

Bénéfice et risques des anticoagulants oraux directs comparativement aux HBPM dans la prévention thromboembolique après une PTG : Cohorte française de près de 50 000 patients issus de la base nationale du SNIIRAM

P Blin¹, CM Samama², A Sautet³, P Mismetti⁴, J Benichou⁵, S Lignot-Maleyran¹, S Lamarque¹, S Lorrain¹, R Lassalle¹, C Droz-Perroteau¹ et N Moore^{1,6}

¹ Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, Université de Bordeaux, Bordeaux, France – ² Hôpital Cochin, Paris, France – ³ Hôpital Saint Antoine, Paris, France – ⁴ CHU de Saint Etienne, Saint Etienne, France – ⁵ CHU de Rouen, Rouen, France – ⁶ INSERM U1219, Bordeaux, France

Contexte

Eliquis® (apixaban) est un anticoagulant direct du facteur Xa administré par voie orale, ayant obtenu l'AMM dans la « prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les adultes bénéficiant d'une pose programmée de prothèse totale de hanche ou de genou ». Le 18 janvier 2012, la Commission de la Transparence a émis un avis favorable au remboursement dans cette indication et a souhaité la mise en place d'un suivi de cohorte des patients traités en France par Eliquis®. La HAS a demandé que l'Eliquis® soit comparé à la prise en charge habituelle des patients et de documenter les conditions d'utilisation des traitements prescrits, les caractéristiques des patients traités, l'observance du traitement et l'impact sur la morbi-mortalité.

Liens d'intérêts

Etude réalisée par la Plateforme Bordeaux PharmacoEpi à la demande des Autorités de Santé, avec un financement inconditionnel du laboratoire Bristol-Myers Squibb, et supervisée par un comité scientifique constitué d'experts indépendants.

Objectifs

Comparer les risques d'ETEVE, d'hémorragies majeures et décès entre les anticoagulants oraux directs (AOD) et héparines de bas poids moléculaire (HBPM) pendant une période post-hospitalisation de 3 mois après une prothèse totale du genou (PTG).

Méthode

Schéma de l'étude

Etude de cohorte historique, menée à partir de la base de données nationale de remboursement de soins et d'hospitalisations du SNIIRAM, d'adultes ayant eu un remboursement d'un AOD (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) ou HBPM dans la semaine suivant le retour à domicile après une hospitalisation pour une PTG (traitements post hospitalisation non disponibles pour les autres modes de sortie, notamment soins de suite et de réhabilitation) avec 3 ans d'historique et un suivi de 3 mois dans la base de données.

Critère d'évaluation

- Les critères définis à partir des données du SNIIRAM ont été évalués sur la période de suivi de 3 mois avec une censure lors du décès ou lors d'un « switch » de traitement.
- Le critère d'efficacité en situation réelle était la survenue d'un ETEVE (diagnostic principal d'hospitalisation de Thrombose Veineuse Profonde (TVP) ou embolie pulmonaire).
- Les critères de tolérance étaient la survenue d'une hémorragie (diagnostic principal d'hémorragie) et de décès.
- Les critères secondaires ont été définis en augmentant la sensibilité.

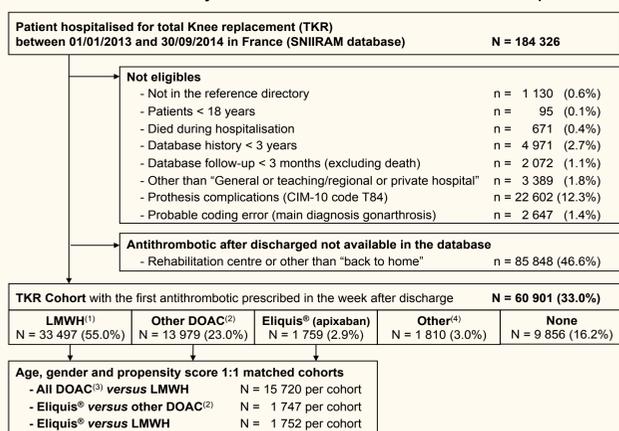
Méthodes statistiques

- Appariement des patients AOD et HBPM 1:1 sur âge, sexe, logit score de propension.
- Estimation du risque relatif (et son IC 95%) entre les 2 groupes avec un modèle de quasi-Poisson pour l'ensemble des patients et pour les cohortes appariées

Résultats

Description de la population d'étude

- Parmi les 184 326 patients hospitalisés pour PTG entre le 01/01/2013 et le 30/09/2014 :
 - 15 738 avaient une délivrance d'AOD dans la semaine suivant le retour à domicile (Figure 1) ;
 - 33 497 avaient une délivrance d'HBPM ;
 - ≥ 95 % des délivrances le jour ou lendemain de la sortie d'hôpital.



(1) Low Molecular Weight Heparin (2) Dabigatran or rivaroxaban (3) Apixaban, dabigatran or rivaroxaban (4) Unfractionated heparin, fondaparinux, VKA (n=1217 (2.0%)) or antithrombotic association (n=593 (1.0%)).

Figure 1 : Flow-chart de la population d'étude

- Les caractéristiques de la population d'étude sont décrites dans le Tableau 1.
- Presque tous les patients du groupe AOD (99,9 %) ont pu être appariés à un patient du groupe HBPM avec des différences standardisées faibles ou nulles.

Risques d'ETEVE

- Pour les patients appariés, le risque absolu d'ETEVE était de 1,6 % dans le groupe AOD et 2,3 % dans le groupe HBPM, avec un risque relatif (RR) d'ETEVE de 0,69 [IC95% : 0,42 ; 1,16]. Les résultats restent stables en ajoutant les diagnostics associés et reliés dans la définition des événements (Tableau 2 et Figure 2). Le RR devient significatif avec la définition la plus sensible.
- Le RR d'ETEVE ajusté sur l'âge, le sexe et le score de propension était de 0,72 [0,46 ; 1,14].

Tableau 2 : Risque absolu d'ETEVE durant la période de suivi de 3 mois

	Matched cohort			
	All DOAC n = 15738	LMWH n = 33497	All DOAC n = 15720	LMWH n = 15720
VTE (specific definition)*, n (%)	25 (0.16)	81 (0.24)	25 (0.16)	36 (0.23)
Deep vein thrombosis, n (%)	11 (0.07)	32 (0.10)	11 (0.07)	14 (0.09)
Pulmonary embolism, n (%)	15 (0.10)	51 (0.15)	15 (0.10)	23 (0.15)
VTE (sensitive definition**), n (%)	41 (0.26)	130 (0.39)	41 (0.26)	56 (0.36)
Deep vein thrombosis, n (%)	31 (0.20)	102 (0.30)	31 (0.20)	47 (0.30)
Pulmonary embolism, n (%)	20 (0.13)	64 (0.19)	20 (0.13)	27 (0.17)
VTE (highly sensitive definition***), n (%)	85 (0.54)	334 (1.00)	85 (0.54)	151 (0.96)
Deep vein thrombosis, n (%)	31 (0.20)	102 (0.30)	31 (0.20)	47 (0.30)
Pulmonary embolism, n (%)	20 (0.13)	64 (0.19)	20 (0.13)	27 (0.17)
Non hospitalised ETEVE, n (%)	44 (0.28)	204 (0.61)	44 (0.28)	95 (0.60)

* Hospitalisation with main diagnosis of deep vein thrombosis or pulmonary embolism
** Hospitalisation with main, associated or related diagnosis of deep vein thrombosis or pulmonary embolism
*** Sensitive definition plus non-hospitalised VTE

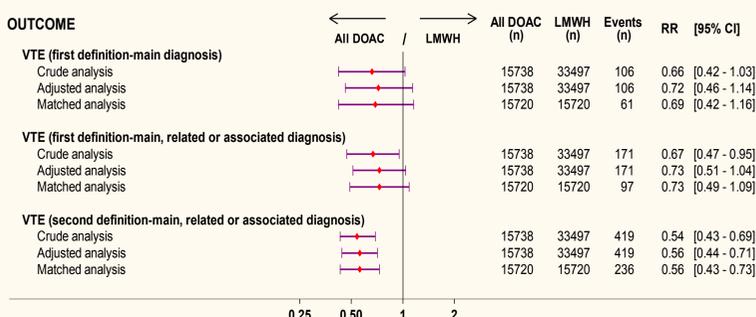


Figure 2 : Risque relatif d'ETEVE entre les patients des groupes AOD et HBPM

Tableau 1 : Données descriptives des patients des groupes AOD et HBPM

	All patients		LMWH vs. All DOAC		
	All DOAC n = 15738	LMWH n = 33497	Crude	Adjusted*	Matched**
Gender, n (%)					
Male	7409 (47.1)	15737 (47.0)			
Age (in years)					
Mean (± SD)	67.6 (8.9)	68.5 (9.5)	10.2	-0.6	0.0
[Min - Max]	[21.0;95.0]	[18.0;104.0]			
IMPROVE VTE risk score			5.7	-0.5	-2.1
Median	2.0	2.0			
[p25% - p75%]	[2.0;2.0]	[2.0;2.0]			
VTE risk factors, n (%)					
Atrial fibrillation during history period	607 (3.9)	1844 (5.5)	7.8	2.7	-4.0
At least one hip, pelvis or leg fracture, n (%)	42 (0.3)	435 (1.3)			
Theoretical first antithrombotic agent dispensation duration (in days)**					
Median	36.0	35.0			
[p25% - p75%]	[35.0;38.0]	[28.0;37.0]			

* on logit of PS, ** on logit of PS, age and gender, *** Theoretical first antithrombotic agent dispensation duration = (first antithrombotic agent dispensation duration after hospital discharge + duration of hospitalisation for the inclusion orthopaedic procedure - first day of hospitalisation) Only for heparin (B01AB01): Total duration = (number of boxes delivered x number of units per box x dosage) / DDD (with DDD = 10000 units)

Risques d'hémorragie et de décès

- Le risque absolu d'hémorragies était de 2,4 % dans le groupe AOD et 3,8 % dans le groupe HBPM, avec un RR de 0,64 [0,43 ; 0,97] et un RR ajusté de 0,74 [0,51 ; 1,08].
- Le risque de décès était respectivement de 0,6 % et 0,8 % avec un RR de 0,69 [0,30 ; 1,62] et un RR ajusté de 0,80 [0,33 ; 1,90] (Tableau 3 et Figure 3).

Tableau 3 : Risque absolu d'événements thromboemboliques veineux durant la période de suivi de 3 mois

	Matched cohort			
	All DOAC n = 15738	LMWH n = 33497	All DOAC n = 15720	LMWH n = 15720
Bleeding (specific definition)*, n (%)	38 (0.24)	121 (0.36)	38 (0.24)	59 (0.38)
Major bleeding (ISTH definition)***, n (%)	21 (0.13)	78 (0.23)	21 (0.13)	37 (0.24)
Bleeding (sensitive definition)**, n (%)	82 (0.52)	218 (0.65)	81 (0.52)	95 (0.60)
Major bleeding (ISTH definition)***, n (%)	47 (0.30)	124 (0.37)	46 (0.29)	53 (0.34)
All cause death, n (%)	9 (0.06)	37 (0.11)	9 (0.06)	13 (0.08)

* Hospitalisation with main diagnosis of bleeding, ** Hospitalisation with main, associated or related diagnosis of bleeding, *** Haemorrhagic stroke, or other critical organ or site bleeding, or other bleeding with transfusion or death during hospital stay

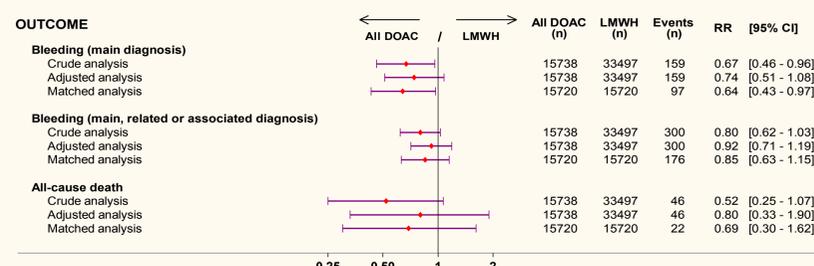


Figure 3 : Risque relatif d'hémorragies et de décès entre les patients des groupes AOD et HBPM

Conclusion

Cette étude réalisée auprès de près de 50 000 PTG montre :

- un risque d'ETEVE, d'hémorragie et de décès relativement faible sous traitement préventif antithrombotique après une PTG avec un retour à domicile,
- un risque plus faible d'ETEVE et d'hémorragie avec les AOD comparativement aux HBPM, sans augmentation du risque de décès.