

Étude ‘en vie réelle’ du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K

Étude NACORA-BR du projet NACORA (nouveaux anticoagulants oraux et risques associés)

**Département des Études en Santé Publique,
Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS)**

en collaboration avec le Pole Epidémiologie des Produits de Santé de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM)

Rapport du 23 juin 2014



Déclaration de conflit d'intérêt

Cette étude fait partie du projet « Nouveaux anticoagulants et risques associées (NACORA) » réalisé en collaboration avec le « Pôle épidémiologie des produits de santé » de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour l'élaboration du protocole (dont algorithmes d'identification des pathologies) et l'interprétation des résultats.

Ce travail, depuis sa conception jusqu'aux résultats finaux, a été présenté, amendé et validé par le groupe de travail « Études épidémiologiques des Produits de Santé GT272013031 » de l'ANSM.

Le protocole a été discuté lors d'une séance de groupe de travail « Etudes épidémiologiques des produits de santé » de l'ANSM qui a eu lieu le 26 septembre 2013. Sa version finale ainsi que les résultats finaux de l'étude ont été validés par un comité d'experts issus de ce groupe de travail.

Les analyses de ce volet ont été réalisées au sein du Département des Etudes en santé publique de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). Les auteurs de ce rapport sont salariés de l'établissement public CNAMTS, et aucun d'eux n'a perçu dans les trois dernières années de revenu d'une entreprise de l'industrie pharmaceutique.

Sommaire

Liste des abréviations.....	5
RÉSUMÉ.....	6
I. INTRODUCTION.....	7
1. RATIONNEL ET CHAMP DE L'ETUDE.....	7
2. OBJECTIFS.....	8
2.1. Objectif principal	8
2.2. Objectifs secondaires	8
II METHODES	9
1. Schéma général de l'étude.....	9
2. Source de données	9
3. Populations.....	9
3.1. Population d'analyse.....	9
3.2. Critères d'inclusion.....	9
3.3. Critères de non-inclusion.....	10
3.4. Fin de suivi.....	11
4. Exposition	11
5. Évènements ou critères de jugement	11
6. Covariables/facteurs de confusion.....	11
7. Plan d'analyse statistique	12
7.1. Extraction des données.....	12
7.2. Analyse descriptive.....	13
7.3. Analyses bénéfique/risque.....	14
7.4. Analyses de sensibilité.....	14
8. Puissance <i>a priori</i> de l'étude	15
III. Résultats.....	16
1. Sélection de la population d'analyse	16
2. Caractéristiques des patients inclus	17
2.1. Dabigatran <i>versus</i> AVK	17
2.2. Rivaroxaban <i>versus</i> AVK	19
3. Analyse de sécurité: évènements hémorragiques.....	20
3.1. Dabigatran <i>versus</i> AVK	20

3.1.1. Nature des hémorragies majeures.....	20
3.1.2. Analyse principale : hémorragies majeures pour dabigatran tous dosages confondus et toutes indications confondues	21
3.1.3. Analyses de sensibilité : hémorragies majeures	21
3.1.4. Evènement composite : Hémorragies majeures ou décès toutes causes.....	24
3.1.5. Analyse des interactions (modificateurs d'effet) : hémorragies majeures.....	24
3.2. Rivaroxaban <i>versus</i> AVK	25
3.2.1. Nature des hémorragies majeures.....	25
3.2.2. Analyse principale, hémorragies majeures : rivaroxaban tous dosages confondus et toutes indications confondues	25
3.2.3. Analyses de sensibilité: hémorragies majeures	25
3.2.4. Evènement composite : Hémorragies majeures ou décès toutes causes.....	27
3.2.5. Analyse des interactions (modificateurs d'effet) : hémorragies majeures.....	27
4. Événements artériels thrombotiques	27
4.1. Accident vasculaire cérébral ou embolie systémique	27
4.1.1. Dabigatran <i>versus</i> AVK	27
4.1.2. Rivaroxaban <i>versus</i> AVK.....	29
4.2. Infarctus du myocarde (en prise en charge initiale).....	29
4.2.1. Dabigatran <i>versus</i> AVK	30
4.2.2. Rivaroxaban <i>versus</i> AVK.....	30
5. Survie après hémorragie majeure hospitalisée	32
 IV. DISCUSSION.....	 33
 V. CONCLUSIONS.....	 38
 LISTE DES FIGURES	 39
 LISTE DES TABLEAUX	 40
 BIBLIOGRAPHIE.....	 41
 ANNEXES	 46
Annexe 1. Algorithme CNAMTS d'identification des patients « FA non hospitalisée », résumé soumis et accepté en communication orale au congrès EURODURG 2014.....	46
Annexe 2. Codes CIM-10 d'identification des évènements d'intérêt	47

Liste des abréviations

ALD :	Affection longue durée
AINS :	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
AOMI :	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ASMR :	Amélioration du service médical rendu
AVC :	accident vasculaire cérébral
AVK :	Antivitamines K
CCAM :	Classification commune des actes médicaux
CIM-10 :	Classification internationale des maladies, 10 ^e édition
CIP13 :	Code inter pharmaceutique à 13 chiffres
ES :	Embolie systémique
FA :	Fibrillation auriculaire
FA-nv :	Fibrillation auriculaire non valvulaire
HR :	Hazard Ratio
IDM :	Infarctus du myocarde
INSEE :	Institut national de la statistique et des études économiques
MCO :	Médecine-Chirurgie-Obstétrique
NACO :	Nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban)
PMSI :	Programme médicalisé des systèmes d'information
PTG :	Prothèse totale de genou
PTH :	Prothèse totale de hanche
SNIIRAM :	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

RÉSUMÉ

Rationnel. La balance bénéfique/risque 'en vie réelle' des nouveaux anticoagulants oraux (NACO), dabigatran et rivaroxaban, est encore mal connue. En particulier, les questions d'un sur-risque hémorragique *versus* antivitamines K (AVK) et d'infarctus du myocarde (IDM), dans le cas du dabigatran, font l'objet d'une surveillance renforcée.

Objectifs. L'objectif principal de cette étude était de comparer le risque d'hémorragie majeure entre les nouveaux utilisateurs de NACO et les nouveaux utilisateurs d'AVK, tous deux naïfs d'anticoagulant oral (AVK et NACO), dans les 90 premiers jours de traitement, et quelle que soit l'indication visée (fibrillation auriculaire non valvulaire, FA ou après thrombose veineuse profonde, TVP). Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de l'efficacité des NACO *versus* AVK en comparant le risque d'évènements artériels thrombotiques, accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou embolies systémiques (ES) et IDM, chez les patients traités dans le cadre d'une FA.

Méthodes. A partir des données des bases médico-administratives françaises (SNIIRAM, régime général *stricto sensu* - PMSI MCO), la cohorte des patients naïfs d'AVK débutant un traitement par NACO en période de montée en charge de ces nouveaux médicaments en France (deuxième semestre 2012) a été comparée aux patients débutant un traitement par AVK au deuxième semestre 2011. L'analyse a été menée en intention de traiter pour chacun des deux NACO séparément *versus* AVK et les Hazard Ratios ont été calculés à l'aide d'un modèle de Cox. L'ajustement a porté sur les facteurs sociodémographiques, la nature du primo-prescripteur, l'indication supposée des traitements, les comorbidités et comédications à l'initiation.

Résultats. Après exclusion des patients présentant une contre-indication ou non-indication au traitement anticoagulant, 12 403, 10 436 et 48 750 patients ont été respectivement inclus dans les cohortes dabigatran, rivaroxaban et AVK. Cette étude:

(1) montre une prescription préférentielle des dosages de NACO, faibles ou forts, en fonction des caractéristiques des patients et en particulier de leur risque hémorragique de base ; les patients débutant un traitement par faibles dosages de NACO (dabigatran 75/110mg notamment et rivaroxaban 10/15mg) étant plus âgés et globalement plus à risque (hémorragique ou thrombotique artériel) que ceux débutant un AVK ou des forts dosages (dabigatran 150mg et rivaroxaban 20mg) ; (2) ne retrouve pas, dans une analyse en intention de traiter, d'excès de risque hémorragique quelle que soit l'indication considérée ou d'excès de risque thrombotique artériel (AVC ischémique, ES ou IDM) dans l'indication de traitement chronique de la FA, chez les patients initiant un NACO, dabigatran ou rivaroxaban, *versus* AVK dans les 90 premiers jours de traitement.

Conclusions. Les résultats de cette étude observationnelle à partir des bases de données médico-administratives française sont rassurants quant au bénéfice/risque des NACO à court terme et cohérents avec les résultats des autres études observationnelles publiées à ce jour. Ils ne montrent pas d'excès de risques hémorragique ou thrombotique artériel chez les patients débutant un traitement par NACO (dabigatran et rivaroxaban) *versus* AVK dans les 90 premiers jours de traitement, et ce dans le contexte français de montée en charge de ces médicaments. En termes de risques, ces résultats ne permettent toutefois pas de conclure s'agissant de l'usage prolongé de ces traitements. Une étude avec un suivi plus long prenant en compte l'observance des traitements est nécessaire pour préciser la balance bénéfique/risque des NACO 'en vie réelle'.

I. INTRODUCTION

1. RATIONNEL ET CHAMP DE L'ETUDE.

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) ont été commercialisés en France dès fin 2008, pour la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée pour pose de prothèse totale de hanche ou du genou (PTH/PTG). Dans cette indication, trois molécules ont été commercialisées en décembre 2008, mai 2009 et juillet 2012 respectivement: *dabigatran* 75 mg et 110 mg (PRADAXA 75/110), un inhibiteur direct de la thrombine, *rivaroxaban* 10 mg (XARELTO 10) et *apixaban* 2,5 mg (ELIQUIS 2,5), deux inhibiteurs du facteur Xa. En France depuis le début du deuxième semestre 2012 pour les spécialités à base de dabigatran (PRADAXA 110 et 150) et rivaroxaban (XARELTO 15 et 20), les NACO sont de nouvelles alternatives aux antivitamines K (AVK) pour la prévention des événements thrombotiques artériels, représentés par les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques et embolies systémiques (ES), chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FA-nv) avec facteur(s) de risque [1-3]. Les spécialités à base de rivaroxaban sont aussi indiquées dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP) et la prévention secondaire de leurs récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) chez l'adulte [2,3].

Dans la suite de ce rapport ces deux types d'indications seront abrégés en « indication FA » ou « indication TVP/EP » à chaque fois que l'on fera référence à ces libellés d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Bien que comme pour tout nouveau médicament mis sur le marché au niveau européen, ces spécialités fassent l'objet d'une surveillance renforcée (programme de gestion de risques) et française (suivi de pharmacovigilance), le rapport bénéfice/risque 'en vie réelle' des NACO *versus* AVK est en cours d'investigation et reste peu connu. Plusieurs limites dans les essais cliniques pivots de leurs AMM posent la question de la transposabilité de leurs résultats [4,5]. La Commission de transparence rattachée à la Haute Autorité de santé a toutefois estimé à partir des données d'essais cliniques qu'ils n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux AVK, avec un risque hémorragique globalement similaire, sachant que l'on ne dispose à ce jour ni de test de coagulation en routine ni d'antidote pour ces nouveaux produits [6].

Par ailleurs les spécialités à base de dabigatran font l'objet d'une surveillance post-commercialisation spécifique du fait d'un sur-risque d'infarctus du myocarde (IDM) décrit dans l'essai clinique pivot (RE-LY) et repris depuis comme un possible effet classe des inhibiteurs directs de la thrombine dans une méta-analyse d'essais cliniques randomisés [4,7].

Pour les NACO, deux situations de prescription peuvent être distinguées : celle des patients naïfs d'AVK et celle des patients pour lesquels un NACO est prescrit en relai d'un traitement AVK non équilibré, en adéquation avec les recommandations françaises actuelles. Le champ de cette étude se restreindra au cas des patients naïfs d'AVK, le volet d'étude portant sur la situation de relai d'AVK ou « NACORA switch » étant par réalisée l'ANSM.

2. OBJECTIFS.

2.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de comparer, dans les 90 premiers jours de traitement, le risque d'hémorragies majeures entre les nouveaux utilisateurs de NACO n'ayant pas été précédemment traités par anticoagulant oral (AVK et NACO) et les nouveaux utilisateurs d'AVK quelle que soit l'indication visée (FA ou TVP/EP), dans le contexte de montée en charge de ces nouveaux médicaments en France.

2.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient, sur la même période d'étude :

- 1) l'évaluation de l'efficacité des NACO *versus* AVK en comparant le risque d'évènements artériels thrombotiques (AVC ischémique et ES) chez les patients traités dans le cadre de l'indication FA ;
- 2) de comparer le risque d'infarctus du myocarde à court terme chez les patients débutant un traitement par NACO *versus* ceux débutant un traitement par AVK, chez les patients traités dans l'indication FA ;
- 3) de comparer la mortalité toutes causes à 30 jours après hémorragie chez les patients débutant un traitement par NACO *versus* AVK et ayant été hospitalisés pour hémorragie majeure.

II METHODES

1. Schéma général de l'étude

Etude observationnelle analytique sur base de données médico-administratives : étude de cohorte comparative.

2. Source de données

Les analyses ont porté sur les consommations de soins du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) chaînées aux données du Programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI) comprenant notamment les codes diagnostics des hospitalisations ou séjours hospitaliers en soins de courte durée médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (MCO) [8-10]. Seules les données du PMSI 2006-2012 étaient disponibles de manière exhaustive au moment de la réalisation de l'étude.

3. Populations

3.1. Population d'analyse.

Elle était constituée par les patients du régime général *stricto sensu* (RG), *i.e.* hors sections locales mutualistes, présents dans la base SNIIRAM dont les données ont été chaînées au PMSI MCO.

3.2. Critères d'inclusion.

Objectif principal :

- Patients âgés de 18 ans et plus ;
- nouveaux utilisateurs ou incidents NACO, toutes spécialités confondues, mais naïfs d'AVK et de NACO sur les deux années glissantes précédant la date index soit la date du premier remboursement de spécialité à base de NACO, du 20/07/2012 au 30/11/2012 *versus* patients incidents AVK toutes spécialités confondues du 20/07/2011 au 30/11/2011 pour le bras comparateur AVK.

Au final, trois cohortes ont été constituées : deux cohortes de patients débutant un des deux NACO (dabigatran et rivaroxaban, 2012) *versus* une cohorte de patients débutant un AVK (2011). Le choix de la date du 20/07 est basé sur la date du premier remboursement des spécialités à base de dabigatran et rivaroxaban indiquées dans la FA et/ou TVP/EP (DABIGATRAN 150 et RIVAROXBAN 20) retrouvées dans les bases de données. Les spécialités à base de dabigatran 75 mg et rivaroxaban 10 mg ont également été prises en compte.

Objectifs secondaires :

- 1) efficacité, AVC ou ES : mêmes critères que pour l'objectif principal ;
- 2) efficacité, IDM : mêmes critères que pour l'objectif principal ;
- 3) mêmes critères que pour l'objectif principal et avoir été hospitalisé pour hémorragie majeure dans la suite de l'instauration de traitement.

3.3. Critères de non-inclusion.

Objectif principal :

- Patients présentant une des contre-indications ou non-indications suivantes à un traitement anticoagulant oral : antécédent de maladie des valves cardiaques ou chirurgie des valves cardiaques ; cancer « actif » c'est-à-dire traité ou hospitalisé dans les deux dernières années ; insuffisance rénale terminale nécessitant des séances de dialyse ; maladies du sang et des organes hématopoïétiques et certains troubles du système immunitaire ; cirrhose et fibrose hépatique ; antécédent récent d'ulcère gastrique ou duodéal aigu hémorragique ;
- et patients traités hors indication FA ou TVP/EP : les patients présentant dans les six semaines précédant la date index un acte orthopédique (ostéo-articulaire ou musculaire) du membre inférieur (dont pose PTG/PTH) car correspondant à l'indication de prévention primaire des événements thromboemboliques veineux.

Objectifs secondaires :

- 1) critères identiques à l'objectif principal et patients traités hors indication FA (exclusion des TVP/EP) ;

La population FA-nv (dit « patients FA » dans le reste du document du fait de l'exclusion systématique de tous les patients avec pathologie des valves cardiaques) a été identifiée de deux manières différentes, les analyses d'efficacité ayant été réalisées pour chacune des deux définitions :

- à l'aide de l'utilisation du code diagnostic CIM10-I48, « fibrillation atriale », retrouvé dans les données d'hospitalisation (en diagnostic principal, relié ou associé recherché pour chaque patient dans les quatre années précédant la date index) ou des affections longues durée (ALD) actives à la date index : FA dite « FA hospitalisée ou ALD » ;
- à l'aide du code précédent (hospitalisations/ALD) combiné à l'utilisation de l'algorithme CNAMTS visant à identifier les patients « FA non hospitalisée » soit « FA totale ». Cet algorithme est présenté en annexe 1 : l'identification des patients FA est basée sur certaines consommations de soins considérées comme 'traceuses' du diagnostic ou prise en charge d'une FA et mesurées dans les six semaines précédant l'initiation de l'anticoagulant oral *versus* caractéristiques de patients identifiés comme ayant eu une TVP/EP. On peut citer par exemple la prescription de bêtabloquants ou d'antiarythmiques, en primo-prescription ou non, la réalisation d'un holter-ECG *versus* un dosage de D-Dimères.

- 2) critères identiques au 1) ;
- 3) critères identiques à l'objectif principal.

3.4. Fin de suivi.

Objectif(s) principal et secondaires 1) et 2) : Fin de la période de suivi soit 31 décembre de l'année considérée (2012 pour NACO et 2011 pour AVK), survenue du premier évènement ou perte de vue définie comme l'absence de tout remboursement au RG pendant au moins deux mois.

Objectif secondaire 3) : Fin d'étude soit 30 jours après la date d'entrée d'hospitalisation pour hémorragie ou décès du patient.

4. Exposition

Cette étude a porté sur des patients nouveaux utilisateurs du NACO d'intérêt et naïf d'AVK (pas de remboursement de NACO et d'AVK dans les deux années glissantes précédentes) comparés aux patients incidents AVK (pas de remboursement de NACO et d'AVK dans les deux années glissantes précédentes). Un patient était attribué à un bras de traitement NACO (dabigatran ou rivaroxaban) selon la spécialité dispensée lors de la première délivrance (les patients avec deux anticoagulants oraux à la date index étant exclus). Les spécialités à base de NACO retenues étaient l'ensemble des spécialités commercialisées au 20/07/2012: dabigatran 75 mg, 110 mg ou 150 mg (PRADAXA® 75/110/150) ; rivaroxaban 10 mg, 15 mg ou 20 mg (XARELTO®10/15/20). Il en était de même pour toutes les spécialités d'AVK commercialisées au 20/07/2012 (fluindione, warfarine, acénocoumarol).

5. Évènements ou critères de jugement

Objectif principal : hémorragies majeures, soit hémorragies ayant entraîné une hospitalisation dont hémorragies cérébrales et intracrâniennes, hémorragies gastro-intestinales ou autres hémorragies (dont hémorragies du tractus génito-urinaire, des voies pulmonaires, intra-péritonéales, intra-articulaires ou anémies post hémorragie).

Objectifs secondaires :

- 1) Hospitalisations pour AVC ischémiques ou embolies systémiques (soit embolies et thromboses artérielles) ;
- 2) Hospitalisations pour infarctus du myocarde en prise en charge initiale ;
- 3) Survenue du décès selon date INSEE dans le SNIIRAM.

Les codes CIM-10, recherchés en diagnostic principal dans la base PMSI, sont listés pour chaque type d'évènement en Annexe 2.

6. Covariables/facteurs de confusion.

Les variables utilisées comme facteurs de confusion étaient :

- des **facteurs sociodémographiques** : âge, sexe, indice de défavorisation sociale ;

- la nature du **primo-prescripteur** parmi : hospitalier, médecin généraliste, cardiologue libéral ; autres spécialités libérales ;
 - l'indication des traitements (FA ou TVP/EP) pour l'analyse de sécurité ;
 - des **comorbidités** (liste adaptée à chaque analyse) : insuffisance cardiaque chronique hospitalisée ou traitée, hypertension traitée, diabète de type 1 et 2 hospitalisés ou traités, insuffisance rénale chronique hospitalisée, démences hospitalisées ou traitées dont maladie d'Alzheimer ; antécédents cardiovasculaires (AVC ischémique ou embolie systémique, accident ischémique transitoire, maladie vasculaire périphérique dont l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et les cardiopathies ischémiques dont IDM), antécédents d'hémorragie majeure ;
 - des **médicaments traceurs de pathologies ou influençant le risque de thrombose et/ou d'hémorragie** : antihypertenseurs, hétérosides cardiotoniques, anti-arythmiques, dérivés nitrés et apparentés, antiagrégants plaquettaires (AAP), anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), hypolipémiants, corticoïdes oraux, médicaments protecteurs gastriques, inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) et antihistaminiques H2, classe des benzodiazépines.
- Un patient était considéré comme exposé à la date index s'il avait eu au moins un remboursement dans les quatre mois précédant la date index.

Autres covariables pour l'analyse de la mortalité à 30 jours post-hémorragie majeure si ajustement possible : activité des établissements de santé ayant pris en charge le patient ; type d'hémorragie, consommation au cours de l'hospitalisation de médicaments dérivés du sang facturés en sus des GHS et/ou transfusions de produits sanguins labiles.

L'ensemble des pathologies précédemment citées, depuis les critères de non-inclusion jusqu'aux facteurs d'ajustement, ont été définies à l'aide d'algorithmes spécifiques adaptés aux bases de données utilisées et communs aux deux volets du projet NACORA. Ces algorithmes ont le plus souvent utilisé la combinaison des codes diagnostics CIM-10, obtenus via les hospitalisations (PMSI) et les ALD en cours à la date index, ainsi que des actes de la classification commune des actes médicaux (CCAM) ou médicaments traceurs de la pathologie concernée. Les médicaments ont été identifiés à l'aide des codes CIP13.

7. Plan d'analyse statistique

7.1. Extraction des données.

Le traitement et l'analyse des données individuelles et anonymes des bases SNIIRAM et PMSI ont été réalisés au sein du Département des Etudes en Santé Publique (DESP) de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). En particulier, l'utilisation de la base SNIIRAM a fait l'objet d'un avis favorable de la CNIL dans le cadre de la réalisation d'études de

cohortes rétrospectives visant à décrire d'éventuels liens statistiques entre la consommation de spécialité pharmaceutique et la survenue de pathologies ou d'un décès (décision DE-2011-078, 5/9/2011).

L'extraction des données anonymes pour chaque identifiant des patients inclus a été réalisée à partir des bases :

- du SNIIRAM pour les données de remboursements de soins, principalement de médicaments ;
- du PMSI via l'utilisation des codes CIM-10 des diagnostics d'hospitalisations et des actes CCAM.

En dehors de ce schéma de recueil de données dans le SNIIRAM et le PMSI, aucune mise en relation d'autres informations n'a été réalisée.

7.2. Analyse descriptive

La description des patients a porté sur l'ensemble des covariables décrites en II.6. Les délivrances pour substituts nicotiques et hospitalisations avec codes diagnostics liés au tabac et à la consommation d'alcool ont également été décrites sans servir de variables d'ajustement tout comme les médicaments susceptibles de majorer le risque d'hémorragies par interaction pharmacologique, co-délivrés dans la période de plus ou moins 15 jours autour de la date index : héparines (Héparines de bas poids moléculaire ou non fractionnées ou fondaparinux), AINS et AAP.

Les niveaux de risque thrombotique artériel (AVC ischémique ou ES) et hémorragique ont été approchés à l'aide du calcul des scores cliniques modifiés, CHADS₂ et surtout CHA₂DS₂-VASc pour le risque thrombotique artériel, et HAS-BLED pour le risque hémorragique. L'utilisation de ces scores est recommandée par les experts européens et américains (*European Heart Rhythm Association* et *American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel*) pour l'optimisation de la prescription des anticoagulants oraux et sont repris dans de nombreuses publications pour caractériser le niveau de risque des patients inclus [11-13].

Ces scores sont dits modifiés car adaptés aux informations disponibles dans nos bases. Les scores CHADS₂ et CHA₂DS₂-VASc n'ont été calculés que chez les patients FA (FA totale).

Selon la nature qualitative ou quantitative des variables, les caractéristiques de base ont été décrites à l'aide de pourcentages (%) ou des moyennes assorties de leur écart-type. Une comparaison entre les caractéristiques des patients des deux cohortes NACO (total) *versus* bras comparateur AVK a été réalisée à l'aide des tests de comparaison appropriés : test du χ^2 pour les variables catégorielles et test de Wilcoxon pour les variables continues. Pour les indications, comorbidités et comédications, un ajustement sur l'âge et le sexe a été réalisé à l'aide de la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel. Le seuil de significativité choisi était $p < 0,05$ pour l'ensemble des tests statistiques à l'exception du test des interactions : $p < 0,10$.

L'analyse a été menée grâce au logiciel SAS *Enterprise Guide 4.3* (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

7.3. Analyses bénéfice/risque.

L'analyse a été menée en intention de traiter: pour chacun des deux NACO séparément *versus* bras comparateur d'AVK, des rapports des taux d'incidence bruts (IRR) ont été calculés et des Hazard Ratios ajustés (HRa) déterminés à l'aide d'un modèle de Cox. L'ajustement a porté sur l'ensemble des covariables à l'exclusion des données sur le statut tabagique/éthylisme (non disponibles pour l'ensemble de patients dans les bases utilisées) et des médicaments sources d'interactions pharmacologiques.

Un test des interactions de l'effet du traitement avec l'âge, le sexe et l'insuffisance rénale (seuil à $p < 0,10$) a été réalisé à la recherche de modificateurs d'effet.

7.4. Analyses de sensibilité.

Les analyses de sensibilité ont porté sur :

- la définition de la population d'analyse :
 - objectif principal et objectif secondaire 1 : analyse d'emblée par sous-groupe de dosages (faibles ou fort) de NACO : 150 mg *versus* 110 mg ou 75 mg pour le NACO 'dabigatran' et 20 mg *versus* 15 mg et 10 mg pour le NACO 'rivaroxaban';
 - objectif principal : restriction des analyses de sécurité par type d'indication du traitement anticoagulant retrouvé dans nos bases : FA *versus* TVP/EP ; par sous-groupe de risque hémorragique (HAS-BLED<3 vs HAS-BLED≥3) ; restriction aux patients sans facteurs de risque d'hémorragie majeure tels que retrouvés lors de l'analyse multivariée ; restriction aux patients sans héparines codéveloppées aux NACO à l'initiation et restriction du bras comparateur aux patients exposés à la fluindione (PREVISCAN®) ou à la warfarine (COUMADINE®) ;
- la définition des évènements : ajout de la mesure d'un évènement composite 'mortalité toute cause ou évènement d'intérêt' pour l'ensemble des analyses (hémorragies majeures et chacun des évènements thrombotiques artériels) ; prise en compte des hospitalisations pour «accident cérébrovasculaire SAI» (code CIM-10 'I64') à la fois parmi les évènements hémorragiques (objectif principal) et les évènements thrombotiques artériels (analyse secondaire 1) et restriction des évènements hémorragiques aux évènements non traumatiques, soit la suppression des codes diagnostics d'hospitalisations 'S063' à 'S066' pour les analyses de l'objectif principal ;
- l'ajustement : ajustement sur la variable « spécialité à base d'héparine codéveloppée avec l'anticoagulant oral (NACO ou AVK) à l'initiation ».

8. Puissance *a priori* de l'étude

Tableau I. Nombre d'événements nécessaires.

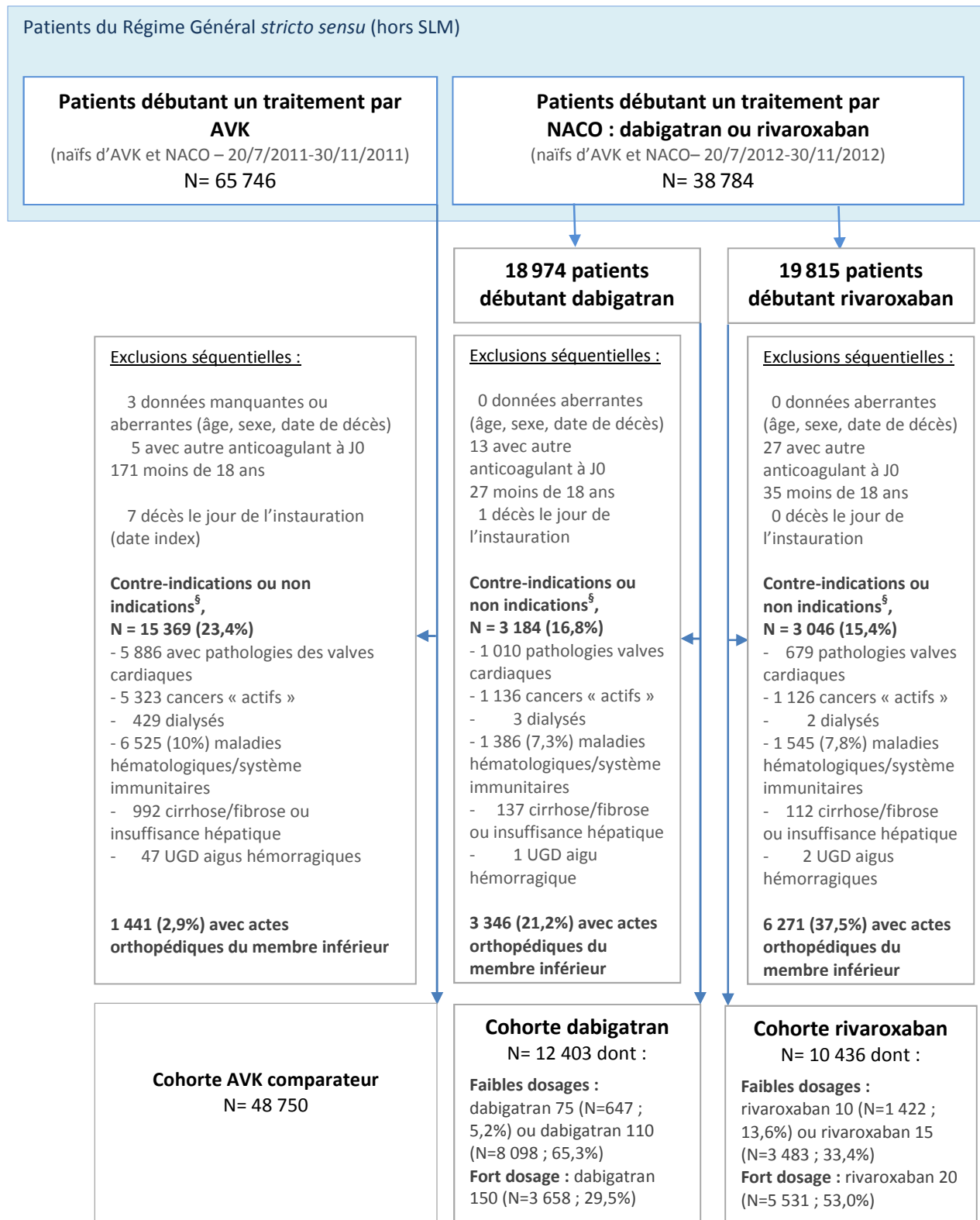
	DABIGATRAN vs. AVK	RIVAROXABAN vs. AVK
% exposés	20,3%	17,6%
Différence observable	Nombre d'événements nécessaires	
HR = 1,1	5 344	5 949
HR = 1,2	1 460	1 626
HR = 1,3	705	785
HR = 1,4	429	477
HR = 1,5	295	329
HR = 1,6	220	245
HR = 1,7	172	192
HR = 1,8	141	156
HR = 1,9	118	131
HR = 2,0	101	112

Hypothèses : risque de première espèce $\alpha = 5\%$ et Puissance $1-\beta = 80\%$

Un calcul de puissance *a priori* évaluait que la puissance de cette étude à détecter un HR de 1,4 est de 80% si 429 et 477 évènements étaient observés au total pour chacune des analyses des cohortes dabigatran et rivaroxaban respectivement [14].

III. Résultats

1. Sélection de la population d'analyse



[§]Tous les effectifs sont donnés en nombre de patients. SLM=sections locales mutualistes ; UGD ; ulcère gastroduodénal.

Figure 1. Schéma de constitution de la cohorte

Entre le 20 juillet et le 30 novembre 2012, 18 974 et 19 815 patients du régime général *stricto sensu* (hors sections locales mutualistes) ont initié un traitement à base de NACO tous dosages confondus, respectivement dabigatran ou rivaroxaban, tandis que 65 746 patients ont initié un traitement par AVK entre le 20 juillet et le 30 novembre 2011 (figure 1).

Après prise en compte des données manquantes ou aberrantes (âge, sexe, date de décès), des exclusions spécifiques (patients de moins de 18 ans, patients décédés ou présentant un remboursement simultané de deux anticoagulants oraux à la date index) ainsi que des différents critères de non inclusion, 12 403, 10 436 et 48 750 patients ont été respectivement inclus dans les cohortes dabigatran, rivaroxaban et AVK. Les critères de non inclusion liés à des contre-indications ou non indications communes aux anticoagulants oraux ont respectivement concernés 3184 (16,8%), 3046 (15,4%) et 15 369 (23,4%) patients qui initiaient dabigatran, rivaroxaban ou un AVK. Parmi ces patients, le critère de non inclusion le plus représenté était celui des « maladies du sang et des organes hématopoïétiques et certains troubles du système immunitaire » avec, en particulier, les anémies nutritionnelles (par carence en fer notamment).

Les exclusions liées aux situations de prévention de la maladie thromboembolique veineuse, correspondant aux patients avec actes orthopédiques ostéo-articulaires et musculaires du membre inférieur représentaient respectivement 3346 (21,2%), 6271 (37,5%) et 1441 (2,9%) patients des populations incidentes après premières exclusions.

Enfin, au sein des cohortes finales de NACO, 70,5% (N=8745) des patients dabigatran *versus* 47,0% (N=4905) des patients rivaroxaban débutaient un traitement avec une spécialité à faible dosage (dabigatran 110 mg et 75 mg ou rivaroxaban 10 mg ou 15 mg). Au sein de la cohorte AVK, 40 571 (83,2%) patients débutaient un traitement sous fluindione (PREVISCAN®) et 5996 (12,3%) sous warfarine (COUMADINE®).

2. Caractéristiques des patients inclus

Le tableau II présente les caractéristiques des patients inclus dans chaque cohorte (dabigatran, rivaroxaban et AVK) par type de dosages (faibles ou fort) de NACO.

2.1. Dabigatran *versus* AVK

Les patients traités par dabigatran, plus fréquemment des hommes, étaient significativement plus âgés que les patients AVK (en moyenne 73,3 ans *versus* 68,5 ans), la part des patients de 80 ans et plus atteignant 34,3% *versus* 28,5% des patients AVK.

En termes d'indications des traitements retrouvées, 70,7% des patients débutant un traitement par dabigatran *versus* 43,9% des patients AVK ont pu être classés comme « patients FA totale » en combinant l'algorithme « FA non hospitalisée » (Annexe 1) et le code CIM10-I48 des hospitalisations (diagnostics principal, relié ou associé soit FA dite « hospitalisée ») et des ALD.

Tableau II. Caractéristiques des patients inclus par cohortes.

	AVK (N=48750)	DABIGATRAN (N=12403)			p*	RIVAROXYBAN (N=10436)			p*
		75 ou 110	150	Total		10 ou 15	20	Total	
Age moyen [¥] (années)	68,5±15	76,4±11	66,0±10	73,3±12	<0,0001	70,1±16	67,0±13	68,4±15	0,0422
Age					<0,0001				<0,0001
18 – 49	14,1%	3,1%	7,0%	4,3%		14,5%	11,6%	13,0%	
50 – 64	21,0%	10,4%	31,2%	16,5%		17,6%	25,0%	21,5%	
65 – 74	21,5%	20,3%	41,6%	26,6%		17,5%	30,3%	24,3%	
75 – 79	14,9%	19,7%	15,3%	18,4%		14,3%	15,8%	15,1%	
80 ans et +	28,5%	46,5%	4,9%	34,3%		36,1%	17,2%	26,1%	
Sexe					<0,0001				0,0007
Femmes	51,7%	52,3%	34,2%	47,0%		56,6%	43,8%	49,8%	
Défavorisation[§] (hors DOM)					0,0018				<0,0001
<1 ^{er} quintile	18,1%	20,7%	16,9%	19,6%		22,2%	19,3%	20,7%	
≥4 ^{ème} quintile	21,7%	20,7%	21,1%	20,8%		18,9%	19,7%	19,3%	
..DOM [§]	1,8%	1,4%	1,6%	1,5%	0,0088	1,2%	1,0%	1,1%	<0,0001
Prescripteur initial					<0,0001				<0,0001
Hospitalier	35,1%	30,1%	32,9%	30,9%		17,4%	19,7%	18,6%	
Omnipraticien libéral	42,0%	28,2%	21,5%	26,2%		46,5%	33,9%	39,8%	
Cardiologue libéral	20,1%	38,5%	43,4%	39,9%		28,7%	43,9%	36,8%	
Autre spécialité libérale	2,8%	3,2%	2,3%	2,9%		7,4%	2,5%	4,8%	
Score CHA₂DS₂-VASC					<0,0001				<0,0001
moyen [¥]	3,4±1,6	3,6±1,5	2,4±1,5	3,2±1,6		3,7±1,4	2,8±1,5	3,1±1,6	<0,0001
0	4,5%	2,2%	10,3%	4,6%	0,7149	2,1%	7,7%	5,6%	0,0025
1	8,8%	6,0%	17,7%	9,6%	0,0490	4,0%	12,6%	9,3%	0,3294
[3 - 6]	67,8%	76,6%	45,6%	67,2%	0,3342	80,3%	56,2%	65,5%	0,0022
Score CHADS₂[¥] (moyen)	2,0±1,2	2,1±1,2	1,4±1,1	1,9±1,2	<0,0001	2,1±1,1	1,6±1,1	1,8±1,1	<0,0001
Score HAS-BLED >=3[¥]	34,6%	50,6%	32,7%	45,3%	<0,0001	37,2%	33,5%	35,3%	0,2390
Indications									
FA totale [§]	43,9%	70,0%	72,5%	70,7%	<0,0001	38,1%	53,8%	46,4%	<0,0001
FA hospitalisée ^Δ	28,8%	40,1%	40,5%	40,2%	<0,0001	19,7%	26,4%	23,2%	<0,0001
TVP / EP	36,9%	4,7%	4,6%	4,7%	<0,0001	30,4%	22,0%	25,9%	<0,0001
Comorbidités									
Insuffisance cardiaque	17,8%	23,4%	19,7%	22,3%	<0,0001	17,4%	15,9%	16,6%	0,0031
Diabètes	17,6%	20,2%	19,5%	20,0%	0,5870	14,4%	17,3%	15,9%	<0,0001
Insuffisance rénale chronique	3,8%	2,6%	1,0%	2,1%	<0,0001	2,5%	1,3%	1,9%	<0,0001
Démences	4,4%	4,9%	0,8%	3,7%	<0,0001	4,1%	1,6%	2,8%	<0,0001
HTA (médicaments)	59,4%	73,3%	64,3%	70,6%	<0,0001	58,8%	60,5%	59,7%	0,9402
Hépatites chroniques	0,4%	0,3%	0,4%	0,3%	0,1886	0,4%	0,3%	0,3%	0,1913
ATDs d'AVC ischémique ou ES	6,8%	7,0%	6,0%	6,7%	0,0168	3,6%	3,9%	3,7%	<0,0001
ATDs d'AIT	1,9%	2,4%	2,1%	2,3%	0,1711	1,5%	1,2%	1,4%	0,0004
Cardiopathies ischémiques	17,8%	23,1%	14,9%	20,7%	0,9770	15,7%	15,3%	15,5%	<0,0001
Maladie vasculaire périphérique	6,9%	7,1%	4,7%	6,4%	<0,0001	5,6%	4,7%	5,1%	<0,0001
ATDs d'hémorragies majeures	2,3%	2,6%	1,9%	2,4%	0,9752	2,2%	1,9%	2,0%	0,1190
Ethylisme chronique hospitalisé	2,0%	1,4%	1,9%	1,5%	0,0245	1,0%	1,1%	1,0%	<0,0001
Tabagisme substitué/hospitalisé	4,9%	2,9%	4,9%	3,5%	0,0221	2,6%	3,0%	2,8%	<0,0001
Comédications									
Hétéroïdes cardiotoniques	6,8%	9,2%	7,7%	8,8%	<0,0001	5,7%	7,0%	6,4%	0,3121
Antiarythmiques	31,8%	50,2%	56,9%	52,2%	<0,0001	28,4%	43,8%	36,5%	<0,0001
Dérivés nitrés	7,2%	9,1%	4,5%	7,7%	0,0130	6,3%	4,7%	5,4%	<0,0001
Hypolipémiants	40,6%	47,4%	44,6%	46,6%	0,0169	36,0%	41,4%	38,8%	<0,0001
Corticoides	13,8%	12,5%	12,6%	12,5%	0,0021	13,5%	13,1%	13,3%	0,2271
Protecteurs gastriques	40,6%	42,6%	35,0%	40,3%	0,0002	38,0%	35,3%	36,6%	<0,0001
Benzodiazépines	30,5%	31,2%	22,5%	28,6%	<0,0001	28,1%	24,8%	26,3%	<0,0001
Antiagrégants plaquettaire	38,3%	55,2%	44,0%	51,9%	<0,0001	39,1%	42,6%	40,9%	<0,0001
AINS	23,1%	19,1%	22,3%	20,0%	0,0477	26,3%	24,2%	25,2%	<0,0001
Interactions pharmacologiques[¥]									
Héparines	44,1%	5,5%	7,0%	6,0%	<0,0001	14,0%	12,8%	13,4%	<0,0001
Antiagrégants plaquettaire	23,2%	30,8%	23,2%	28,6%	<0,0001	21,7%	23,1%	22,4%	0,0212
AINS	7,2%	6,1%	7,8%	6,6%	0,0246	11,9%	8,9%	10,3%	<0,0001

¥ Valeurs moyennes (±écart type) ; * valeurs p correspondant à la comparaison du total de chaque NACO versus total AVK et ajustées sur sexe et âge pour les variables 'indications', 'comorbidités' et 'comédications'; ∇ délivrance dans les ±15 jours autour de la date index ; § Indices de défavorisation sociale selon Rey et al, BMC Public Health. 2009 (données 2009) ; Δ Patients dits FA identifiés uniquement grâce au code I48 du PMSI (hospitalisations) ; ∅ Patients dits traités pour FA, identifiés à la fois par l'algorithme CNAMTS 'FA non hospitalisée' et le code CIM-10 I48 des hospitalisations et affections longue durée.
 AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens ; AIT=Accident ischémique transitoire ; ATDs= Antécédents ; AVC=Accident vasculaire cérébral ; EP=Embolie pulmonaire ; ES=embolie systémique ; FA=Fibrillation auriculaire (non valvulaire) ; HTA=Hypertension artérielle ; TVP=Thrombose veineuse profonde.

Le code I48 des seules données d'hospitalisations ne permettait d'identifier une FA que chez 40,2% *versus* 28,8% des patients pour les cohortes dabigatran et AVK respectivement. On retrouvait près de 5% *versus* 37% des patients traités dans « l'indication TVP/EP ». Ces proportions ne varient pas en fonction du groupe de dosages de dabigatran.

D'après le calcul des scores cliniques de risques modifiés (car adaptés aux données de bases de données de remboursements) :

- les patients initiant le dabigatran présentaient un risque hémorragique (score HAS-BLED modifié) à l'initiation du traitement supérieur à celui des patients débutant un traitement par AVK (HAS-BLED ≥ 3 à l'initiation : 45,3% vs 34,6%, $p < 0,0001$) ;
- ces mêmes patients avaient un risque artériel thrombotique (scores CHA_2DS_2-VASc modifié) significativement inférieur à celui des patients AVK bien que proche (CHA_2DS_2-VASc : $3,2 \pm 1,6$ *versus* $3,4 \pm 1,6$; $p < 0,0001$) pour les patients identifiés comme traités dans l'indication FA (algorithme « FA non hospitalisée » ou code CIM10-I48 d'hospitalisations/ALD).

En considérant le poids de l'âge dans ces scores, remarquons qu'en termes de comorbidités associées au risque hémorragique, les patients dabigatran avaient ainsi significativement moins fréquemment d'insuffisance rénale chronique hospitalisée (2,1% vs 3,8%, $p < 0,0001$), de démences (3,7% vs 4,4%, $p < 0,0001$), autant d'antécédents d'hémorragies majeures (2,3% vs 2,4%, $p = 0,975$) et semblaient moins fumeurs et moins hospitalisés pour éthylisme chronique.

Les patients débutant un traitement par dabigatran présentaient plus fréquemment des comorbidités cardiovasculaires (hypertension artérielle : 70,6% vs 59,4%, insuffisance cardiaque : 22,3% vs 17,8%, diabète, cardiopathies ischémiques) et avaient plus fréquemment des comédications cardio-vasculaires associées (dérivés nitrés, hypolipémiants, antiarythmiques), les antiagrégants plaquettaires étant prescrits à 51,9% des patients dabigatran contre 38,3% des patients initiant un AVK. Près de 40% de leurs prescriptions initiales émanaient d'ailleurs de médecins spécialistes cardiologues *versus* 20% pour les AVK. En termes d'indice de défavorisation sociale, les patients initiés sous dabigatran résidaient dans des zones plus favorisées que les patients AVK.

Les résultats par dosage de dabigatran montrent deux structures de population très différentes en termes de répartition des caractéristiques entre faibles et fort dosages. En effet, comparés aux patients débutant le dosage fort de dabigatran 150 mg, les patients sous dabigatran 110mg ou 75mg étaient plus souvent des femmes (52,3% vs 34,2), particulièrement plus âgés (en moyenne 76,4 ans vs 66,0 avec 46,5% vs 4,9% de patients âgés de 80 ans et plus) et avaient des risques thrombotiques artériels et hémorragiques moyens plus élevés (CHA_2DS_2-VASc : 3,6 vs 2,4 et HAS-BLED ≥ 3 : 50,6% vs 32,7%). La répartition des comorbidités illustre également cette différence d'âge et/ou d'état de santé en faveur de patients traités par dabigatran 150 mg.

2.2. Rivaroxaban *versus* AVK

Par rapport à la comparaison des cohortes dabigatran et AVK, les caractéristiques des patients initiant un traitement par rivaroxaban étaient globalement soit plus comparables à celles des patients débutant un AVK soit allaient dans le sens inverse de celles patients traités par

dabigatran (Tableau II). En effet, les patients des deux cohortes rivaroxaban et AVK avaient un âge moyen comparable (68,4 vs 68,5 mais avec 26,1% de patients âgés de 80 ans et plus vs 28,5%) et la différence de risque hémorragique à l'inclusion était non statistiquement significative (HAS-BLED ≥ 3 : 35,3% vs 34,6%, $p=0,239$). On retrouvait au total 46,4% de patients rivaroxaban *versus* 43,9% de patients AVK traités dans l'indication FA (FA totale). Près de 40% des leurs prescriptions initiales émanaient communément de médecins généralistes.

Par ailleurs, comparés aux patients AVK, les patients rivaroxaban étaient plus fréquemment des hommes, leur score risque thrombotique artériel mesuré par le CHA₂DS₂-VASc était plus faible ($3,1\pm 1,6$ vs $3,4\pm 1,6$, $p<0,0001$) et ils avaient moins d'insuffisance rénale chronique hospitalisée (1,9% vs 3,8%, $p<0,0001$), autant d'antécédents d'hémorragies majeures (2,0% vs 2,3%, $p=0,11$) ou encore moins de démences (2,8% vs 4,4%, $p<0,0001$), de tabagisme ou d'éthylisme chronique. Ils présentaient moins fréquemment d'antécédents d'AVC ischémiques (3,7% vs 6,8%, $p<0,0001$), d'insuffisance cardiaque, de diabète, de cardiopathies ischémiques et prenaient significativement moins d'hypolipémiants.

En outre, comme chez les patients dabigatran, les antiarythmiques (36,5% vs 31,8%, $p<0,0001$) et les antiagrégants plaquettaires (40,9% vs 38,3%, $p<0,0001$) restaient plus souvent prescrits chez les patients initiant rivaroxaban *versus* un AVK. Enfin, comparativement aux patients AVK, la part des patients au-delà du 4^{ème} quintile de l'indice défavorisation (plus défavorisés) était plus faible chez les patients sous rivaroxaban (19,3% vs. 21,7%, $p<0,0001$).

Comme observé pour la cohorte dabigatran, les caractéristiques des patients en fonction du dosage de rivaroxaban initié à la date index montrent deux structures de population très différentes. En effet, comparés aux patients débutant rivaroxaban 20 mg, les patients sous dosages dits faibles, rivaroxaban 10mg ou 15 mg, étaient plus âgés (en moyenne 70,1 ans vs 67,0 ans avec 36,1% vs 17,2% de patients âgés de 80 ans et plus), plus souvent des femmes, et avaient des risques thrombotiques artériels et hémorragiques plus élevés. Les répartitions de la majorité des comorbidités et des comédications suivent cette tendance mais la différence entre les deux types de dosages est moins marquée que dans le cas de la cohorte dabigatran.

3. Analyse de sécurité: évènements hémorragiques

3.1. Dabigatran *versus* AVK

3.1.1. Nature des hémorragies majeures

Le tableau III présente la fréquence détaillée des types d'hémorragies majeures en fonction des trois groupes de traitement (effectif en nombre de patients). Concernant le dabigatran, à la différence des patients AVK ou rivaroxaban, la majorité des hémorragies étaient gastro-intestinales (52,9% des hémorragies sous dabigatran) composées majoritairement d'hémorragies de l'anus et du rectum. Les patients de la cohorte dabigatran, plus âgés que les autres, présentaient la proportion

d'hémorragies intracrâniennes la plus élevée des trois groupes (20,6% des hémorragies vs 17,9% pour AVK et 13,6% pour rivaroxaban)

Tableau III. Types d'hémorragies selon le groupe de traitement.

	AVK		DABIGATRAN		RIVAROXABAN	
	N	%	N	%	N	%
Intracrâniennes dont	70	17,9%	14	20,6%	9	13,6%
Hémorragies intracérébrales	30	7,7%	4	5,9%	4	6,1%
Hémorragies sous-durales traumatiques	17	4,3%	3	4,4%	1	1,5%
Autres hémorragies intracrâniennes non traumatiques	7	1,8%	4	5,9%	2	3,0%
Autres	17	4,3%	3	4,4%	2	3,0%
Gastro-intestinales dont	127	32,5%	36	52,9%	25	37,9%
Hémorragies de l'anus et du rectum	54	13,8%	20	29,4%	9	13,6%
Mélaena	24	6,1%	8	11,8%	9	13,6%
Hémorragies gastro-intestinale, sans précision	19	4,9%	4	5,9%	3	4,5%
Autres	32	8,2%	4	5,9%	4	6,1%
Autres hémorragies dont	194	49,6%	18	26,5%	32	48,5%
Hématuries, sans précision	71	18,2%	8	11,8%	17	25,8%
Épistaxis	37	9,5%	4	5,9%	8	12,1%
Anémies post-hémorragique aiguës	28	7,2%	1	1,5%	4	6,1%
Hémoptysies	10	2,6%	1	1,5%	1	1,5%
Autres	49	12,5%	4	5,9%	2	3,0%
Total	391	100,0%	68	100,0%	66	100,0%

N= effectifs en nombre de patients ; % données en fonction du nombre total de patients ayant présenté au moins une hémorragie.

3.1.2. Analyse principale : hémorragies majeures pour dabigatran tous dosages confondus et toutes indications confondues

En analyse principale, comparant aux patients AVK les patients débutant un traitement par dabigatran, tous dosages confondus et toutes indications confondues (FA et TVP/EP), on observe après ajustement sur l'ensemble des covariables définies en II, une réduction statistiquement significative (HR ajusté : 0,68 [0,52 - 0,89]) de l'incidence des hémorragies sous dabigatran *versus* AVK dans les 90 premiers jours suivant l'initiation du traitement chez les patients naïfs de tout traitement anticoagulant (Tableau IV).

Les différences de caractéristiques des patients initiant le dabigatran *versus* AVK présentées en III.2., en particulier celles observées entre types de dosages, soulignent la nécessité de n'interpréter les résultats précédant qu'à la lumière des différentes analyses de sensibilité suivantes.

3.1.3. Analyses de sensibilité : hémorragies majeures

Analyse par type de dosages de dabigatran (faibles/fort)

Après constitution de deux cohortes de patients dabigatran (initiation du traitement par types de dosages), les résultats conservent la tendance observée d'une réduction des hémorragies

majeures sous dabigatran *versus* AVK tout juste significative (HRa=0,75 [0,56;1,00]) pour le groupe de patients initiés avec les dosages les plus faibles (70,5% des patients concernés). Une réduction plus importante et statistiquement significative des événements hémorragiques (HRa=0,52 [0,29;0,93]) est observée pour les patients initiant les spécialités à base de dabigatran 150 mg *versus* AVK (Tableau IV).

Restriction par niveau de score hémorragique HAS-BLED

La réduction significative des hémorragies majeures sous dabigatran comparativement aux AVK, observée en analyse principale, n'est pas retrouvée chez les patients présentant un risque hémorragique le plus élevé (HAS-BLED \geq 3) mais seulement chez les patients à moindre risque hémorragique (HAS-BLED<3).

Restriction par indication thérapeutique : fibrillation auriculaire non valvulaire

Chez les patients traités dans le cadre de l'indication fibrillation auriculaire (strictement hospitalisée ou non), on ne retrouve pas, avant et après ajustement, de différence significative entre dabigatran et AVK vis-à-vis de la survenue d'hémorragie majeure (Tableau IV).

Restriction aux patients sans facteurs identifiés susceptibles de majorer le risque hémorragique

Dans cette analyse, ont été exclus les patients présentant en analyse principale (tous dosages confondus et toutes indications confondues) les comorbidités suivantes : insuffisance rénale chronique hospitalisée, hépatites chroniques hospitalisées, démences (hospitalisées ou traitée) et antécédents d'hémorragies majeures. Ces facteurs étaient retrouvés comme significativement associés à la survenue d'hémorragies majeures toutes choses égales par ailleurs.

Les résultats montrent alors une tendance non significative à la réduction des hémorragies majeures sous dabigatran *versus* AVK (Tableau IV).

Cas des patients avec codélivrance d'héparines à l'inclusion

A l'initiation du traitement c'est-à-dire à la date index, 1,0% de patients de la cohorte dabigatran et 35,9% patients de la cohorte AVK avaient une codélivrance de spécialité à base d'héparine. Les résultats de l'analyse principale n'ont pas fait l'objet d'un ajustement sur cette variable «codélivrance d'héparine à la date index».

