



Bénéfice-risque des doses standard et réduite du dabigatran versus rivaroxaban dans la fibrillation auriculaire non valvulaire : cohorte de plus de 55 000 patients issus du SNDS

P. Blin¹, Y. Cottin², C. Dureau-Pournin¹, A. Abouelfath¹, R. Lassalle¹, J. Bénichou^{3,4}, G. de Pourville⁵, P. Mismetti⁶, C. Droz-Perroteau¹

¹Bordeaux Pharmacoeconomics, INSERM CIC1401, Université de Bordeaux, Bordeaux, France – ²CHU, Dijon, France – ³CHU, Rouen, France – ⁴INSERM U1219, Bordeaux, France – ⁵ESSEC, Cergy-Pontoise, France – ⁶CHU, Saint-Etienne, France



Journées EMOIS 2019, 14-15 mars, Nancy, France



Déclaration d'intérêts

- Etude réalisée avec un financement inconditionnel du laboratoire Boehringer Ingelheim France (étude similaire avec le laboratoire Bayer Pharma AG)
- A la demande des Autorités de Santé
- EMA EUPAS n°13017
 - Supervisée par un comité scientifique indépendant
 - Elaborée, conduite et analysée par la plateforme Bordeaux PharmacoEpi



Introduction

- Meilleur bénéfice-risque du dabigatran et du rivaroxaban comparés aux AVK pour la prévention de l'AVC dans la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV), mais aucun essai clinique randomisé comparant le dabigatran au rivaroxaban
- **Doses standards** : dabigatran 150 mg / rivaroxaban 20 mg
- **Doses réduites** (Europe)
 - **Dabigatran 110 mg** : recommandé chez les patients âgés (≥ 80 ans) ou entre 75-80 ans avec risque thromboembolique faible et hémorragique élevé, présentant une insuffisance rénale modérée ou un risque hémorragique élevé
 - **Rivaroxaban 15 mg**: recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et avec prudence en cas d'insuffisance rénale sévère

Objectifs

- **Comparer le risque en vie réelle à 2 ans des**
 - Evénements hémorragiques
 - Accidents vasculaires cérébraux et embolies systémiques (AVC-ES)
 - Syndromes coronaires aigus (SCA)
 - Décès
 - Au moins un de ces événements (critère composite)
- **Chez les patients initiant un traitement par dabigatran versus rivaroxaban pour une FANV**
 - Doses standards (dabi 150 mg vs riva 20 mg)
 - Doses réduites (dabi 110 mg vs riva 15 mg)
- **Durant l'exposition au traitement**

Méthode

- **Cohorte de patients identifiés dans le SNDS**
 - Initiant un traitement par dabigatran ou rivaroxaban en 2013 (sans antécédent de traitement anticoagulant dans les 3 ans)
 - Pour une FANV*
 - Suivis pendant 2 ans
- **Evénements**
 - **Evénements cliniques**: hospitalisation avec diagnostic principal (CIM-10): hémorragie, AVC-ES, SCA
 - **Décès** (toute cause)
 - **Critère composite** : hémorragie, AVC-ES, SCA, décès

* *FANV*: patients avec un diagnostic de FA sans antécédent de pathologie valvulaire (ALD/hospitalisation/procédure) et sans autre indication probable dans les 3 ans

Analyse statistique (1)

- **Scores de propension haute dimension (hdPS*)**
 - **Dabigatran versus rivaroxaban (doses standards ou réduites)**
 - Variables incluant : facteurs de risque thromboembolique et hémorragique (à partir des scores CHA₂DS₂-VASc & HAS-BLED), BPCO, cardioversion ou ablation du cathéter, spécialité du 1^{er} prescripteur, coûts de soins hospitaliers et de ville dans l'année et le mois précédant la date index, et 500 variables réparties en 4 dimensions : ALD, diagnostics d'hospitalisation, médicaments, autres actes médicaux remboursés (algorithme de Bross)
- **Population appariée 1:1** sur sexe, âge, date de 1^{ère} délivrance et hdPS
 - **Différence standardisée** < 10%** = négligeable entre les 2 groupes

Analyse statistique (2)

- **Dabigatran versus rivaroxaban en fonction du dosage**
 - **Analyse brute** sur l'ensemble des patients
 - **Analyse ajustée sur le hdPS** sur l'ensemble des patients
 - **Analyse appariée** (analyse principale)
- Analyse de survie pendant l'exposition au traitement anticoagulant
 - **Modèle à risques proportionnels de Cox** pour le décès et le critère composite
 - **Modèle de Fine and Gray** pour les événements cliniques (décès considéré comme risque compétitif)

