

Pharmacologie médicale

Bordeaux PharmacoEpi  
CIC Bordeaux CIC1401

# Bénéfice-risque des anticoagulants oraux directs comparés aux antivitamines K dans la fibrillation auriculaire non valvulaire :

Cohorte ENGEL\* de plus de 100 000 patients issus du SNIIRAM

P. Blin, C. Dureau-Pournin, A. Abouelfath, R. Lassalle, J. Bénichou,  
Y. Cottin, P. Mismetti, C. Droz-Perroteau, N. Moore

*\* Etude réalisée par la Plateforme Bordeaux PharmacoEpi à la demande des Autorités de Santé, avec un financement inconditionnel du laboratoire Boehringer Ingelheim, et supervisée par un comité scientifique constitué d'experts indépendants*

BORDEAUX PHARMACOÉPI  
Plateforme de recherche en pharmaco-épidémiologie  
Service de Pharmacologie médicale, INSERM CIC1401

9<sup>ème</sup> édition du Colloque Données de Santé en vie réelle, Paris, 13/06/2017

université  
de BORDEAUX



Instituts  
thématiques

Inserm

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



# Contexte

---

- Anticoagulants oraux directs (AOD) : dabigatran, rivaroxaban, apixaban
- Essais cliniques : meilleur bénéfice-risque des AOD que AVK dans la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV)
- Bénéfice-risque en conditions réelles d'utilisation en France ?

