inclusion. L'événement qualifiant était une EP pour plus de 50% des patients inclus.

Après une durée médiane de traitement d'environ 5,7 mois, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les groupes quant aux saignements majeurs qui était le critère de jugement principal de l'étude : 0% (n=0) dans le groupe apixaban versus 1,4 % (n=2) dans le groupe daltéparine (population mITT). En l'absence d'événement dans le groupe apixaban, le HR et son intervalle de confiance n'ont pu être estimés. Ainsi, la supériorité de l'apixaban n'a pas pu être formellement démontrée.

L'incidence des saignements non majeurs cliniquement significatifs a été de 6,2% (n=9) dans le groupe apixaban versus 4,2% (n=7) dans le groupe placebo.

Aucun décès n'a été attribué à une récurrence d'ETE ou à un saignement majeur.

→ Discussion

Deux études de phase III comparatives randomisées ont été conduites versus daltéparine, un comparateur cliniquement pertinent s'agissant de l'une des deux HBPM ayant l'AMM en France dans le traitement prolongé des TVP et EP et la prévention des récurrences chez les patients atteints d'un cancer actif. Au total, la non-infériorité de l'efficacité de l'apixaban versus daltéparine a été démontrée sur le taux de récurrences d'ETE dans une étude, et il n'a pas été observé de surrisque d'hémorragies majeures dans les deux études.

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- Pour les deux études CARAVAGGIO et ADAM VTE :
 - Ces études ont été réalisées en ouvert, ce qui n'exclut pas le risque de suivi différentiel et de biais d'information, bien qu'un comité indépendant validait les récurrences des ETEV et des saignements rapportés par les investigateurs ;
 - l'absence de contrôle du risque alpha pour l'évaluation des critères secondaires de tolérance dont les résultats doivent être considérés comme exploratoires ;
 - l'absence de données au-delà de 6 mois, délai au-delà duquel le traitement doit être rediscuté au cas par cas conformément aux recommandations actuelles de bonne pratique.
- Pour l'étude CARAVAGGIO :
 - la transposabilité des résultats non assurée, notamment quant au risque hémorragique, chez les patients exclus de l'étude (patients à risque de saignement, patients avec tumeur ou métastases cérébrales, patients ayant une leucémie aigüe) ;
 - le risque de saignements non majeurs cliniquement pertinents qui pourraient être augmenté sous apixaban par rapport à la daltéparine (données exploratoires) ;
 - une interaction statistiquement significative entre l'effet du traitement et l'âge des patients a été mise en évidence ($p=0,0065$), suggérant une augmentation du risque de thrombose chez les patients de plus de 75 ans avec l'apixaban en comparaison à la daltéparine.
- Pour l'étude ADAM VTE :
 - une puissance insuffisante (300 patients randomisés) pour pouvoir conclure à la supériorité de l'apixaban sur le critère de jugement principal de tolérance en raison du faible taux de saignements majeurs dans les groupes (0 sous apixaban) ;

8.5 Programme d'études

8.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande de réévaluation (traitement TVP/EP et prévention des récurrences chez les patients atteints d'un cancer actif)

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données*
API-CAT	Essai de non-infériorité de phase III, multicentrique, international, prospectif, randomisé, en groupes parallèles, en double aveugle avec évaluation en aveugle des résultats. Traitement à long terme de la MVTE associée au cancer : dose réduite versus dose complète d'apixaban.	2 ^{ème} trimestre 2023

* date prévue pour laquelle le dernier patient devrait être examiné pour collecter les données du critère de jugement principal

8.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données*
Traitement TVP/EP et prévention des récurrences (absence de cancer actif)		
DEBRIEF VTE	Etude de phase III multicentrique randomisée en aveugle étudiant l'impact d'un débriefing précoce et d'une éducation thérapeutique renforcée sur l'adhésion au traitement anticoagulant oral direct après une MVTE.	4 ^{ème} trimestre 2021
COBRRRA	Etude de phase IV, en ouvert, dont l'objectif principal est de comparer l'incidence des événements hémorragiques cliniquement pertinents entre des patients traités par apixaban et ceux traités par rivaroxaban. Durée de l'étude : 3 mois	

Fibrillation atriale

AXADIA	Etude de phase III, contrôlée, randomisée en ouvert évaluant la tolérance de l'inhibiteur du facteur Xa apixaban versus l'antagoniste de la vitamine K (AVK) phenprocoumone chez les patients hémodialysés avec une fibrillation atriale et une maladie rénale en phase terminale.	3 ^{ème} trimestre 2023
ARTESIA	Etude de phase IV étudiant apixaban en comparaison avec l'aspirine, sur la réduction du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire sous-clinique détectée par dispositif implantable.	3 ^{ème} trimestre 2023

* date prévue pour laquelle le dernier patient devrait être examiné pour collecter les données du critère de jugement principal