Populations

56 403 patients FANV initiant dabigatran ou rivaroxaban en 2013 en France

↓

	Standard (52.6%)				Réduite (47.4%)			
	Dabigatran		Rivaroxaban		Dabigatran		Rivaroxaban	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Populations totales	10 847		18 829		15 532		11 195	

Populations

56 403 patients FANV initiant dabigatran ou rivaroxaban en 2013 en France

	Standard				Réduite			
	Dabigatran		Rivaroxaban		Dabigatran		Rivaroxaban	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Populations totales	10 847		18 829		15 532		11 195	
Populations appariées	8 290	(76.4)	8 290	(44.0)				

Populations

56 403 patients FANV initiant dabigatran ou rivaroxaban en 2013 en France

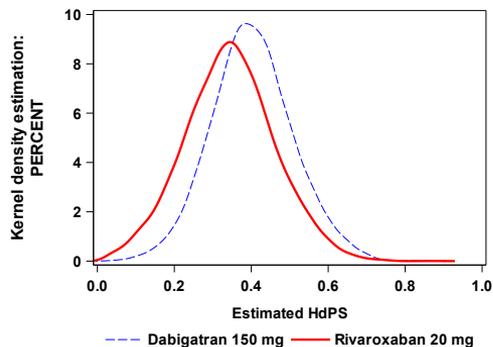
	Standard				Réduite			
	Dabigatran		Rivaroxaban		Dabigatran		Rivaroxaban	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Populations totales	10 847		18 829		15 532		11 195	
Populations appariées	8 290	(76.4)	8 290	(44.0)	7 639	(49.2)	7 639	(68.2)

Distributions des hdPS

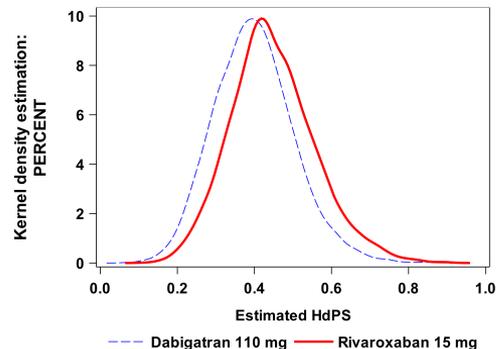
Dabigatran versus rivaroxaban

Populations
totales

Dose standard



Dose réduite

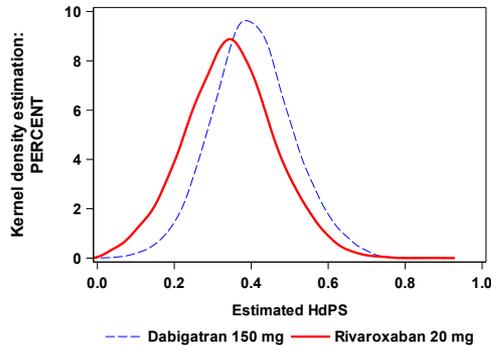


Distributions des hdPS

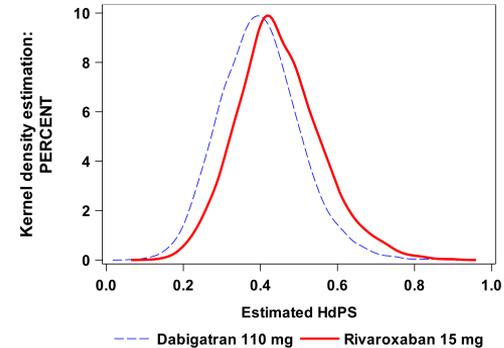
Dabigatran versus rivaroxaban

Populations
totales

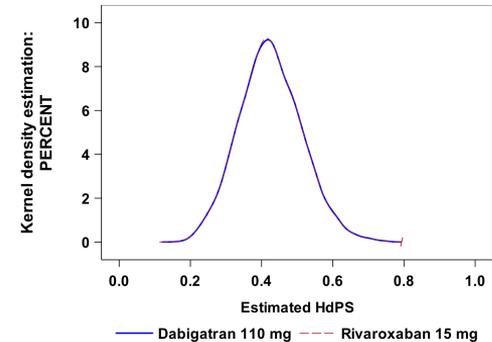
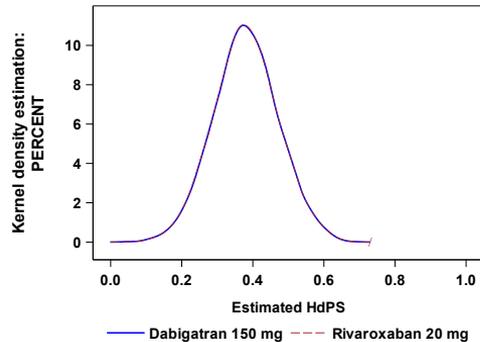
Dose standard



Dose réduite



Populations
appariées



Caractéristiques des patients

Dose standard	Population totale		Population appariée		Différences standardisées (%)	
	Dabigatran n = 10 847	Rivaroxaban n = 18 829	Dabigatran n = 8 290	Rivaroxaban n = 8 290	Brutes	Appariées
Homme, %	68,3	62,7			-11,9	
Age, moyenne (± ET)	65,3 (10,2)	69,0 (11,1)			-34,7	
Facteurs de risque, %						
Hypertension	31,0	33,0			-4,3	
Diabète sucré	19,9	19,8			0,4	
Antécédent de maladie vasculaire	8,9	11,1			-7,4	
Insuffisance cardiaque congestive	11,1	11,0			0,5	
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	8,4	9,2			-2,6	
Fonction rénale anormale	1,3	2,1			-3,7	
Fonction hépatique anormale	1,2	1,2			0,1	
Score CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	57,1	67,4			-21,5	
Score HAS-BLED ≥ 3	15,7	20,0			-11,4	

Caractéristiques des patients

Dose standard	Population totale		Population appariée		Différences standardisées (%)	
	Dabigatran n = 10 847	Rivaroxaban n = 18 829	Dabigatran n = 8 290	Rivaroxaban n = 8 290	Brutes	Appariées
Homme, %	68,3	62,7	69,7	69,7	-11,9	0,0
Age, moyenne (± ET)	65,3 (10,2)	69,0 (11,1)	66,9 (8,8)	66,9 (8,8)	-34,7	0,0
Facteurs de risque, %						
Hypertension	31,0	33,0	29,0	29,4	-4,3	-1,0
Diabète sucré	19,9	19,8	19,3	19,6	0,4	-0,9
Antécédent de maladie vasculaire	8,9	11,1	8,9	8,9	-7,4	0,0
Insuffisance cardiaque congestive	11,1	11,0	9,8	9,8	0,5	0,2
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	8,4	9,2	7,9	7,8	-2,6	0,4
Fonction rénale anormale	1,3	2,1	1,2	1,1	-3,7	0,3
Fonction hépatique anormale	1,2	1,2	0,9	1,1	0,1	-0,6
Score CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	57,1	67,4	58,5	59,3	-21,5	-1,6
Score HAS-BLED ≥ 3	15,7	20,0	15,8	15,4	-11,4	1,0

Caractéristiques des patients

Dose réduite	Population totale		Population appariée		Différences standardisées (%)	
	Dabigatran n = 15 532	Rivaroxaban n = 11 195	Dabigatran n = 7 639	Rivaroxaban n = 7 639	Brutes	Appariées
Homme, %	48,5	46,6	46,4	46,4	-4,0	0,0
Age, moyenne (± ET)	78,5 (9,5)	79,9 (9,3)	80,4 (7,5)	80,4 (7,6)	-15,0	0,0
Facteurs de risque, %						
Hypertension	45,3	44,2	43,1	44,0	2,1	-1,9
Diabète sucré	20,5	20,3	19,4	19,8	0,4	-1,0
Antécédent de maladie vasculaire	14,4	16,1	14,0	14,9	-4,5	-2,5
Insuffisance cardiaque congestive	19,6	20,5	18,4	19,4	-2,1	-2,6
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	13,3	11,2	11,2	11,5	-6,2	-1,1
Fonction rénale anormale	4,6	6,9	4,9	5,0	-9,8	-0,6
Fonction hépatique anormale	1,6	1,6	1,5	1,5	0,0	0,2
Score CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	91,0	92,3	93,9	94,0	-4,9	-0,5
Score HAS-BLED ≥ 3	33,9	35,2	33,2	34,8	-2,8	-3,2

Caractéristiques des patients

Dose réduite	Population totale		Population appariée		Différences standardisées (%)	
	Dabigatran n = 15 532	Rivaroxaban n = 11 195	Dabigatran n = 7 639	Rivaroxaban n = 7 639	Brutes	Appariées
Homme, %	48,5	46,6	46,4	46,4	-4,0	0,0
Age, moyenne (± ET)	78,5 (9,5)	79,9 (9,3)	80,4 (7,5)	80,4 (7,6)	-15,0	0,0
Facteurs de risque, %						
Hypertension	45,3	44,2	43,1	44,0	2,1	-1,9
Diabète sucré	20,5	20,3	19,4	19,8	0,4	-1,0
Antécédent de maladie vasculaire	14,4	16,1	14,0	14,9	-4,5	-2,5
Insuffisance cardiaque congestive	19,6	20,5	18,4	19,4	-2,1	-2,6
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	13,3	11,2	11,2	11,5	-6,2	-1,1
Fonction rénale anormale	4,6	6,9	4,9	5,0	-9,8	-0,6
Fonction hépatique anormale	1,6	1,6	1,5	1,5	0,0	0,2
Score CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	91,0	92,3	93,9	94,0	-4,9	-0,5
Score HAS-BLED ≥ 3	33,9	35,2	33,2	34,8	-2,8	-3,2

Caractéristiques des patients

Dose standard	Population totale		Population appariée		Différences standardisées (%)	
	Dabigatran n = 10 847	Rivaroxaban n = 18 829	Dabigatran n = 8 290	Rivaroxaban n = 8 290	Brutes	Appariées
Homme, %	68,3	62,7	69,7	69,7	-11,9	0,0
Age, moyenne (± ET)	65,3 (10,2)	69,0 (11,1)	66,9 (8,8)	66,9 (8,8)	-34,7	0,0
Facteurs de risque, %						
Hypertension	31,0	33,0	29,0	29,4	-4,3	-1,0
Diabète sucré	19,9	19,8	19,3	19,6	0,4	-0,9
Antécédent de maladie vasculaire	8,9	11,1	8,9	8,9	-7,4	0,0
Insuffisance cardiaque congestive	11,1	11,0	9,8	9,8	0,5	0,2
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	8,4	9,2	7,9	7,8	-2,6	0,4
Fonction rénale anormale	1,3	2,1	1,2	1,1	-3,7	0,3
Fonction hépatique anormale	1,2	1,2	0,9	1,1	0,1	-0,6
Score CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	57,1	67,4	58,5	59,3	-21,5	-1,6
Score HAS-BLED ≥ 3	15,7	20,0	15,8	15,4	-11,4	1,0

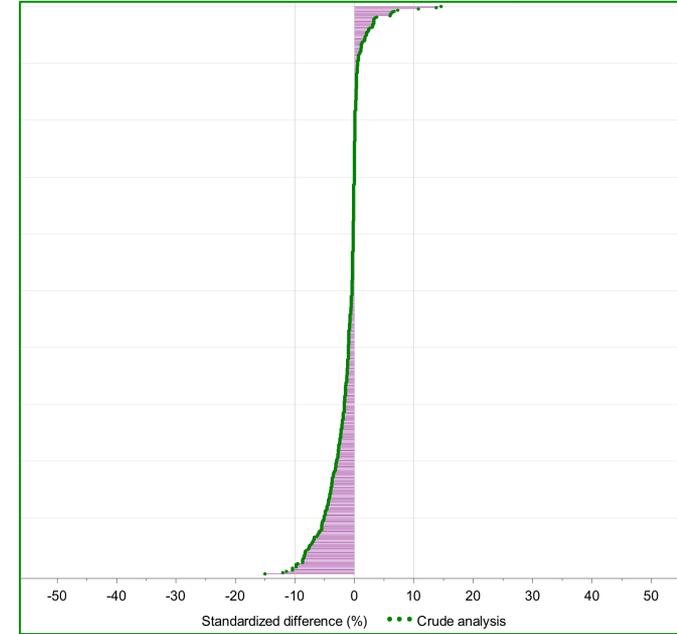
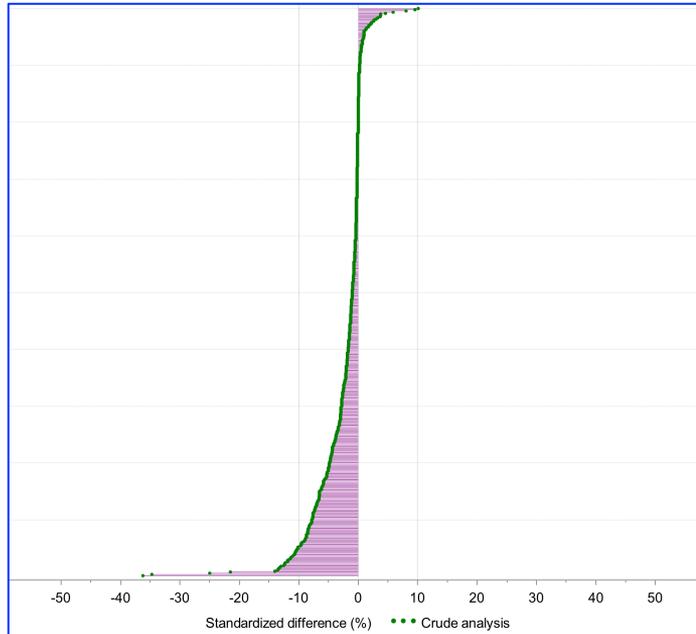
Différences standardisées (500 variables)

Dabigatran versus rivaroxaban

Doses standards

Doses réduites

Population
totale

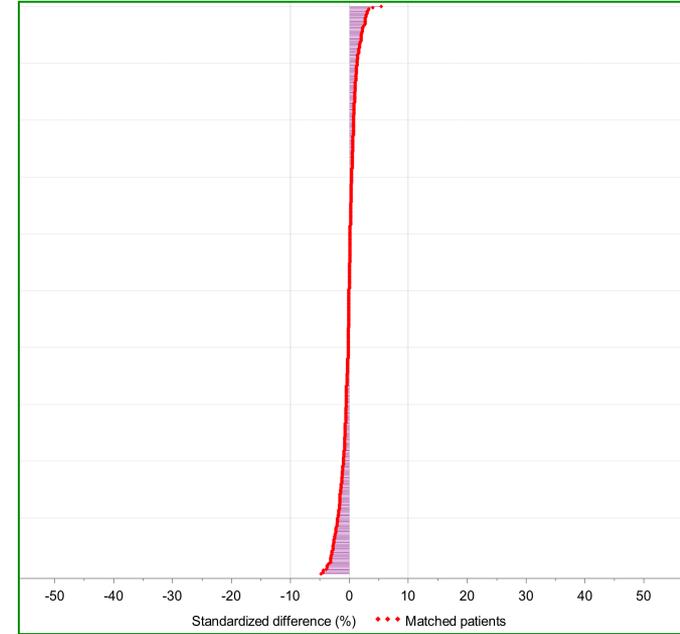
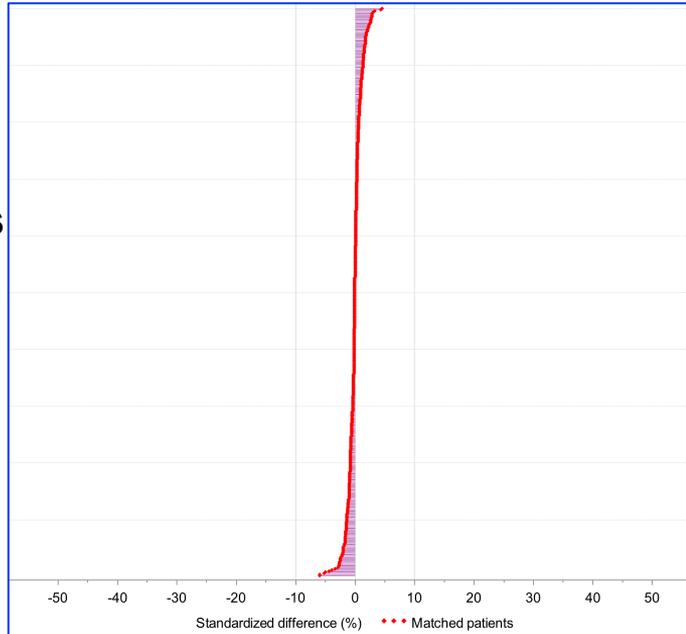


Différences standardisées (500 variables)