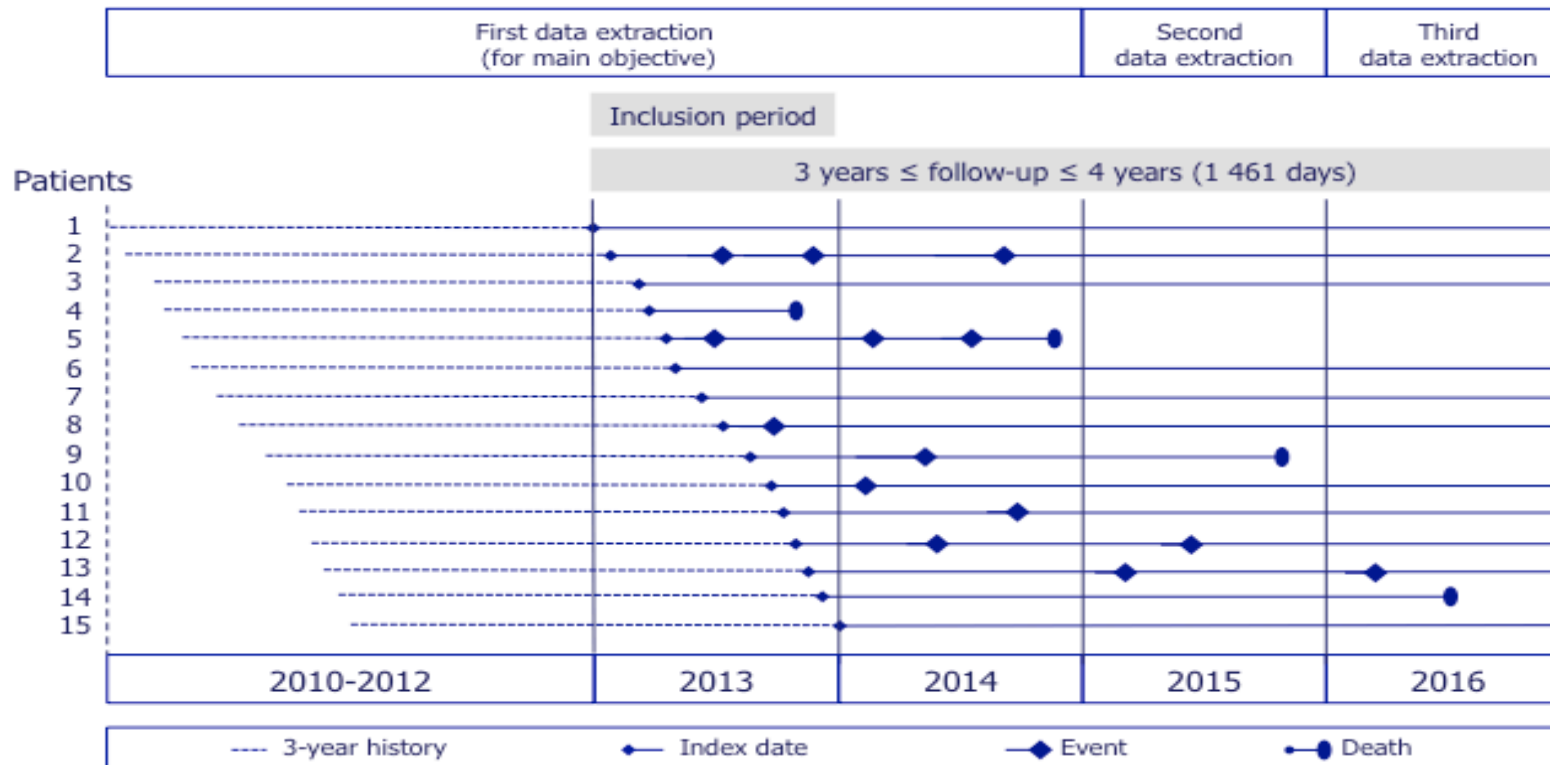
# Objectifs

---

- **Comparer le risque en vie réelle à 1 an des**
  - Événements hémorragiques
  - Événements artériels thrombotiques (EAT)
  - Syndromes coronaires aigus (SCA)
  - Décès
  - Au moins un de ces événements
- **Chez les patients initiant un traitement par anticoagulant pour une FANV**
  - Dabigatran versus AVK
  - Rivaroxaban versus AVK
  - *Apixaban non disponible dans cette indication au moment de l'étude*

# Méthode (1)

- **Cohorte de patients identifiés dans le SNIIRAM**
  - initiant un traitement par Dabigatran, Rivaroxaban, ou AVK
  - en 2013 avec 3 ans d'historique et suivi jusqu'à fin 2016



# Méthode (2)

---

- **Populations d'étude**
  - **Population FANV spécifique** : diagnostic de FA\* sans ATCD de pathologie valvulaire (ALD/hospitalisation), et sans autre indication probable (événements veineux thromboemboliques ou post-chirurgie orthopédique)
  - **Population FANV sensible** : population spécifique plus FANV probable basée sur un « disease score de FA », et sans autre indication probable
- **Evénements**
  - **Evénements cliniques** : hospitalisation avec diagnostic principal : hémorragie\*, ETA\*, SCA\*
  - **Décès** (toute cause)
  - **Critère composite** : hémorragie, ETA, SCA, décès