9. Place dans la stratégie thérapeutique

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) s'exprime sous deux formes cliniques principales : la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). Il s'agit d'une maladie fréquente dont l'incidence globale tend à diminuer en France (1,57/1000 habitants/an en 2013). En France, malgré les progrès diagnostiques et la généralisation de la thromboprophylaxie, la MVTE reste une cause majeure de morbidité et de décès par embolie pulmonaire³. En 2014, 128 237 personnes ont été hospitalisées au moins une fois avec une MVTE en diagnostic principal ou associé, dont 60 440 pour EP. Les taux bruts de patients hospitalisés pour MVTE et pour EP augmentent de manière exponentielle avec l'âge ; passant, pour la MVTE, de 12,3/100 000 chez les moins de 25 ans à plus de 1 200/100 000 chez les plus de 85 ans. En 2013, 15 501 décès ont été enregistrés avec une MVTE en causes multiples dont 8 697 femmes et 6 804 hommes. La part de la mortalité prématurée, c'est-à-dire survenant avant 65 ans, atteint globalement 16 % des décès liés à une MVTE, avec un déséquilibre homme-femme important (22 % et 11 % respectivement).

La prise en charge thérapeutique d'un ETEV symptomatique a pour objectif de prévenir le décès du patient (notamment en cas d'EP), la migration embolique, l'extension du thrombus, les récurrences précoces et tardives de TVP et EP, l'apparition d'un syndrome post-thrombotique et d'une hypertension artérielle pulmonaire chronique.

Cas particulier des patients avec cancer actif

Un cancer est considéré comme actif quand au moins une des trois conditions suivantes est remplie³ :

- le patient a reçu un traitement potentiellement non curatif de son cancer (cas notamment des chimiothérapies dites palliatives) ;
- l'évolution montre que le traitement du cancer n'a pas été curatif (cas notamment des récurrences après chirurgie) ;
- le traitement du cancer est en cours.

La présence d'un cancer évolutif ou sous traitement est considérée comme un facteur de risque persistant majeur de récurrence d'événement thromboembolique ; les patients sont 4 à 7 fois plus à risque de développer une MVTE. La thrombose est la 2^{ème} cause de décès chez les patients atteints de cancer, après la progression⁵.

Pour le traitement à court terme (jusqu'à 10 jours), tous les médicaments antithrombotiques injectables ayant l'AMM peuvent être utilisés. Seules la daltéparine et la tinzaparine ont l'AMM et sont prises en charge dans le traitement prolongé de la MVTE symptomatique et la prévention de ses récurrences chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie. Les AVK sont également autorisés pour le traitement prolongé des patients atteints de cancer actif, en relais de l'héparine.

Durant les 6 premiers mois, il est recommandé de traiter la TVP ou l'EP par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) sans relais par AVK^{3,5,6}. En cas d'intolérance aux HBPM, quand le risque

hémorragique est faible (sauf cancer digestif ou urologique), il est suggéré un anticoagulant oral direct (AOD) plutôt qu'un AVK.

La société française de Médecine vasculaire (SFMV) recommande⁷, d'après le texte de la Société européenne de chirurgie vasculaire (ESVS)⁸, une HBPM pour l'anticoagulation de phase initiale et principale. Un passage par un AOD est recommandé après 3-6 mois de traitement pour un traitement prolongé (grade I, niveau de preuve C). De plus, un AOD est à envisager pour les traitement initiaux, principaux et prolongés en cas de cancer non localisé dans les systèmes gastro-intestinaux ou génito-urinaires (grade IIa, niveau A).

Les recommandations de bonnes pratiques françaises pour la prise en charge de la MVTE au cours du cancer, mises à jour en 2021⁹ précisent les points suivants pour les 6 1ers mois de traitement :

- il est recommandé une héparine de bas poids moléculaire sans relais par AVK (Grade 1+) ;
- il est recommandé un traitement par apixaban (Grade 1+) ;
 - en alternative, sauf cancer digestif ou urogénital, il est suggéré d'utiliser un traitement par edoxaban (Grade 2+) ; cette spécialité (LIXIANA) n'est pas disponible en France ;
 - en alternative, sauf cancer digestif ou urogénital, il est suggéré d'utiliser un traitement par rivaroxaban (Grade 2+).
- en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG 15 à 30 ml/mn), il est suggéré d'avoir recours à une HBPM, en raison d'une moindre efficacité des AVK (Grade 2+).

La poursuite du traitement au-delà de 6 mois est décidé au cas par cas^{3,5,6}, notamment selon la localisation du cancer, le traitement associé (présence ou non d'une chimiothérapie), la survenue ou non d'une récurrence durant les 6 premiers mois et la tolérance au traitement. Selon les recommandations, l'HBPM est préférée si elle a été bien tolérée les 6 premiers mois, notamment si le traitement anticancéreux est la chimiothérapie. Les AOD et les AVK ont également leur place.