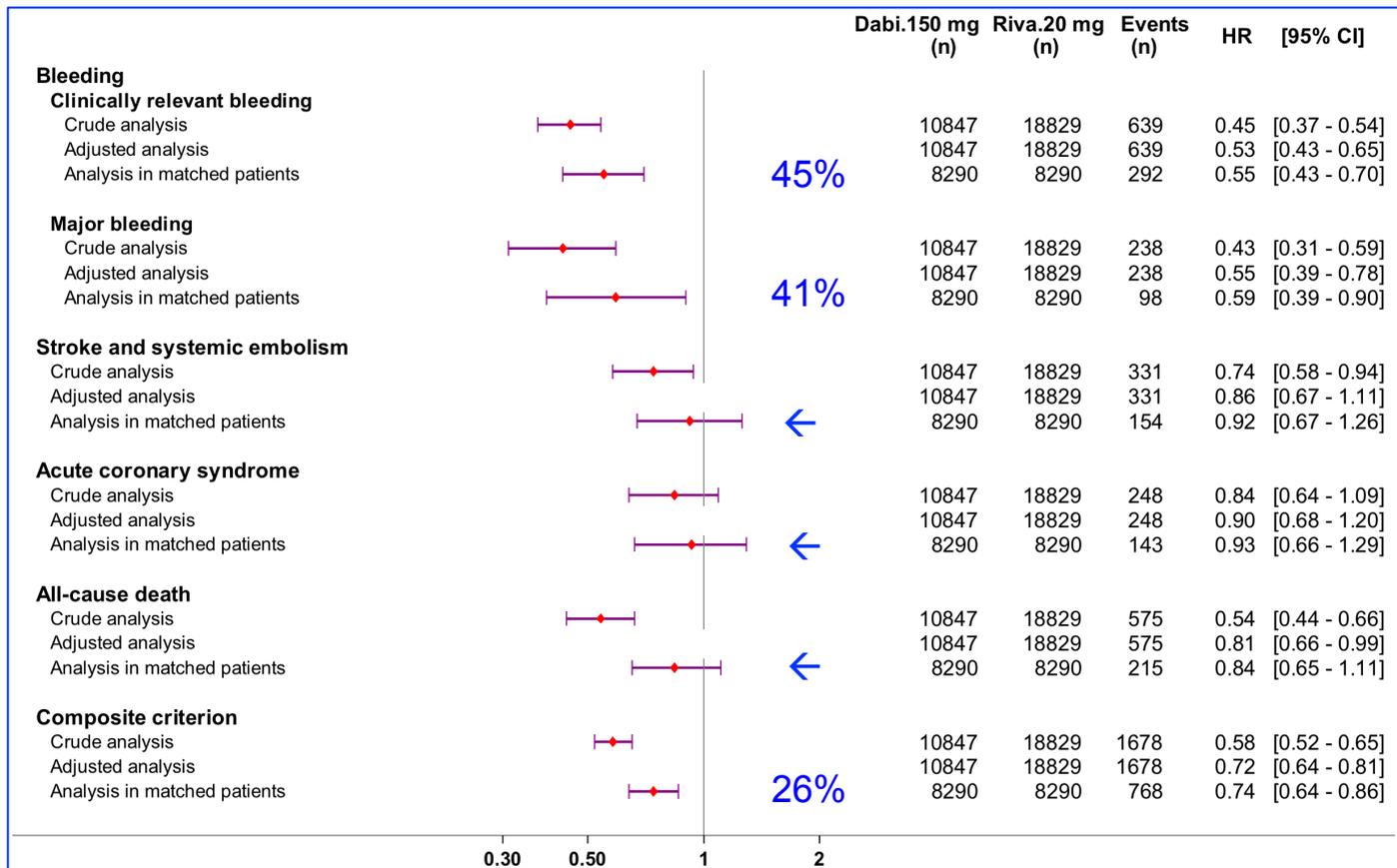
Dabigatran versus rivaroxaban

Doses standards

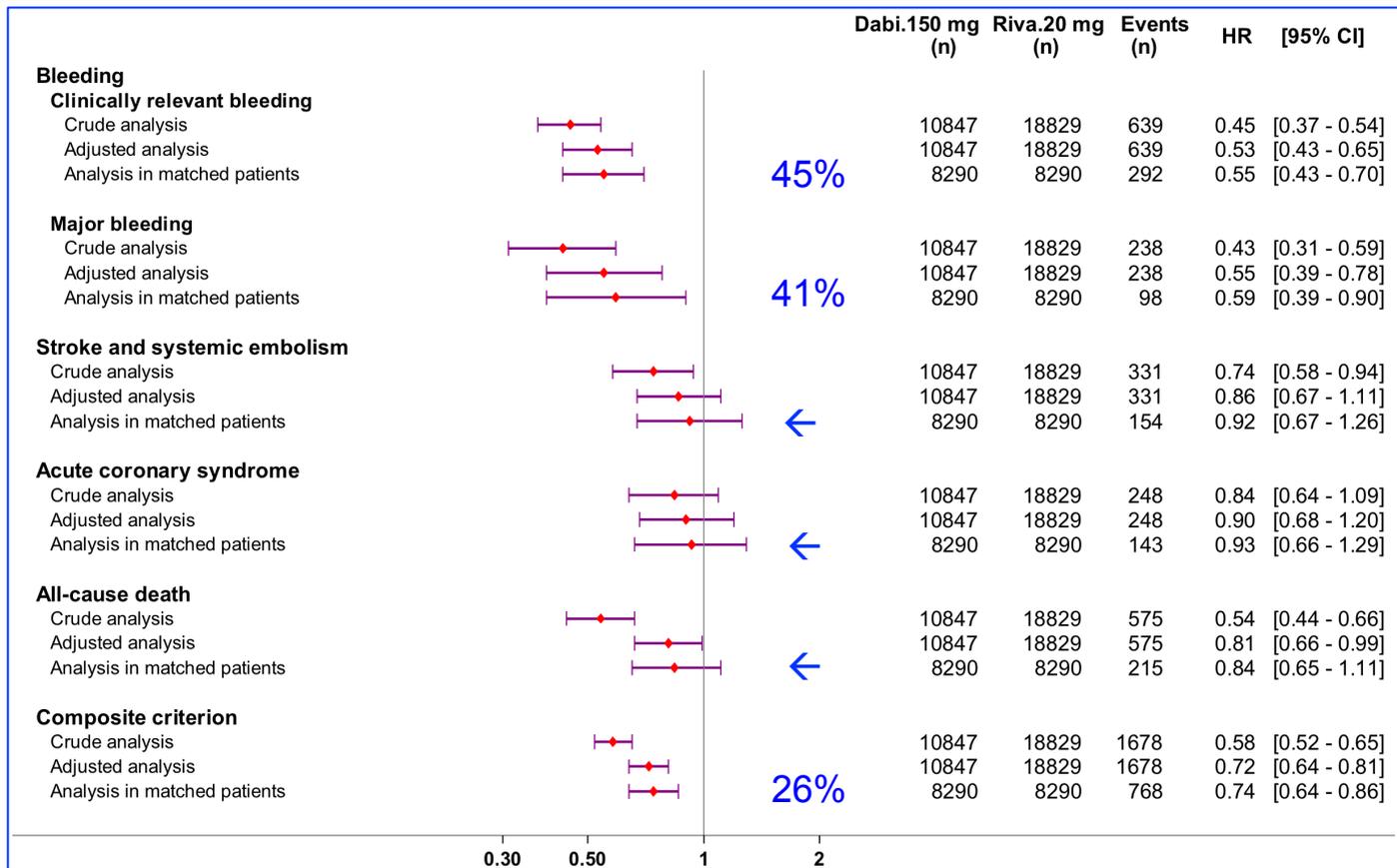
Doses réduites



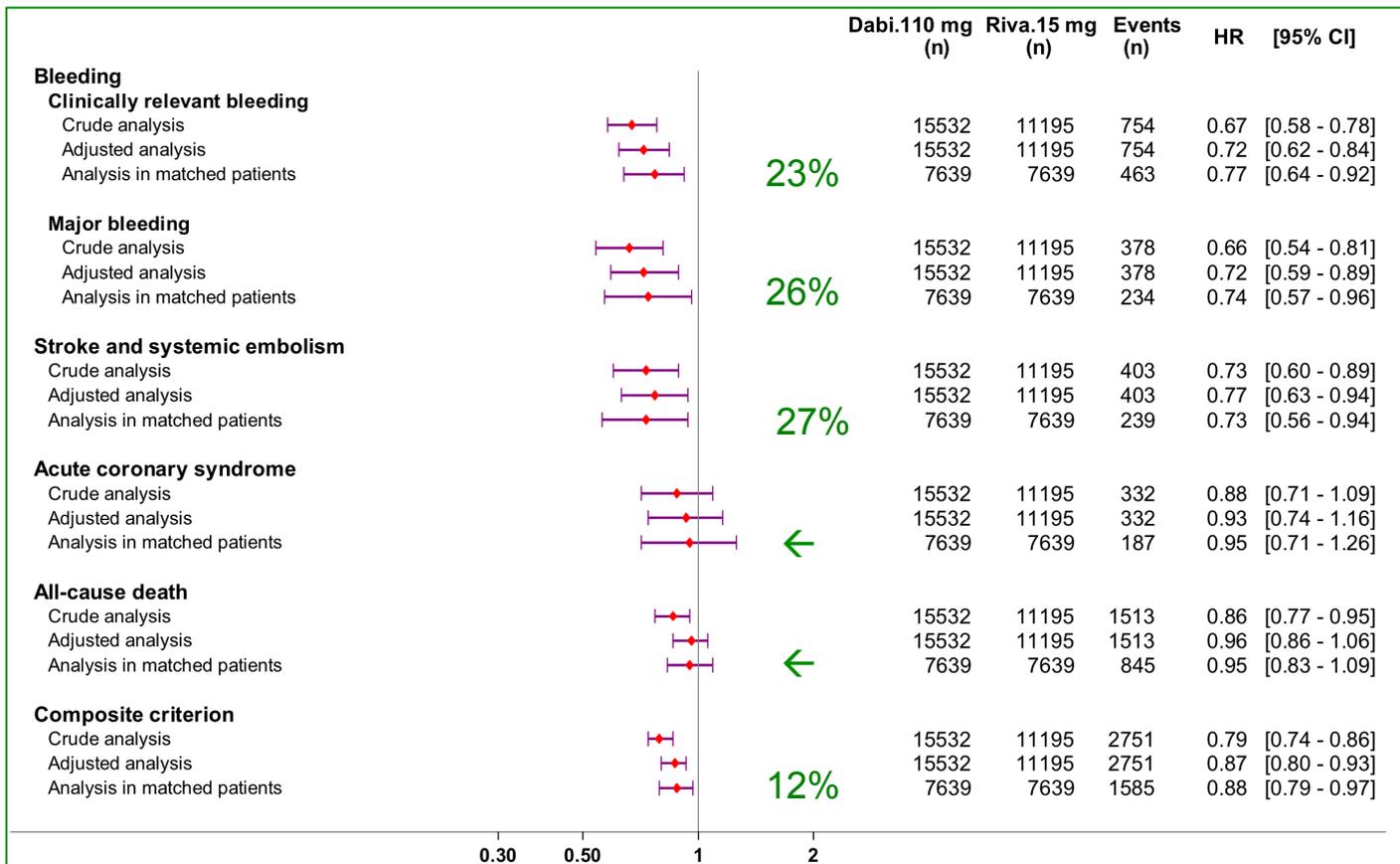
Bénéfice-risque doses standards



Bénéfice-risque doses standards



Bénéfice-risque doses réduites



Discussion

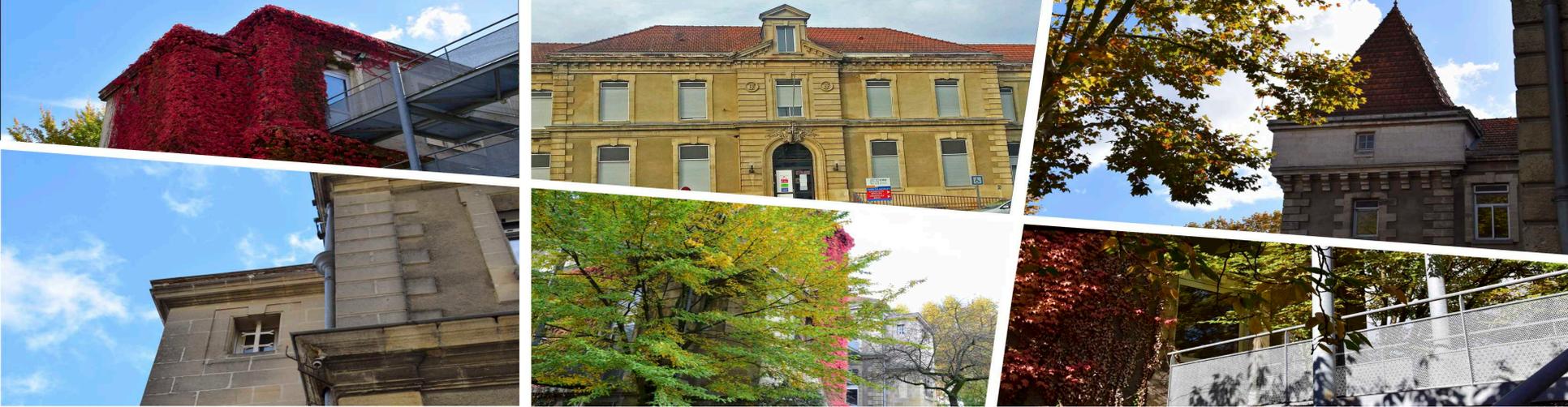
- Disponibilité des données cliniques limitée dans la base médico-administrative rendant difficile la validation des diagnostics, mais valeur prédictive positive élevée publiée pour le SCA* et l'AVC** dans le SNDS, et cohérence entre les événements cliniques et le décès
- Etude différente d'un essai randomisé et facteurs de confusion résiduels ne pouvant être exclus mais probablement très limités avec des différences standardisées $< 3 \%$ pour 500 variables, indépendamment des variables utilisées dans le hdPS; collectivement bon proxy des informations non disponibles dans le SNDS

* Bezin, Fund & Clin Pharmacol 2015, ** Giroud, Eur Neurol 2015

Conclusions

Etude de cohorte nationale de patients initiant un traitement par dabigatran ou rivaroxaban pour la FANV montrant en vie réelle :

- Un profil de patients différent entre dabigatran et rivaroxaban selon la dose en France
- Aucune différence d'efficacité entre dabigatran et rivaroxaban à la dose standard, mais un risque de saignement plus faible avec le dabigatran
- Une meilleure efficacité du dabigatran comparé au rivaroxaban à la dose réduite, avec un risque de saignement plus faible avec le dabigatran
- Un bénéfice-risque global en faveur du dabigatran pour les 2 doses
- Résultats similaires en considérant tous les patients avec ajustement (sexe, âge, hdPS)



Merci pour votre attention

patrick.blin@u-bordeaux.fr

Bordeaux
BPE
PharmacoEpi

Bordeaux PharmacoEpi - <http://www.pharmacoepi.eu>
Plateforme de recherche en Pharmaco-épidémiologie

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