\* Code CIM-10

# Méthode (3)

---

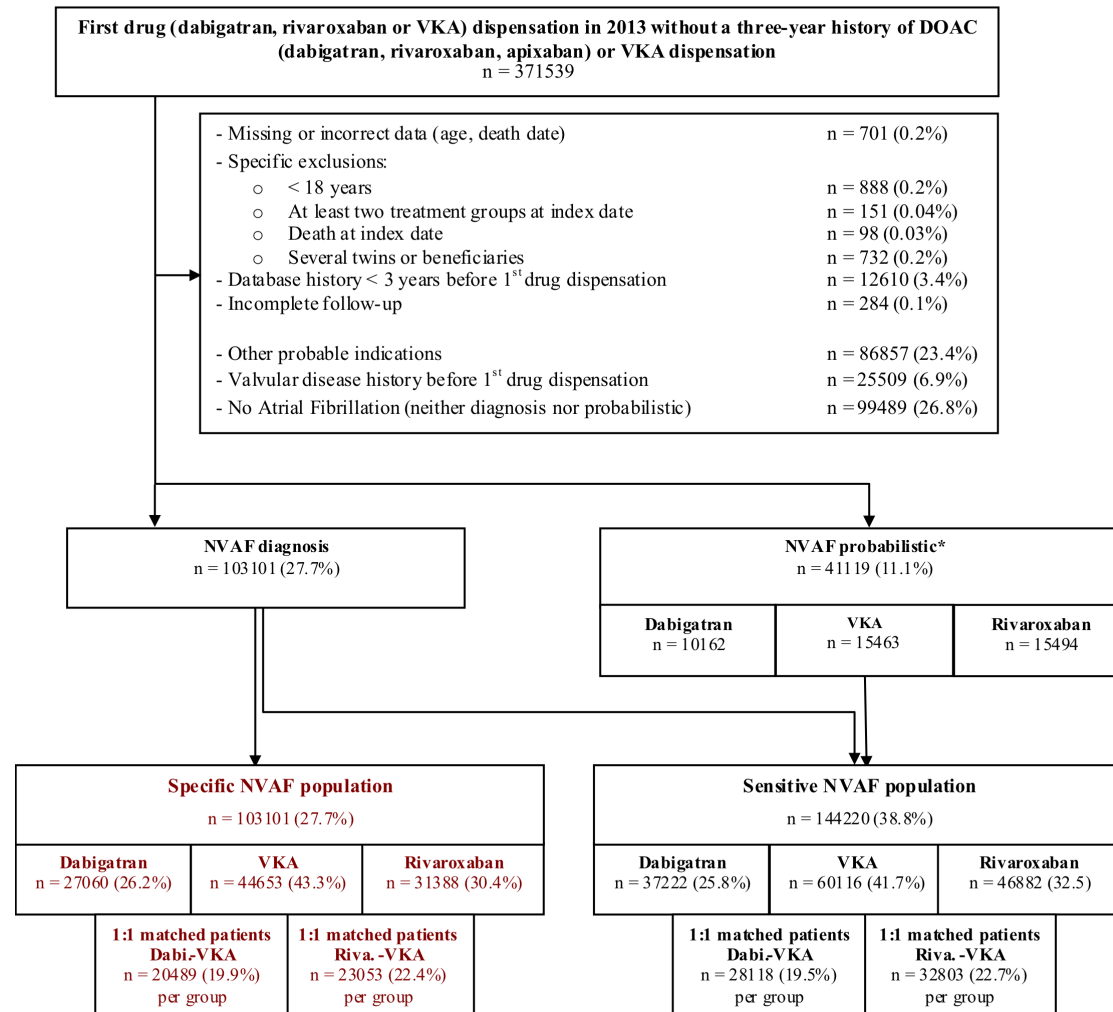
- **Disease score de FA**
  - Modèle de régression logistique, *Diagnostic FANV (oui/non)* : caractéristiques démographiques, spécialité du médecin prescripteur de l'anticoagulant, actes médicaux, biologie, médicaments
- **Score de Propension haute dimension (hdPS)**
  - Probabilité d'être traité par D versus AVK, R versus AVK
  - Modèle régression logistique
    - **Variables fixes** : sexe, âge, facteurs de risque artériel thrombotique et hémorragique, hospitalisation autre que pour cardioversion ou ablation du cathéter, BPCO, diabète, maladie coronaire
    - **500 covariables** sélectionnées parmi plus de 2000 (inclusion et historique 3 ans) dans 4 dimensions (ALD, diagnostics d'hospitalisation, médicaments, consultations médicales/paramédicales/biologie)

# Analyse statistique

---

- **Populations appariées 1:1** sur sexe, âge, date d'initiation et hdPS
  - Dabigatran : AVK
  - Rivaroxaban : AVK
- Pendant l'exposition au traitement anticoagulant
- Estimateur de Kaplan-Meier pour incidence cumulée à 1 an des événements
- Modèle à risques proportionnels de Cox (décès, critère composite) ou modèle de Fine and Gray (événements cliniques) pour la comparaison des événements à 1 an

# Populations d'étude



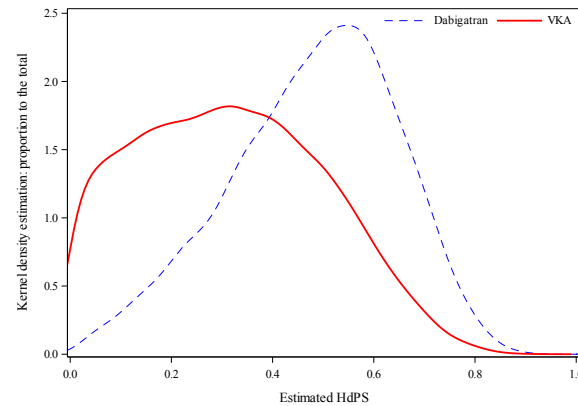
\* Using a logistic regression model discriminating patients with NVAF versus none indication, with c-statistic value of 0.83. Choosing a specificity of 70%, a sensitivity of 80%, and a predicted probability level  $\geq 0.37560$ , 41119 patients identified assuming to have NVAF among patients without NVAF nor other probable indications.