Une réévaluation de la balance bénéfice-risque de la poursuite du traitement anticoagulant sera réalisée à intervalle régulier pour tout traitement de plus de 6 mois.

Lors de sa réévaluation des AOD en 2018^{10,11}, la Commission précisait ne pas être favorable à leur utilisation chez les patients avec cancer actif faute de données cliniques suffisantes. En 2020, dans son avis de réévaluation de XARELTO (rivaroxaban)¹² à la demande du laboratoire, la Commission a considéré que XARELTO (rivaroxaban) n'avait toujours pas de place chez les patients avec un cancer actif, y compris chez les patients à faible risque hémorragique, faute de données cliniques suffisantes.

A noter que PRADAXA (dabigatran) n'est pas remboursé dans le traitement de la TVP/EP (inscription non demandée par le laboratoire) et que son RCP précise que « l'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies chez les patients présentant une TVP/EP atteints de cancer évolutif. Les données sur l'efficacité et la sécurité chez les patients pédiatriques atteints de cancer évolutif sont limitées. ». Une réévaluation d'ELIQUIS (apixaban) par la Commission dans cette situation clinique, à la demande du laboratoire à l'appui de nouvelles données cliniques, est en cours.

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

Compte tenu des nouvelles données disponibles dans le traitement des TVP/EP et la prévention de leurs récurrences chez les patients atteints de cancer, reposant sur 2 études randomisées de phase III comparatives versus daltéparine (CARAVAGGIO et ADAM VTE), et notamment :

- de la démonstration robuste d'une efficacité de l'apixaban à 6 mois non-inférieure à celle de la daltéparine, traitement de référence, quant à la prévention des récurrences d'ETE, V,

- d'un profil de tolérance satisfaisant quant au risque de saignements majeurs, en l'absence de surrisque observé avec l'apixaban en comparaison à la daltéparine dans les 2 études, mais d'un risque possiblement accru de saignements non-majeurs cliniquement pertinents avec l'apixaban,

La Commission considère qu'ELIQUIS (apixaban) est une option thérapeutique de 1^{ère} intention dans le traitement des TVP/EP et la prévention de leurs récurrences chez les patients ayant un cancer actif.

Lorsque l'apixaban est envisagé comme traitement de la TVP ou de l'EP chez les patients atteints d'un cancer actif, une évaluation rigoureuse des bénéfices par rapport aux risques doit être réalisée.

La Commission souligne notamment que l'augmentation du risque de récurrences d'ETEVE avec l'apixaban en comparaison à la daltéparine suggérée chez les sujets de plus de 75 ans dans l'étude CARAVAGGIO doit inciter à la prudence dans cette sous-population. Le risque possiblement accru de saignements non-majeurs cliniquement pertinents avec l'apixaban doit également être pris en compte.

La Commission rappelle que l'apixaban n'a pas été évalué dans le traitement prolongé de la MVTE associée à un cancer actif au-delà de 6 mois.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

10. Population cible

La population cible d'ELIQUIS (apixaban) est définie par les patients adultes présentant une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire hémodynamiquement stable.

Dans son avis d'inscription de 2015¹, la Commission avait estimé la population cible d'ELIQUIS (apixaban) à environ 120 000 patients dans cette indication. Cette estimation avait néanmoins exclu les patients atteints de cancer pour lesquels la Commission ne recommandait pas l'utilisation de l'apixaban (estimés à environ 10% des patients avec TVP/EP).

Ainsi, sur la base des données prises en compte pour la précédente estimation²², **on peut estimer la population cible d'ELIQUIS (apixaban) dans son indication « traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte » (comprenant les patients avec un cancer actif) à environ 137 000 patients.**

11. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

²² Appliquées aux données démographiques françaises de l'INSEE disponibles en 2022.

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 26 juillet 2021. Date d'examen : 1er juin 2022. Date d'adoption : 15 juin 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	ELIQUIS 2,5 mg, comprimé pelliculé <ul style="list-style-type: none">– Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 419 456 7 0)– Boîte de 60 comprimés en blisters unitaires (CIP : 34009 419 457 3 1)– ELIQUIS 5 mg, comprimé pelliculé <ul style="list-style-type: none">– Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 267 841 0 2)– Boîte de 100 comprimés en blisters unitaires (CIP : 34009 583 807 3 0)
Demandeur	Bristol Myers Squibb
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<ul style="list-style-type: none">– 18/05/2011 (procédure centralisée) : thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique (comprimés à 2,5 mg)– 19/11/2012 (extension d'indication [EI]) : prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) en cas de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) (comprimés à 2,5 mg et 5 mg)– 28/07/2014 (EI) : traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de leurs récurrences (comprimés à 2,5 et 5 mg)– 15/04/2021 : modification de RCP relative à l'utilisation d'ELIQUIS (apixaban) dans le traitement de la TVP ou de l'EP chez les patients cancéreux (section « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») PGR version 20.1
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	B01AF02 : apixaban

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire