

Bénéfice et risques des anticoagulants oraux directs comparativement aux HBPM dans la prévention thromboembolique après une PTH

Cohorte de près de 100 000 patients issus de la base nationale du SNIIRAM

P Blin, CM Samama, P Mismetti, J Benichou, S Lignot-Maleyran,
S Lamarque, S Lorrain, R Lassalle, C Droz-Perroteau, Nicholas Moore

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

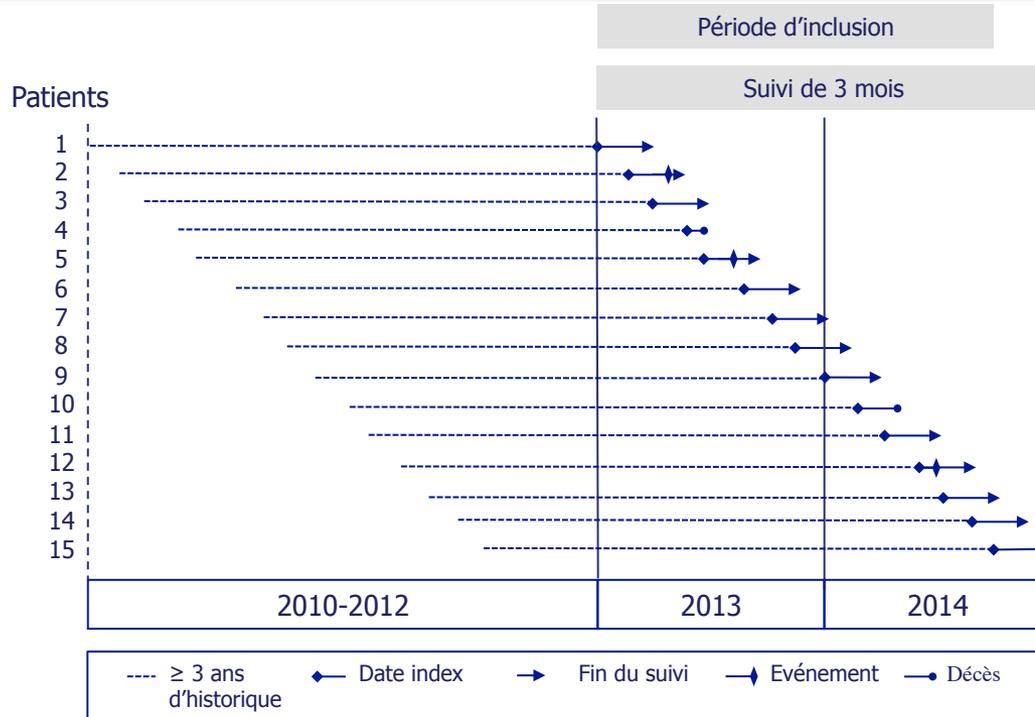
BORDEAUX PHARMACO EPI
Plateforme de recherche en pharmaco-épidémiologie
Service de Pharmacologie médicale, INSERM CIC1401

9^{ème} édition du Colloque Données de Santé en vie réelle, Paris, 13/06/2017

Problématique / Objectif

- Eliquis[®] (apixaban) = anticoagulant oral direct (AOD) du facteur Xa.
- **Avis favorable de la CT** au remboursement dans l'indication « prévention des événements thromboemboliques veineux (ETV) chez les adultes bénéficiant d'une pose programmée de prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG) ».
- **Demande d'un suivi de cohorte** des patients traités en France par Eliquis[®] avec comparaison à la prise en charge habituelle des patients.
- **Objectif** : Estimer et comparer les risques d'ETV, d'hémorragies majeures et de décès (toutes causes) entre les AOD et les HBPM pendant une période post-hospitalisation de 3 mois après PTH.

Méthodologie



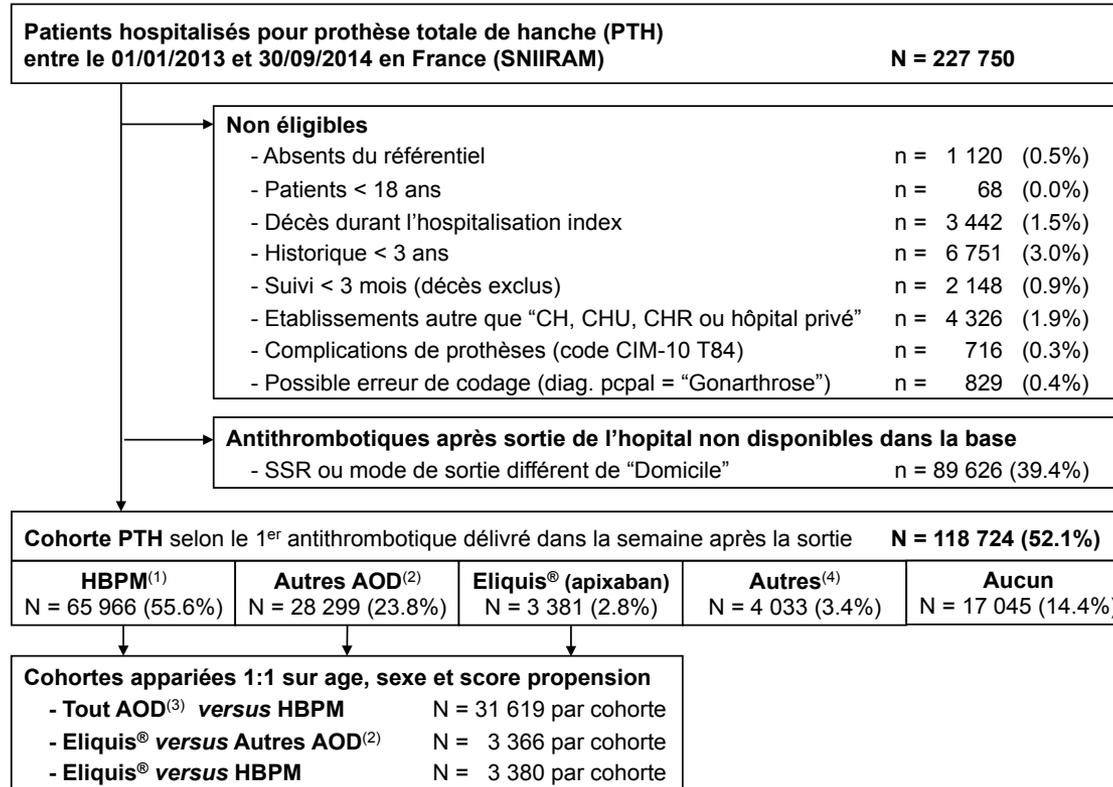
Critères d'inclusion

- sujets ≥ 18 ans avec hospitalisation pour **PTH** entre 01/01/2013 et 30/09/2014
- ≥ 1 remboursement d'**AOD** (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) ou **HBPM** dans **la semaine** suivant le retour à domicile
- ≥ 3 ans d'historique avant la date index
- ≥ 3 mois de suivi après la sortie d'hospitalisation pour PTH (sauf décès)

Méthodologie (2)

- Critères d'évaluation définis sur 3 mois avec censure lors du décès ou d'un « switch » de traitement :
 - **Critères d'effectiveness (CE) :**
 - ✓ **CE_{1a}** : hospitalisation avec un diag. principal (DP) d'ETV
 - ✓ **CE_{1b}** : hospitalisation avec un DP, associé ou relié d'ETV
 - ✓ **CE₂** : hospitalisation avec un DP, associé ou relié d'ETV ou forte probabilité d'ETV non hospitalisé, avec délivrance d'un dosage curatif d'AOD, HBPM ou fondaparinux, ou délivrance d'un AVK \pm 1 jour avant ou après la réalisation d'un examen spécifique d'ETV (dosage sanguin de D-Dimère, scintigraphie des poumons, écho-doppler veineux des membres inférieurs, veinographie, scanner du thorax)
 - **Critères de tolérance (CT) :**
 - ✓ **CT_{1a}** : hospitalisation avec un DP d'hémorragie
 - ✓ **CT_{1b}** : hospitalisation avec un DP, associé ou relié d'hémorragie
 - ✓ **CT₂** : décès (toutes causes)
- Appariement 1:1 patients AOD et HBPM (sur âge, sexe, logit score de propension)
- Analyse : modèles de quasi Poisson (brut, ajusté sur logit SP/âge/sexe, sur pop. appariée)

Sélection de la population



(1) Héparine de Bas Poids Moléculaire ; (2) Dabigatran ou rivaroxaban ; (3) Apixaban, dabigatran ou rivaroxaban ; (4) Héparine non fractionnée, fondaparinux, AVK (n=2983 (2.5%)) ou association d'antithrombotiques (n=1050 (0.9%))

- 95% des prescriptions le jour ou lendemain de la sortie d'hôpital.
- 99,8 % des patients du groupe AOD ont pu être appariés à un patient du groupe HBPM, avec des différences standardisées faibles ou nulles.

Description de la population

	Cohortes entières		Cohortes appariées**		Différences standardisées (%) (HBPM vs. Tout AOD)		
	Tout AOD n = 31680	HBPM n = 65966	Tout AOD n = 31619	HBPM n = 31619	Brut	Ajusté*	Apparié**
Homme, n (%)	16601 (52.4)	31596 (47.9)	16573 (52.4)	16573 (52.4)	9.0	-0.2	0.0
Age à la date index (en années)					35.5	-6.3	0.0
Moy (± é-t)	65.7 (10.8)	69.8 (12.0)	65.8 (10.7)	65.8 (10.7)			
[p25% - p75%]	[59.0;73.0]	[62.0;78.0]	[59.0;73.0]	[59.0;73.0]			
Score IMPROVE de risque thrombo-embolique					16.1	-5.3	-1.0
Médiane	2.0	2.0	2.0	2.0			
[p25% - p75%]	[1.0;2.0]	[2.0;2.0]	[1.0;2.0]	[1.0;2.0]			
Score IMPROVE de risque hémorragique					11.5	-4.4	-1.1
Médiane	3.5	3.5	3.5	3.5			
[p25% - p75%]	[2.5;4.5]	[2.5;4.5]	[2.5;4.5]	[2.5;4.5]			
Fibrillation auriculaire durant la période historique, n (%)	1092 (3.4)	4325 (6.6)	1090 (3.4)	970 (3.1)	14.3	-2.2	-2.1
Durée de l'hospitalisation pour PTH (en jours)					30.8	-5.2	0.9
Médiane	7.0	7.0	7.0	7.0			
[p25% - p75%]	[6.0;8.0]	[6.0;9.0]	[6.0;8.0]	[6.0;8.0]			
≥ 1 diagnostic de fracture de la jambe, hanche ou pelvis lors de l'hospitalisation pour PTH, n (%)	600 (1.9)	10469 (15.9)	595 (1.9)	629 (2.0)	50.7	1.5	0.8
Durée théorique du 1^{er} antithrombotique (en jours)***							
Médiane	36.0	35.0	36.0	35.0			
[p25% - p75%]	[35.0;37.0]	[32.0;37.0]	[35.0;37.0]	[31.0;37.0]			

* sur logit du SP ** sur logit du SP, age et sexe *** durée théorique = (durée du 1^{er} antithrombotique après PTH + durée de l'hospitalisation PTH - 1^{er} jour d'hospitalisation) Sauf pour héparine (B01AB01): Durée théorique = (nbre de boîtes délivrées x nbre d'unités par boîte x dosage) / DDD (avec DDD = 10000 unités)

Risque absolu d'ETV

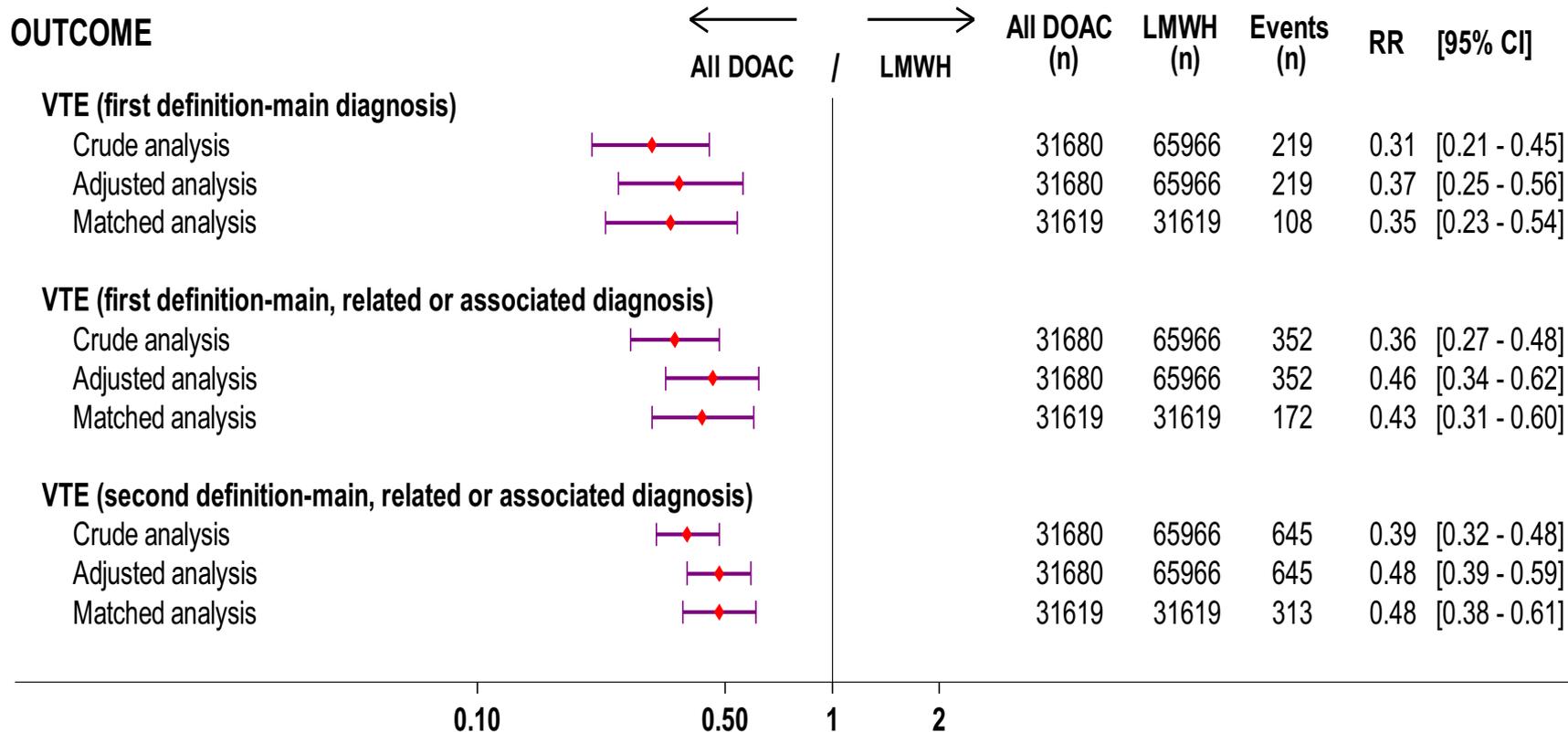
	Cohorte entière				Cohorte appariée			
	Tout AOD n = 31680		HBPM n = 65966		Tout AOD n = 31619		HBPM n = 31619	
ETV (définition spécifique*), n (‰)	28	(0.9)	191	(2.9)	28	(0.9)	80	(2.5)
Thrombose veineuse profonde, n (‰)	10	(0.3)	66	(1.0)	10	(0.3)	30	(0.9)
Embolie pulmonaire, n (‰)	18	(0.6)	131	(2.0)	18	(0.6)	54	(1.7)
ETV (définition sensible**), n (‰)	52	(1.6)	300	(4.5)	52	(1.6)	120	(3.8)
Thrombose veineuse profonde, n (‰)	37	(1.2)	207	(3.1)	37	(1.2)	84	(2.7)
Embolie pulmonaire, n (‰)	21	(0.7)	164	(2.5)	21	(0.7)	66	(2.1)
ETV (définition très sensible***), n (‰)	102	(3.2)	543	(8.2)	102	(3.2)	211	(6.7)
Thrombose veineuse profonde, n (‰)	37	(1.2)	207	(3.1)	37	(1.2)	84	(2.7)
Embolie pulmonaire, n (‰)	21	(0.7)	164	(2.5)	21	(0.7)	66	(2.1)
ETV non hospitalisé, n (‰)	50	(1.6)	243	(3.7)	50	(1.6)	91	(2.9)

* Hospitalisation avec diagnostic principal de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire

** Hospitalisation avec diagnostic principal, relié ou associé de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire

*** Définition sensible plus ETV non hospitalisé

Risque relatif d'ETV



Risque absolu d'hémorragie et décès

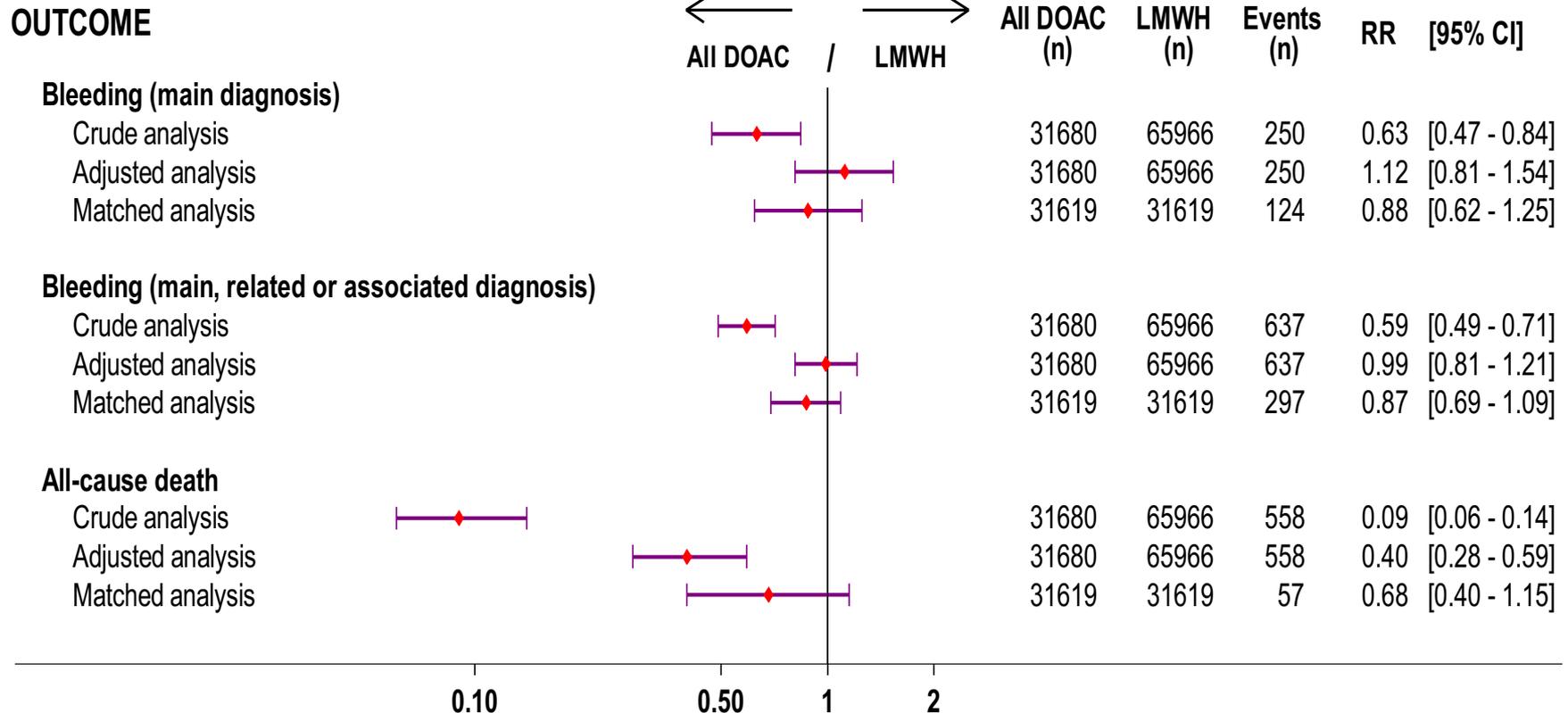
	Cohorte entière				Cohorte appariée			
	Tout AOD n = 31680		HBPM n = 65966		Tout AOD n = 31619		HBPM n = 31619	
Hémorragie (définition spécifique)*, n (‰)	58	(1.8)	192	(2.9)	58	(1.8)	66	(2.1)
AVC hémorragique, n (‰)	2	(0.1)	15	(0.2)	2	(0.1)	5	(0.2)
Hémorragie sur autres sites/organes critiques, n (‰)	12	(0.4)	34	(0.5)	12	(0.4)	15	(0.5)
Hémorragie gastro-intestinale, n (‰)	20	(0.6)	78	(1.2)	20	(0.6)	27	(0.9)
Hémorragie urogénitale, n (‰)	9	(0.3)	29	(0.4)	9	(0.3)	8	(0.3)
Autres hémorragies, n (‰)	16	(0.5)	37	(0.6)	16	(0.5)	11	(0.3)
Hémorragies sévères (définition ISTH)***, n (‰)	27	(0.9)	101	(1.5)	27	(0.9)	35	(1.1)
Hémorragie (définition sensible)**, n (‰)	140	(4.4)	497	(7.5)	138	(4.4)	159	(5.0)
AVC hémorragique, n (‰)	2	(0.1)	21	(0.3)	2	(0.1)	8	(0.3)
Hémorragie sur autres sites/organes critiques, n (‰)	18	(0.6)	48	(0.7)	17	(0.5)	19	(0.6)
Hémorragie gastro-intestinale, n (‰)	33	(1.0)	155	(2.3)	33	(1.0)	45	(1.4)
Hémorragie urogénitale, n (‰)	31	(1.0)	79	(1.2)	31	(1.0)	23	(0.7)
Autres hémorragies, n (‰)	74	(2.3)	261	(4.0)	73	(2.3)	87	(2.8)
Hémorragies sévères (définition ISTH)***, n (‰)	60	(1.9)	230	(3.5)	59	(1.9)	65	(2.1)
Décès toutes causes, n (‰)	24	(0.8)	534	(8.1)	23	(0.7)	34	(1.1)

* Hospitalisation avec diagnostic principal d'hémorragie

** Hospitalisation avec diagnostic principal, relié ou associé d'hémorragie

*** AVC hémorragique, ou hémorragie sur autres sites/organes critiques, ou autres hémorragies avec transfusion ou décès durant le séjour hospitalier

Risque relatif d'hémorragie et décès



Conclusion

- Cette étude réalisée auprès de près de 100 000 PTH montre :
 - un risque absolu d'ETV, d'hémorragie et de décès relativement faible sous traitement préventif antithrombotique après une PTH avec un retour à domicile,
 - un risque significativement plus faible d'ETV avec les AOD comparativement aux HBPM, sans augmentation du risque hémorragique ou de décès.

Equipe projet

- **Comité scientifique**

Pr J. Bénichou, Biostatisticien

Pr P. Mismetti, Pharmacologue

Pr M. Samama, Anesthésiste

Pr A. Sautet, Chirurgien orthopédique

- **Centre coordinateur : Plateforme Bordeaux PharmacoEpi**

Pr N. Moore, Responsable BPE - CIC Bordeaux CIC1401

Dr P. Blin, Directeur médico-scientifique

C. Droz-Perroteau, Directrice des opérations

S. Lignot-Maleyran, Chef de projet

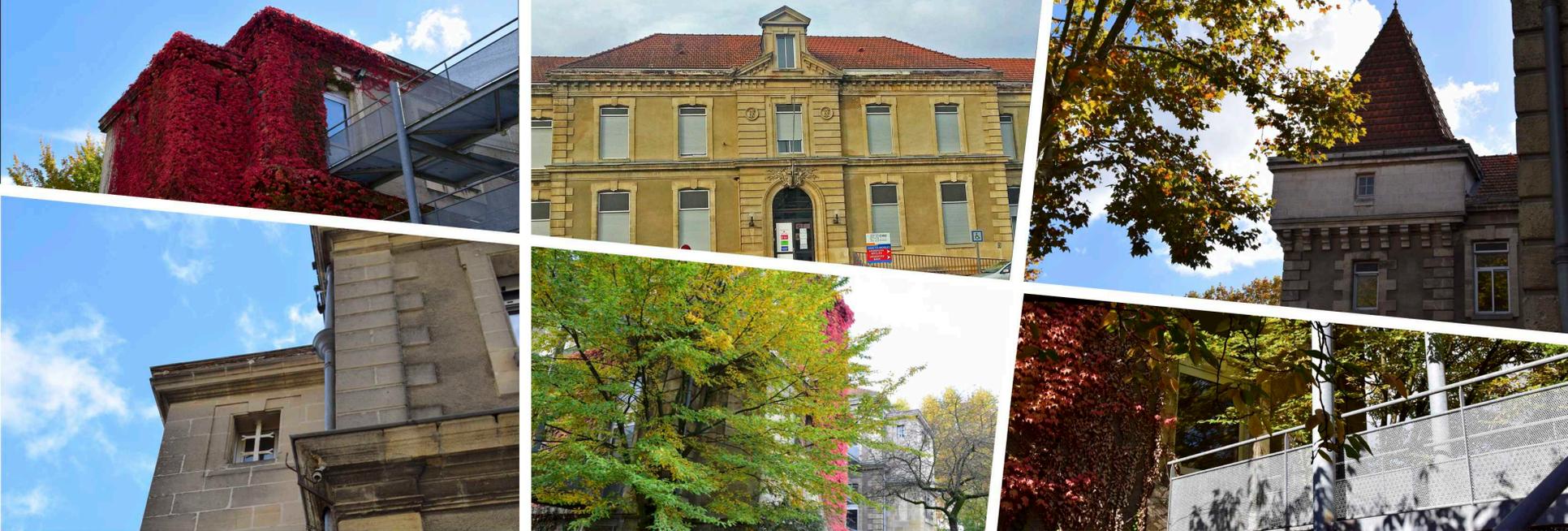
S. Lamarque, Chef de projet adjointe

R. Lassalle, Responsable statistique et data management

S. Lorrain, Statisticien-Programmeur SAS®

S. Pichard, Data manager

P. Bouex, L. Liège, Responsables informatiques



Merci pour votre attention



regis.lassalle@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