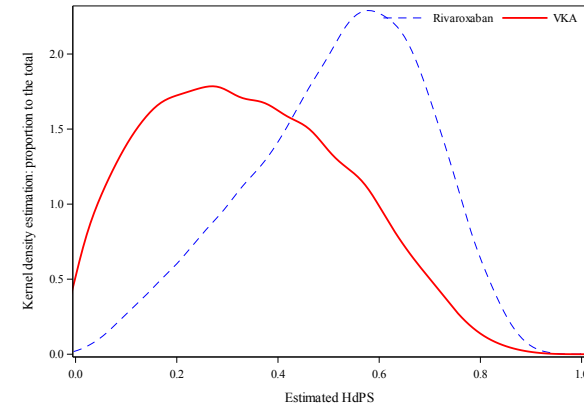
# Distribution des hdPS (population spécifique)

All patients

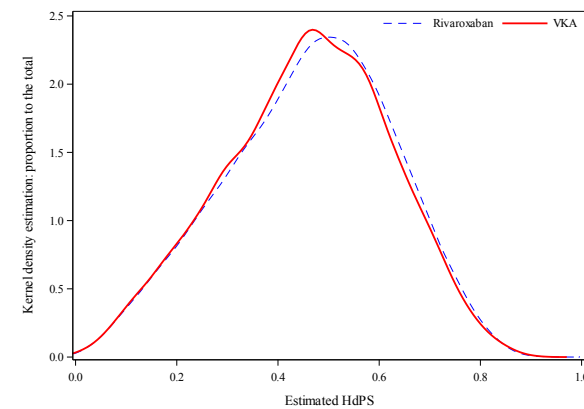
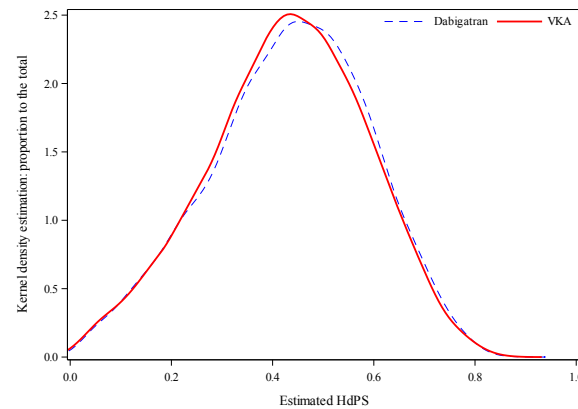
Dabigatran versus VKA



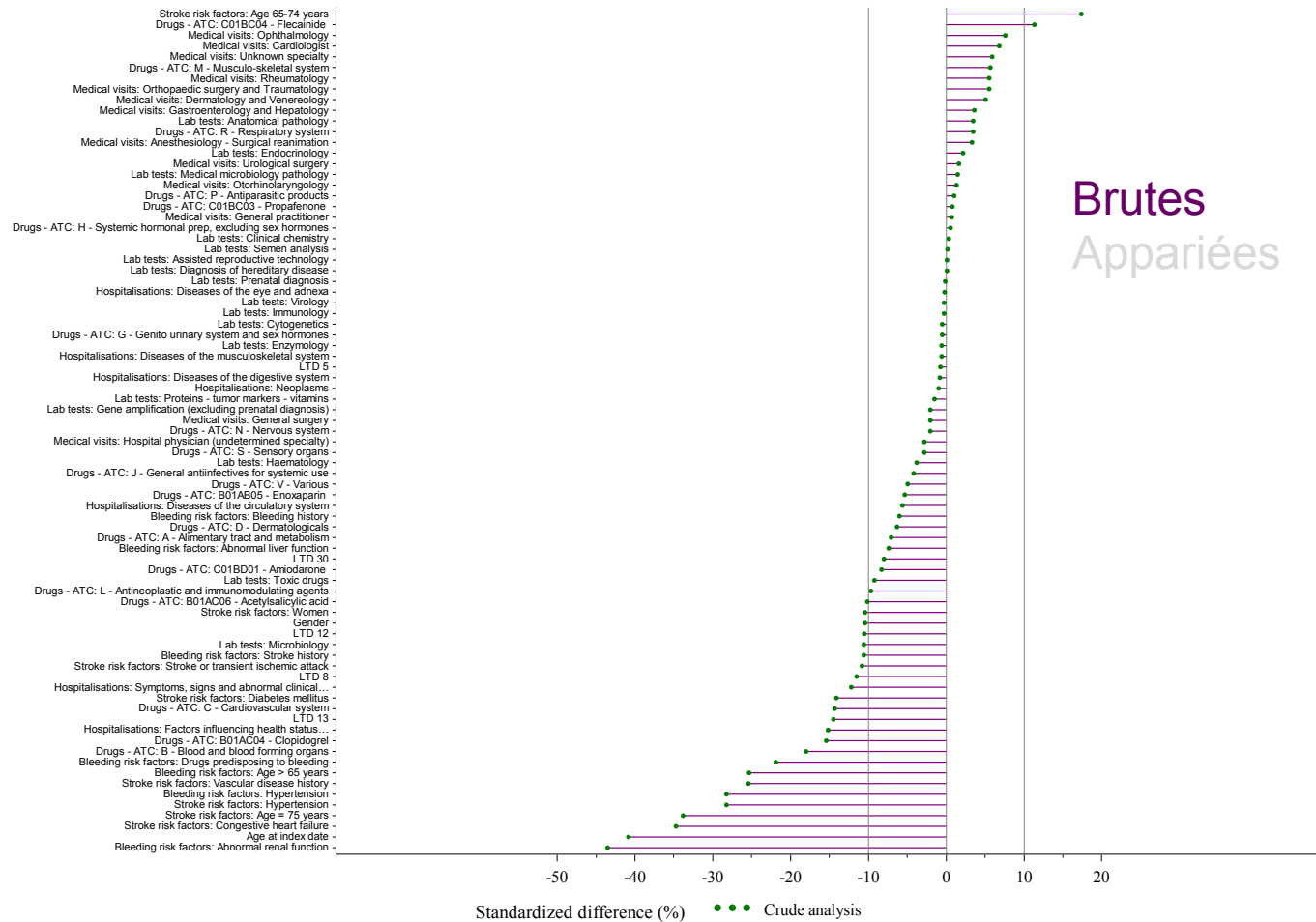
Rivaroxaban versus VKA



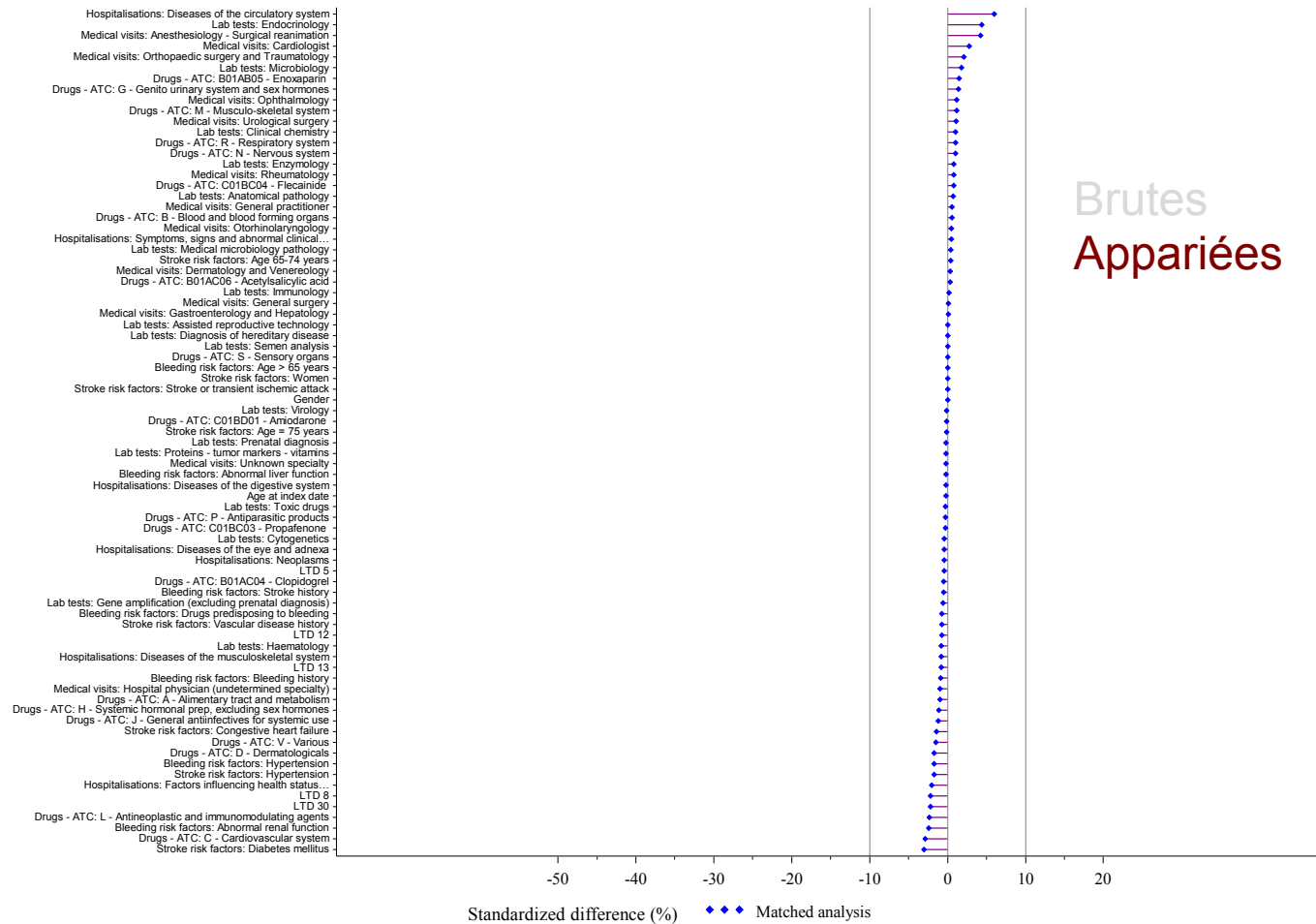
Matched patients



# Différences standardisées



# Différences standardisées



# Caractéristiques des patients

## Dabigatran versus AVK (population spécifique)

	All patients		Matched patients		Standardized difference (%) Dabigatran vs. VKA		
	Dabigatran n = 27 060	VKA n = 44 653	Dabigatran n = 20 489	VKA n = 20 489	Crude	Adjusted	Matched
<b>Gender, n (%)</b>							
Male	15253 (56.4)	22868 (51.2)	11164 (54.5)	11164 (54.5)			
Female	11807 (43.6)	21785 (48.8)	9325 (45.5)	9325 (45.5)			
<b>Age at index date (in years)</b>							
Size (missing data)	27060 (0)	44653 (0)	20489 (0)	20489 (0)			
Mean ( $\pm$ SD)	73.2 (11.8)	77.9 (11.1)	75.3 (10.7)	75.4 (10.7)			
Median	75.0	80.0	77.0	77.0			
[p25% - p75%]	[66.0;82.0]	[71.0;86.0]	[68.0;83.0]	[68.0;83.0]			
[Min - Max]	[18.0;105.0]	[18.0;107.0]	[25.0;102.0]	[24.0;103.0]			
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (in categories), n (%)</b>							
0	2381 (8.8)	1518 (3.4)	1192 (5.8)	1183 (5.8)			
1	3750 (13.9)	3171 (7.1)	2255 (11.0)	2196 (10.7)			
$\geq 2$	20929 (77.3)	39964 (89.5)	17042 (83.2)	17110 (83.5)			
<b>HAS-BLED score (in categories), n (%)</b>							
0	2703 (10.0)	1318 (3.0)	1251 (6.1)	1079 (5.3)			
1	7536 (27.8)	7776 (17.4)	5078 (24.8)	4968 (24.2)			
2	9649 (35.7)	15473 (34.7)	7714 (37.6)	7980 (38.9)			
3	5594 (20.7)	13399 (30.0)	4960 (24.2)	4999 (24.4)			
> 3	1578 (5.8)	6687 (15.0)	1486 (7.3)	1463 (7.1)			
<b>Person-years of the 1<sup>st</sup> drug exposure, n</b>	15903	27242	12067	12784			

# Caractéristiques des patients

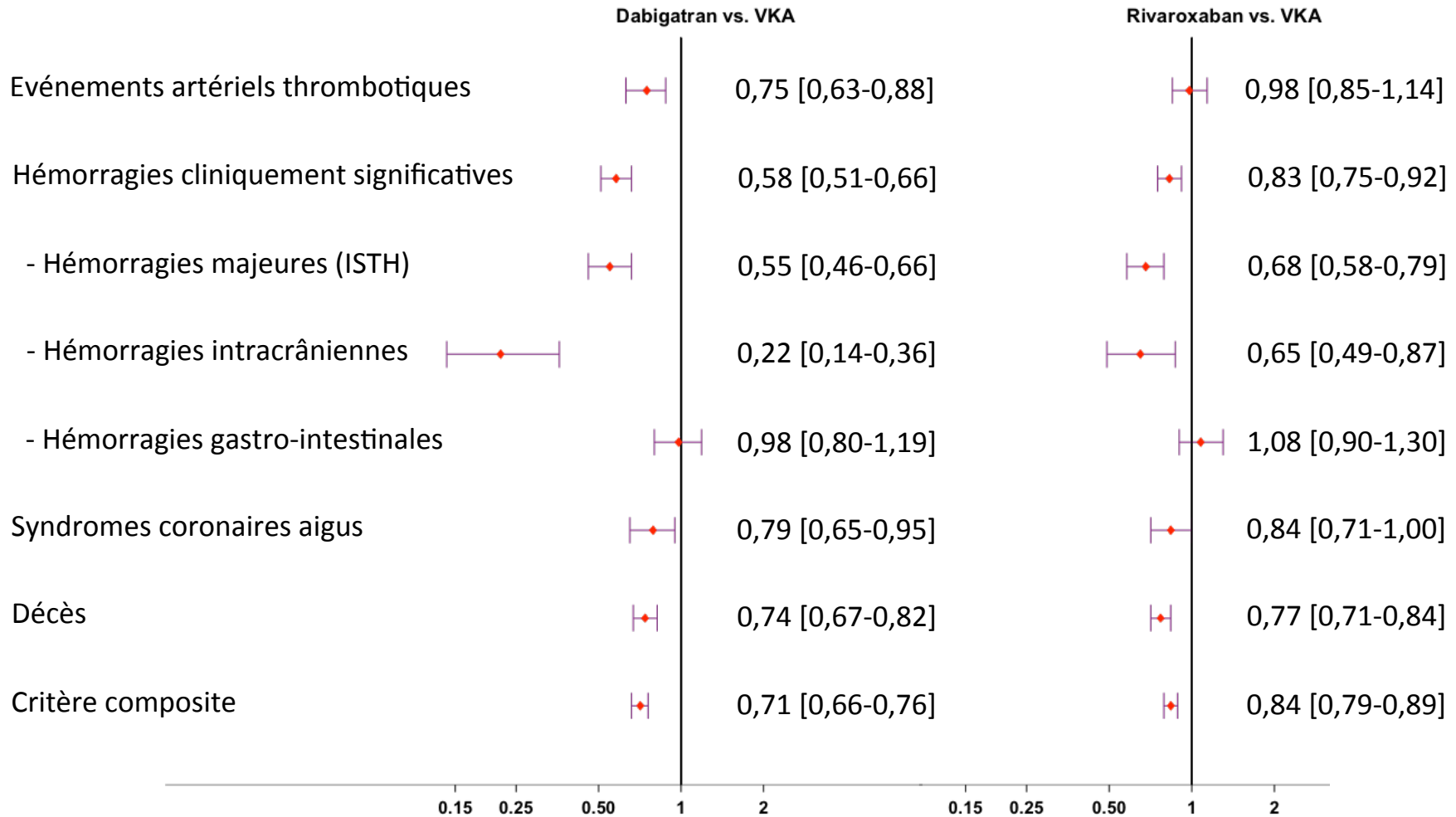
## Rivaroxaban versus AVK (population spécifique)

	All patients		Matched patients		Standardized difference (%) Rivaroxaban vs. VKA		
	Rivaroxaban n = 31 388	VKA n = 44 653	Rivaroxaban n = 23 053	VKA n = 23 053	Crude	Adjusted	Matched
<b>Gender, n (%)</b>							
Male	17653 (56.2)	22868 (51.2)	12557 (54.5)	12557 (54.5)	-10.1	0.2	0.0
Female	13735 (43.8)	21785 (48.8)	10496 (45.5)	10496 (45.5)			
<b>Age at index date (in years)</b>							
Size (missing data)	31388 (0)	44653 (0)	23053 (0)	23053 (0)	-40.5	-1.6	0.0
Mean (± SD)	73.2 (11.8)	77.9 (11.1)	75.6 (10.7)	75.6 (10.7)			
Median	75.0	80.0	77.0	77.0			
[p25% - p75%]	[66.0;82.0]	[71.0;86.0]	[68.0;84.0]	[68.0;84.0]			
[Min - Max]	[18.0;103.0]	[18.0;107.0]	[23.0;102.0]	[24.0;101.0]			
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (in categories), n (%)</b>							
0	2667 (8.5)	1518 (3.4)	1237 (5.4)	1268 (5.5)			
1	4520 (14.4)	3171 (7.1)	2522 (10.9)	2451 (10.6)			
≥ 2	24201 (77.1)	39964 (89.5)	19294 (83.7)	19334 (83.9)			
<b>HAS-BLED score (in categories), n (%)</b>							
0	2965 (9.4)	1318 (3.0)	1330 (5.8)	1093 (4.7)			
1	8828 (28.1)	7776 (17.4)	5579 (24.2)	5543 (24.0)			
2	11432 (36.4)	15473 (34.7)	8931 (38.7)	9047 (39.2)			
3	6319 (20.1)	13399 (30.0)	5457 (23.7)	5671 (24.6)			
> 3	1844 (5.9)	6687 (15.0)	1756 (7.6)	1699 (7.4)			
<b>Person-years of the 1<sup>st</sup> drug exposure, n</b>	19681	27242	14559	14333			

# Incidence cumulée à 1 an des événements (population spécifique)

	Dabigatran vs. VKA n=20 489 per group				Rivaroxaban vs. VKA n=23 053 per group			
	Events, n		Cumulative incidence (%)		Events, n		Cumulative incidence (%)	
	D	VKA	D	VKA	R	VKA	R	VKA
<b>Clinically relevant bleeding (CRB)</b>	367	668	<b>2.5</b>	<b>4.4</b>	635	767	<b>3.8</b>	<b>4.5</b>
<i>Major bleeding</i>	178	341	1.2	2.3	280	417	1.7	2.5
<i>Hemorrhagic stroke</i>	20	95	0.1	0.7	75	116	0.5	0.7
<i>Gastro-intestinal bleeding</i>	188	204	1.3	1.3	236	219	1.4	1.3
<b>Arterial thrombotic events (ATE)</b>	226	321	<b>1.6</b>	<b>2.2</b>	343	351	<b>2.0</b>	<b>2.1</b>
<b>Acute coronary syndrome (ACS)</b>	176	238	<b>1.2</b>	<b>1.5</b>	230	277	<b>1.3</b>	<b>1.6</b>
<b>Death (all-cause)</b>	686	983	<b>4.9</b>	<b>6.9</b>	908	1186	<b>5.6</b>	<b>7.3</b>
<b>Composite criterion (CRB, ATE, ACS, death)</b>	1340	1970	<b>9.3</b>	<b>13.1</b>	1967	2328	<b>11.6</b>	<b>13.8</b>

# Bénéfice-risque AOD versus AVK (population spécifique)



Hazard ratios with 95% CI, dabigatran vs. VKA and rivaroxaban vs. VKA in matched populations

# Discussion / Conclusion

---

- Caractéristiques patients : nombreuses différences entre AOD et AVK, mais populations similaires après appariement
- Caractéristiques et résultats superposables dans population sensible
- Décès : événement le plus fréquent
- Meilleur bénéfice-risque des AOD comparés aux AVK dans la FANV, avec notamment
  - moins d'hémorragies intracrâniennes et de décès
  - sans augmentation des hémorragies gastro-intestinales



# Equipe projet

---

- **Comité scientifique**

Pr J. Bénichou, Biostatisticien

Pr Y. Cottin, Cardiologue

Pr P. Mismetti, Pharmacologue

- **Centre coordinateur : Plateforme Bordeaux PharmacoEpi**

Pr N. Moore, Directeur BPE-CIC1401

Dr P. Blin, Directeur médico-scientifique

C. Droz-Perroteau, Directrice des opérations

C. Dureau-Pournin, Chef de projet

R. Lassalle, Responsable statistiques & data management

A. Abouelfath, Statisticien



# Merci pour votre attention



[patrick.blin@u-bordeaux.fr](mailto:patrick.blin@u-bordeaux.fr), <http://www.pharmacoepi.eu>

**Bordeaux PharmacoEpi**

**Plateforme de recherche en Pharmaco-épidémiologie**

Service de Pharmacologie médicale, CIC Bordeaux CIC1401

INSERM - Université de BORDEAUX - CHU de Bordeaux - Adera

Bâtiment Le Tondu - case 41 - 146 rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux Cedex

Acc. +33 (0)5 57 57 46 75 ▪ Fax +33 (0)5 57 57 47 40