Dans une première analyse de sensibilité les patients avec codélivrance d'héparine ont été exclus de l'analyse tous dosages et indications confondus : la réduction des hémorragies sous dabigatran *versus* AVK n'est plus significative (HR ajusté de 0,77 [0,58;1,02] vs 0,68 [0,52;0,89] en analyse principale). Dans une seconde analyse de sensibilité (Tableau IV), l'ajustement de l'analyse principale a également tenu compte de la variable «codélivrance d'héparine à la date index» : comme dans l'analyse précédente les résultats ajustés ne retrouvent plus de réduction significative des hémorragies majeures sous dabigatran comparativement aux AVK que les dosages faibles ou fort soient confondus ou non (HR ajusté de 0,77 [0,58;1,01] ; dabigatran 75/110 : HR ajusté de 0,83 [0,61;1,12] ; dabigatran 150 : HR ajusté de 0,59 [0,33;1,07]).

Tableau IV. Hémorragies majeures : effectifs, durée de suivi, taux d'incidence et mesures d'association.

	Nombre de patients	Nombre de cas	Durée du suivi ^a	Taux d'incidence ^b	IRR ^c [IC à 95%]	HR ajusté ^d [IC à 95%]
1. Analyse principale^e						
DABIGATRAN	12 403	68	2 475	27,5	0,71 [0,55 - 0,91]	0,68 [0,52 - 0,89]
RIVAROXABAN	10 436	66	1 917	34,4	0,88 [0,68 - 1,15]	0,95 [0,73 - 1,24]
AVK	48 750	391	10 047	38,9	1	1
2. Analyses de sensibilité						
> Par type de dosages						
DABIGATRAN 75-110	8 745	56	1 773	31,6	0,81 [0,61 - 1,07]	0,75 [0,56 - 1,00]
150	3 658	12	703	17,1	0,44 [0,25 - 0,78]	0,52 [0,29 - 0,93]
RIVAROXABAN 10-15	4 905	42	910	46,2	1,19 [0,86 - 1,63]	1,20 [0,87 - 1,66]
20	5 531	24	1 007	23,8	0,61 [0,41 - 0,92]	0,69 [0,45 - 1,04]
AVK	48 750	391	10 047	38,9	1	1
> Par strate de score HAS-BLED^f						
HAS-BLED < 3						
DABIGATRAN	6 784	26	1 346	19,3	0,61 [0,41 - 0,92]	0,57 [0,37 - 0,88]
RIVAROXABAN	6 757	28	1 242	22,5	0,71 [0,48 - 1,06]	0,77 [0,52 - 1,15]
AVK	31 859	208	6 589	31,6	1	1
HAS-BLED ≥ 3						
DABIGATRAN	5 619	42	1 129	37,2	0,70 [0,50 - 0,98]	0,77 [0,55 - 1,09]
RIVAROXABAN	3 679	38	675	56,3	1,06 [0,75 - 1,51]	1,15 [0,80 - 1,65]
AVK	16 891	183	3 458	52,9	1	1
> Par indications						
FA hospitalisée^g						
DABIGATRAN	4 654	30	927	32,3	0,70 [0,47 - 1,05]	0,72 [0,48 - 1,08]
RIVAROXABAN	2 232	21	402	52,3	1,14 [0,71 - 1,81]	1,15 [0,72 - 1,85]
AVK	12 385	117	2 542	46,0	1	1
FA totale^h						
DABIGATRAN	8 443	55	1 684	32,7	0,79 [0,58 - 1,07]	0,80 [0,59 - 1,09]
RIVAROXABAN	4 651	31	848	36,5	0,88 [0,60 - 1,29]	0,94 [0,64 - 1,39]
AVK	19 713	168	4 049	41,5	1	1
TVP / EP						
RIVAROXABAN	2 514	13	467	27,9	0,73 [0,41 - 1,29]	0,80 [0,45 - 1,43]
AVK	16 307	129	3 384	38,1	1	1
> Exclusions patients à risqueⁱ						
DABIGATRAN	11 410	61	2 277	26,8	0,78 [0,60 - 1,03]	0,76 [0,57 - 1,02]
RIVAROXABAN	9 757	55	1 795	30,6	0,90 [0,67 - 1,19]	0,92 [0,69 - 1,23]
AVK	43 851	310	9 060	34,2	1	1
> Ajustement sur j héparines à JO^{di}						
DABIGATRAN	12 403	68	2 475	27,5	0,71 [0,55 - 0,91]	0,77 [0,58 - 1,01]
RIVAROXABAN	10 436	66	1 917	34,4	0,88 [0,68 - 1,15]	1,10 [0,83 - 1,46]
AVK	48 750	391	10 047	38,9	1	1

a Exprimée en personnes-années ; b Bruts et exprimés pour 1000 personnes-années ; c IRR=rapport des taux bruts d'incidence ; d Ajustement sur âge, sexe, indice de défavorisation, indication, spécialité du primo-prescripteur, ensemble des comorbidités et comédications (sauf tabac, éthylisme chronique et interactions) ; e Analyse toutes indications (FA+TVP/EP) et dosages confondus de NACO ; f HAS-BLED : score de risque hémorragique modifié ; g Patients dits FA identifiés uniquement grâce au code I48 du PMSI (hospitalisations) ; h Patients dits FA identifiés par algorithme CNAMTS et I48 (hospitalisations/ALD) ; i Exclusion patients si comorbidité suivante à date index : Insuffisance rénale chronique, hépatites chroniques, démences, antécédents d'hémorragie majeures ; j Patients avec codélivrance à la date index d'une spécialité à base d'héparine.

AVK : antivitamines K ; EP : embolie pulmonaire ; FA : fibrillation auriculaire ; HR : Hazard ratio ; TVP : thrombose veineuse profonde ; JO : date index

Autres analyses de sensibilité

Les résultats de l'analyse principale (HR ajusté=0,68 [0,52 ;0,89]) ne changent pas ou peu si on restreint le comparateur à la seule warfarine-COUMADINE® (HR ajusté=0,58 [0,39 ;0,88]) ou à la seule fluindione-PREVISCAN® (HR ajusté=0,67 [0,51;0,89]); lors de la prise en compte des hospitalisations pour « accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus, accident cérébrovasculaire SAI » (code CIM-10 'I64') dans la définition des hémorragies majeures (HR ajusté=0,71 [0,55;0,92]) ou encore lors de la restriction des événements hémorragiques aux événements non traumatiques, soit la suppression des codes diagnostics d'hospitalisations 'S063' à 'S066' (HR ajusté=0,68 [0,52;0,90]).

3.1.4. Evènement composite : Hémorragies majeures ou décès toutes causes.

L'ajout de l'évènement « décès toutes causes » aux événements hémorragiques ne change pas les résultats de l'analyse tous dosages et toutes indications confondus malgré un nombre d'évènements multiplié par trois. On retrouve en effet une réduction statistiquement significative de l'évènement composite « hémorragies majeures–décès toutes causes » chez les patients initiant le dabigatran comparativement aux AVK (Tableau V).

Tableau V. Hémorragies majeures ou décès toutes causes : effectifs, durée de suivi, taux d'incidence et mesures d'association.

	Nombre de patients	Nombre de cas	Durée du suivi ^a	Taux d'incidence ^b	IRR ^c [IC à 95%]	HR ajusté ^d [IC à 95%]
DABIGATRAN ^e	12 403	209	2 475	84,4	0,83 [0,71 - 0,96]	0,82 [0,70 - 0,95]
RIVAROXABAN ^e	10 436	140	1 917	73,0	0,72 [0,60 - 0,85]	0,87 [0,73 - 1,04]
AVK	48 750	1 026	10 047	102,1	1	1

a Exprimée en personnes-années ; b Exprimés pour 1000 personnes-années ; c IRR=ratio des taux bruts d'incidence ; d Ajustement sur âge, sexe, indice de défavorisation, spécialité du primo-prescripteur, indication, ensemble des comorbidités et comédications (sauf tabac, éthylisme chronique et interactions pharmacologiques); e Analyse toutes indications confondues (FA+TVP/EP) et tous dosages confondus de NACO

3.1.5. Analyse des interactions (modificateurs d'effet) : hémorragies majeures

Parmi les interactions testées comme pouvant modifier la mesure de la liaison traitement-hémorragies majeures (âge, sexe, « statut » rénal), seul l'âge ressort comme modificateur d'effet du traitement dabigatran avec un seuil à 75 ans ($p=0,07$).

Ainsi chez les patients de moins de 75 ans initiant une spécialité à base de dabigatran, la survenue d'hémorragies majeures est significativement réduite comparativement aux AVK. Cette réduction est n'était pas statistiquement significative chez les patients de 75 ans et plus (Tableau VI).

Tableau VI. Interactions, hémorragies majeures en fonction de l'âge : effectifs, durée de suivi, taux d'incidence et mesures d'association.

	Nombre de patients	Nombre de cas	Durée du suivi ^a	Taux d'incidence ^b	IRR [IC à 95%] ^c	HR ajusté ^d [IC à 95%]
Age < 75 ans						
DABIGATRAN ^e	5 872	17	1 168	14,6	0,48 [0,29 - 0,79]	0,45 [0,27 - 0,75]
RIVAROXABAN ^e	6 135	24	1 134	21,2	0,70 [0,45 - 1,07]	0,75 [0,48 - 1,15]
AVK	27 607	174	5 723	30,4	1	1
Age ≥ 75 ans						
DABIGATRAN ^e	6 531	51	1 307	39,0	0,78 [0,57 - 1,05]	0,83 [0,60 - 1,14]
RIVAROXABAN ^e	4 301	42	783	53,7	1,07 [0,77 - 1,49]	1,11 [0,79 - 1,56]
AVK	21 143	217	4 324	50,2	1	1

a Exprimée en personnes-années ; b Bruts et exprimés pour 1000 personnes-années ; c IRR=rapport des taux bruts d'incidence ; d Ajustement sur âge, sexe, indice de défavorisation, spécialité du primo-prescripteur, indication, ensemble des comorbidités et comédications (sauf tabac, éthylisme chronique et interactions pharmacologiques); e Analyse toutes indications confondues (FA+TVP/EP) et tous dosages confondus de NACO

3.2. Rivaroxaban versus AVK

3.2.1. Nature des hémorragies majeures

Concernant le rivaroxaban, près de la moitié des hémorragies survenues au cours du suivi appartenait au groupe « autres hémorragies » (48,5%) c'est-à-dire hémorragies non-intracrâniennes et non gastro-intestinales dont les plus fréquentes étaient les hématuries (25,8% du total). La nature des hémorragies survenues au cours du suivi est plus proche de celle des AVK que de celle du dabigatran. Comparativement à la cohorte AVK, les patients initiant le rivaroxaban avaient une proportion moindre d'hémorragies intracrâniennes et plus importante d'hémorragies gastro-intestinales (Tableau III).

3.2.2. Analyse principale, hémorragies majeures : rivaroxaban tous dosages confondus et toutes indications confondues

Les résultats ajustés de l'analyse principale qui compare aux patients initiant un AVK ceux débutant un traitement par rivaroxaban tous dosages confondus et toutes indications confondues, ne montrent pas de différence statistiquement significative entre rivaroxaban et AVK vis-à-vis de la survenue d'hémorragies majeures dans les 90 premiers jours suivant l'initiation du traitement chez les patients naïfs de tout traitement anticoagulant (HR ajusté : 0,95 [0,73;1,24]). L'interprétation de ces résultats doit tenir compte des résultats des analyses de sensibilité (Tableau IV).

3.2.3. Analyses de sensibilité: hémorragies majeures

Restriction par type de dosages de rivaroxaban (faibles/fort)

Les analyses par types de dosages ne montrent pas de différence significative entre rivaroxaban et AVK vis-à-vis de la survenue d'hémorragies majeures mais on note une tendance à l'augmentation

du HR par rapport à l'analyse principale chez les patients sous rivaroxaban faibles doses *versus* AVK (47,0% des patients rivaroxaban) contrairement aux patients sous fortes doses (Tableau IV).

Restriction par niveau de score hémorragique HAS-BLED

Les analyses par niveau de score hémorragique HAS-BLED ne montrent pas de différence significative entre rivaroxaban et AVK vis-à-vis de la survenue d'hémorragies majeures quel que soit le groupe de risque hémorragique à l'initiation (Tableau IV).

Restriction par indication thérapeutique : fibrillation auriculaire non valvulaire

Chez les patients traités dans le cadre de l'indication fibrillation auriculaire (strictement hospitalisée ou non), on ne retrouve pas, avant et après ajustement, de différence significative entre rivaroxaban et AVK vis-à-vis de la survenue d'hémorragie majeures (Tableau IV).

Chez patients traités dans le cadre de l'indication « TVP/EP », les résultats, ajustés ou non, ne montrent pas de différence significative entre rivaroxaban et AVK (HR ajusté : 0,80 [0,45 - 1,43]).

Restrictions aux patients sans facteurs identifiés susceptibles de majorer le risque hémorragique

Dans cette analyse, les résultats sont comparables à ceux de l'analyse principale et ne montrent pas de différence significative entre rivaroxaban et AVK (Tableau II) vis-à-vis de la survenue d'hémorragies majeures.

Cas des patients avec codélivrance d'héparines à l'inclusion

A la date index, 2,1% de patients de la cohorte rivaroxaban *versus* 35,9% patients de la cohorte AVK avaient une codélivrance de spécialité à base d'héparine. Les résultats de l'analyse principale n'ont pas fait l'objet d'un ajustement sur cette variable «codélivrance d'héparine à la date index ». Lorsque cette variable est prise en compte dans l'ajustement de l'analyse principale, les résultats ajustés ne montrent pas de différence significative entre rivaroxaban et AVK vis-à-vis de la survenue d'hémorragies majeures malgré une tendance à l'augmentation du HR ajusté (HR=1,10 [0,83;1,46] ; Tableau IV).

Lorsque l'on exclut les patients avec «codélivrance d'héparine à la date index » de l'analyse principale, les résultats restent superposables à l'analyse de sensibilité précédente (HR ajusté de 1,13 [0,85;1,50] vs 0,95 [0,73;1,24] en analyse principale).

Autres analyses de sensibilité

Les résultats de l'analyse principale (HR ajusté=0,95 [0,73;1,24]) ne changent pas ou peu si on restreint le comparateur à la seule fluindione-PREVISCAN® (HR ajusté=0,92 [0,70;1,21]) ou à la seule warfarine-COUMADINE® (HR ajusté=1,14 [0,75;1,71]); lors de la prise en compte des hospitalisations pour « accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus, accident cérébrovasculaire SAI » dans la définition des hémorragies majeures (HR ajusté=0,96 [0,74;1,24]) ou encore lors de la restriction des événements hémorragiques aux événements non traumatiques (HR ajusté=0,98 [0,75;1,29]).

3.2.4. Evènement composite : Hémorragies majeures ou décès toutes causes

L'ajout de l'évènement « décès toutes causes » aux évènements hémorragiques ne change pas les résultats de l'analyse des hémorragies majeures sous rivaroxaban tous dosages et toutes indications confondus malgré un nombre d'évènements multiplié par deux. On retrouve en effet l'absence de différence statistiquement significative pour l'évènement composite « hémorragies majeures–décès toutes causes » chez les patients initiant le rivaroxaban comparativement aux AVK (Tableau V).

3.2.5. Analyse des interactions (modificateurs d'effet) : hémorragies majeures

Aucune des interactions testées comme pouvant modifier la mesure de la liaison traitement-hémorragies majeures (âge, sexe, « statut » rénal), ne ressort significative dans le cas du rivaroxaban. L'interaction traitement-âge avec un seuil à 75 ans est proche de la significativité ($p=0,12$). L'analyse est présentée dans le Tableau VI : pas de différence significative entre rivaroxaban et AVK vis-à-vis de la survenue d'hémorragies majeures dans chaque sous-groupe d'âge.

4. Événements artériels thrombotiques

4.1. Accident vasculaire cérébral ou embolie systémique

4.1.1. Dabigatran versus AVK

Analyse principale

Dans l'analyse principale, les patients inclus ont été sélectionnés à la fois grâce à l'algorithme d'identification CNAMTS « FA non hospitalisée » et via le CIM10-I48 (hospitalisations ou ALD). Les résultats, ajustés ou non, ne montrent pas de différence significative entre dabigatran et AVK sur la survenue des AVC ischémique ou des ES dans les 90 premiers jours suivant l'initiation du traitement chez les patients FA naïfs de tout traitement anticoagulant (Tableau VII). Comme dans les analyses de sensibilité suivantes, le faible nombre de cas explique la largeur des intervalles de confiance dans ces analyses d'efficacité (Tableaux VII et VIII).

Analyses de sensibilité

- Analyse chez les patients hospitalisés pour FA

Chez la cohorte de patients ayant eu un antécédent d'hospitalisation pour FA (code diagnostic PMSI CIM-10 I48) dans les quatre années précédant l'initiation de l'anticoagulant oral, on ne retrouve pas de différence significative entre dabigatran et AVK sur la survenue des AVC ischémique ou des ES dans les 90 premiers jours suivant l'initiation du traitement avec une tendance ($HR_a=1,55$ [0,93;2,58] vs en analyse principale : 1,18 [0,78;1,78]) à l'augmentation du HR (Tableau VII).

- Restriction par sous-groupes de dosages de dabigatran (faibles/fort)

Les analyses par sous-groupes de dosages de dabigatran (faibles ou fort) ne retrouvent de différence significative entre dabigatran et AVK sur la survenue d'AVC ischémique ou ES dans les 90 premiers jours suivant l'initiation du traitement chez les patients FA naïfs de tout traitement anticoagulant (Tableau VII).

- Evènement composite : AVC ischémique ou ES ou décès toutes causes

Chez les patients identifiés comme traités pour FA (par algorithme FA ou via I48), on ne retrouve pas de différence significative entre dabigatran et AVK sur la survenue d'AVC ischémique ou ES ou décès toutes causes dans les 90 premiers jours de traitement (Tableau VII).

Tableau VII. Accident vasculaire cérébral ischémique ou embolie systémique : effectifs, durée de suivi, taux d'incidence et mesures d'association.

	Nombre de patients	Nombre de cas	Durée du suivi ^a	Taux d'incidence ^b	IRR [IC à 95%] ^c	HR ajusté [IC à 95%] ^d
1. Analyse principale (FA totale)						
DABIGATRAN	8 443	33	1 687	19,6	1,09 [0,72 - 1,64]	1,18 [0,78 - 1,78]
RIVAROXABAN	4 651	12	851	14,1	0,78 [0,43 - 1,45]	0,87 [0,46 - 1,61]
AVK	19 713	73	4 061	18,0	1	1
2. Analyses de sensibilité						
> Patients FA hospitalisée						
DABIGATRAN	4 654	23	928	24,8	1,37 [0,83 - 2,27]	1,55 [0,94 - 2,58]
RIVAROXABAN	2 232	7	404	17,3	0,96 [0,43 - 2,13]	1,12 [0,50 - 2,51]
AVK	12 385	46	2 552	18,0	1	1
> Par type de dosages						
DABIGATRAN 75-110	5 895	28	1 198	23,4	1,30 [0,84 - 2,01]	1,24 [0,80 - 1,93]
150	2 548	5	490	10,2	0,57 [0,23 - 1,41]	0,82 [0,32 - 2,09]
RIVAROXABAN 10-15	1 790	6	329	18,2	1,01 [0,44 - 2,33]	0,89 [0,38 - 2,08]
20	2 861	6	521	11,5	0,64 [0,28 - 1,47]	0,84 [0,36 - 1,96]
AVK	19 713	73	4 061	18,0	1	1
> AVC ou ES ou décès (FA totale)						
DABIGATRAN	8 443	136	1 687	80,6	0,83 [0,68 - 1,00]	0,96 [0,78 - 1,16]
RIVAROXABAN	4 651	60	851	70,5	0,72 [0,55 - 0,95]	0,92 [0,70 - 1,21]
AVK	19 713	396	4 061	97,5	1	1
> AVC ou ES ou décès (FA hospitalisée)						
DABIGATRAN	4 654	91	928	98,0	0,89 [0,70 - 1,12]	1,03 [0,81 - 1,31]
RIVAROXABAN	2 232	34	404	84,2	0,76 [0,53 - 1,09]	0,92 [0,64 - 1,32]
AVK	12 385	282	2 552	110,5	1	1

a Exprimée en personnes-années ; b Bruts et exprimés pour 1000 personnes-années ; c IRR=ratio des taux bruts d'incidence ; d Ajustement sur âge, sexe, indice de défavorisation, spécialité du primo-prescripteur, indication, ensemble des comorbidités et comédications (sauf tabac, éthyliisme chronique et interactions pharmacologiques à l'initiation).

4.1.2. Rivaroxaban versus AVK

Analyse principale

Comme dans le cas du dabigatran, dans cette analyse, les patients inclus ont été sélectionnés à la fois grâce à la fois grâce à l'algorithme d'identification CNAMTS « FA non hospitalisée » et via le code I48 des données d'hospitalisation ou ALD. Dans les 90 premiers jours suivant l'initiation du traitement chez les patients FA naïfs de tout traitement anticoagulant, on ne retrouve pas de différence significative entre rivaroxaban et AVK vis-à-vis de la survenue d'AVC ischémique ou ES (Tableau VII).

Analyses de sensibilité

- Analyse chez les patients hospitalisés pour FA uniquement

Dans la cohorte de patients où l'indication FA a été définie uniquement avec les antécédents d'hospitalisation pour FA (code diagnostic PMSI CIM-10 I48), on ne retrouve pas de différence significative entre rivaroxaban et AVK sur la survenue des AVC ischémique ou des ES dans les 90 premiers jours suivant l'initiation du traitement malgré une tendance à l'augmentation du HR (1,12 [0,50;2,51] vs en analyse principale : 0,87 [0,46;1,61]).

- Restriction par sous-groupes de dosages de dabigatran (faibles/fort)

Les analyses par sous-groupes de dosages de rivaroxaban (faibles ou fort) ne retrouvent pas de différence significative entre rivaroxaban et AVK vis-à-vis de la survenue d'AVC ischémique ou d'ES dans les 90 premiers jours suivant l'initiation du traitement chez les patients FA naïfs de tout traitement anticoagulant (Tableau VII).

- Evènement composite : AVC ischémique ou ES ou décès toutes causes

Chez les patients identifiés comme traités pour FA (par algorithme FA ou code CIM-10 I48), on ne retrouve pas de différence significative entre rivaroxaban et AVK sur la survenue de l'évènement composite 'AVC ischémique ou ES ou décès toutes causes' dans les 90 premiers jours suivant l'initiation du traitement (Tableau VII).

4.2. Infarctus du myocarde (en prise en charge initiale)

Du fait du nombre très faible d'évènements retrouvés, seules les analyses non ajustées sont présentées pour cette partie de l'étude comparant AVK et NACO en termes de survenue d'IDM en prise en charge initiale chez des patients débutant un traitement anticoagulant oral.

4.2.1. Dabigatran versus AVK

Analyse principale

Dans l'analyse principale où les patients inclus ont été sélectionnés à la fois grâce à l'algorithme d'identification CNAMTS « FA non hospitalisée » et via le code CIM10-I48 (Hospitalisations, ALD), le rapport des taux bruts d'incidence ne montre pas de différence significative entre dabigatran et AVK concernant la survenue d'IDM en prise en charge initiale dans les 90 premiers jours suivant l'initiation du traitement (Tableau VIII).

Analyses de sensibilité

- Analyse chez les patients hospitalisés pour FA uniquement

Chez les patients où l'indication FA a été définie uniquement avec les antécédents d'hospitalisation pour FA, on ne retrouve pas de différence significative entre dabigatran et AVK sur la survenue la survenue d'IDM en prise en charge initiale dans les 90 premiers jours suivant l'initiation du traitement en analyse non ajustée (Tableau VIII).

- Restriction par sous-groupes de dosages de dabigatran (faibles/fort)

Les résultats bruts obtenus par sous-groupes de dosages de dabigatran ne retrouvent pas de différence significative entre dabigatran et AVK sur la survenue la survenue d'IDM dans les 90 premiers jours suivant l'initiation du traitement (intervalles de confiance très large).

- Evènement composite : IDM ou décès toutes causes

Lorsque l'on combine le décès toutes causes aux IDM, on ne retrouve pas de différence significative entre dabigatran et AVK dans les 90 premiers jours de traitement en analyse non ajustée (Tableau VIII) et ce, quelle que soit la façon dont sont identifiés les patients FA (algorithme et/ou CIM10-I48), bien que les résultats soient proches de la significativité.

4.2.2. Rivaroxaban versus AVK

Analyse principale

Dans l'analyse principale où les patients inclus ont été sélectionnés à la fois grâce à la fois grâce à l'algorithme d'identification CNAMTS « FA non hospitalisée » et via le code CIM10-I48), le rapport des taux bruts d'incidence ne montre pas de différence significative entre rivaroxaban et AVK concernant la survenue d'infarctus du myocarde en prise en charge initiale dans les 90 premiers jours

suyant l'initiation du traitement (Tableau VIII). Il faut noter que seulement trois cas d'IDM ont été observés dans la cohorte rivaroxaban au cours du suivi.

Analyses de sensibilité

- Analyse chez les patients hospitalisés pour FA uniquement

Lorsque l'indication FA était définie uniquement avec les antécédents d'hospitalisation pour FA, on ne retrouve pas chez les patients sélectionnés, en analyse ajustée, de différence significative entre rivaroxaban et AVK sur la survenue d'infarctus du myocarde en prise en charge initiale dans les 90 premiers jours suivant l'initiation du traitement anticoagulant oral (Tableau VIII).

Seul un cas d'IDM a été observé dans la cohorte rivaroxaban au cours du suivi.

Tableau VIII. Infarctus du myocarde : effectifs, durée de suivi, rapport des taux bruts d'incidence.

Infarctus du myocarde	Nombre de patients	Nombre de cas	Durée du suivi ^a	Taux d'incidence ^b	IRR [IC à 95%] ^c
1. Analyse principale					
DABIGATRAN	8 443	13	1 689	7,7	1,16 [0,60 - 2,25]
RIVAROXABAN	4 651	3	851	3,5	0,53 [0,16 - 1,75]
AVK	19 713	27	4 066	6,6	
2. Analyse de sensibilité					
> Patients FA hospitalisée					
DABIGATRAN	4 654	7	930	7,5	0,96 [0,41 - 2,27]
RIVAROXABAN	2 232	1	404	2,5	0,32 [0,04 - 2,35]
AVK	12 385	20	2 555	7,8	
> Par type de dosages					
DABIGATRAN 75-110	5 895	12	1 199	10,0	1,51 [0,76 - 2,98]
150	2 548	1	490	2,0	0,31 [0,04 - 2,26]
RIVAROXABAN 10-15	1 790	2	330	6,1	0,91 [0,22 - 3,84]
20	2 861	1	522	1,9	0,29 [0,04 - 2,12]
AVK	19 713	27	4 066	6,6	
> IDM ou décès (FA totale)					
DABIGATRAN	8 443	120	1 689	71,1	0,81 [0,66 - 1,00]
RIVAROXABAN	4 651	51	851	59,9	0,69 [0,51 - 0,92]
AVK	19 713	355	4 066	87,3	
> IDM ou décès (FA hospitalisée)					
DABIGATRAN	4 654	78	930	83,9	0,83 [0,64 - 1,07]
RIVAROXABAN	2 232	28	404	69,2	0,69 [0,46 - 1,01]
AVK	12 385	258	2 555	101,0	

a Exprimée en personnes-années ; b Bruts et exprimés pour 1000 personnes-années ; c IRR=rapport des taux bruts d'incidence.

- Restriction par sous-groupes de dosages de rivaroxaban (faibles/fort)

Les résultats non ajustés obtenus par sous-groupes de dosages de rivaroxaban et présentés dans le Tableau VIII ne retrouvent pas de différence significative entre rivaroxaban et AVK concernant l'évènement 'infarctus du myocarde en prise en charge initiale' dans les 90 premiers jours suivant l'initiation du traitement (intervalles de confiance très larges).

- Evènement composite : IDM ou décès toutes causes

Lorsque l'on combine le décès toutes causes aux IDM, on retrouve une réduction significative des évènements combinés sous rivaroxaban *versus* AVK dans les 90 premiers jours de traitement en analyse non ajustée et ce uniquement lorsque les patients FA sont identifiés à la fois via algorithme « Fa non hospitalisées » ou le code CIM10-I48. En effet, en restreignant l'analyse brute aux patients hospitalisés pour FA, cette réduction n'est plus significative (Tableau VIII).

5. Survie après hémorragie majeure hospitalisée

Le tableau IX présente le nombre de décès (décès toutes causes) qui ont été observés dans les 30 jours suivant la sortie d'hospitalisation pour hémorragie majeure, respectivement chez les patients des cohortes dabigatran, rivaroxaban et AVK de l'analyse de sécurité (ceux ayant présenté l'évènement « hémorragie majeure » en III.3.1.2 et 3.2.2.). Seules les analyses brutes sont présentées.

Tableau IX. Décès toutes causes 30 jours après hémorragie majeure hospitalisée : effectifs, durée de suivi, rapport des taux bruts d'incidence.

	Nombre de patients	Nombre de cas	Durée du suivi ^a	Taux d'incidence ^b	IRR [IC à 95%] ^c
DABIGATRAN	68	5	64,6	7,7	0,70 [0,28 - 1,77]
RIVAROXABAN	66	5	61,8	8,1	0,73 [0,29 - 1,85]
AVK	391	40	360,4	11,1	1

a en personnes-mois ; b pour 100 personnes-mois ; c IRR=rapport des taux bruts d'incidence

IV. DISCUSSION

Rappel des résultats principaux

L'étude observationnelle NACORA-BR est l'une des deux études du projet NACORA (NACORA-BR et NACORA switch), fruit de la collaboration entre CNAMTS et ANSM, qui visait à évaluer le rapport bénéfice/risque des NACO à court terme à partir des bases de données médico-administratives françaises (SNIIRAM/PMSI). Les analyses de ce volet du projet ont été réalisées au sein du département des études en santé publique de la CNAMTS. Elles ont porté spécifiquement sur les patients naïfs de traitement anticoagulant oral (AVK et NACO) suivis 90 jours après avoir débuté leur traitement en période de montée en charge des NACO sur le marché français (deuxième semestre 2012). Cette étude se devait surtout d'apporter une réponse française à la question de l'existence ou non d'un sur-risque hémorragique sous NACO *versus* AVK à la suite du rapport de l'agence du médicament américaine FDA en juillet 2011, actualisé en février 2012, signalant de nombreuses notifications d'hémorragies majeures sous dabigatran (pharmacovigilance) [15].

Dans ce contexte, les résultats de cette étude de cohorte :

- (1) montrent une prescription préférentielle des dosages de NACO, faibles ou forts, en fonction des caractéristiques des patients et en particulier de leur risque hémorragique de base ; les patients débutant un traitement par faibles dosages de NACO (dabigatran 75/110mg notamment et rivaroxaban 10/15mg) étant plus âgés et globalement plus à risque (hémorragique ou thrombotique artériel) que ceux débutant un AVK ou des forts dosages (dabigatran 150mg et rivaroxaban 20mg) ;
- (2) ne retrouvent pas, dans une analyse en intention de traiter, d'excès de risque hémorragique quelle que soit l'indication considérée ou d'excès de risque thrombotique artériel (AVC ischémique, ES ou IDM) dans « l'indication FA », chez les patients initiant un NACO, dabigatran ou rivaroxaban, comparativement aux patients débutant un AVK dans les 90 premiers jours de traitement.

Comparaison à la littérature

Les résultats de cette étude viennent compléter ceux de la littérature internationale analysant le rapport bénéfice/risque en vie réelle et à court terme des NACO. Peu d'études observationnelles ont été publiées à ce jour [16-19]. Leurs résultats confirment ceux des essais cliniques (dabigatran : RELY ; rivaroxaban : ROCKET-AF) et des méta-analyses qui s'accordent à reconnaître la balance bénéfice/risque positive pour les NACO [4;5;20-23]. Le tableau X met en perspective nos principaux résultats avec ceux des essais cliniques et des études observationnelles publiées à ce jour. Malgré des différences en termes de durée de suivi et de caractéristiques des populations incluses (risques thrombotique artériel et hémorragique plus faibles), les résultats des études observationnelles sur bases de données danoises et américaines sont cohérents, lorsqu'elles concernent des patients incidents, avec ceux de notre étude qui présente les effectifs de patients NACO les plus importants.

Par ailleurs, une analyse indépendante des données de l'essai clinique pivot RE-LY a comparé les risques hémorragiques des deux doses de dabigatran, 110mg et 150mg deux fois par jour, comparativement à la warfarine chez les patients avec fibrillation auriculaire à risque d'AVC [24]. Il ressort qu'il existe une interaction traitement-âge patients : chez les patients de moins de 75 ans les deux doses avaient un risque plus faible d'hémorragies majeures *versus* AVK tandis que chez les patients de 75 ans et plus, le groupe dabigatran 150mg avait une tendance au sur-risque hémorragique et les patients sous 110mg un risque comparable cette fois aux AVK. Nos analyses retrouvent cette même interaction chez les patients traités par dabigatran avec un seuil significatif à l'âge de 75 ans indiquant que les patients âgés de moins de 75 ans pourraient bénéficier d'un profil de sécurité du dabigatran plus favorable comparativement aux AVK.

Tableau X. Littérature comparative NACO *versus* AVK : risques relatifs ajustés des événements thrombotiques artériels et hémorragiques.

Nom de l'étude	Type d'étude	N [¥]	CHADS ₂ moy [§]	HAS-BLED [∇] moy (%)	HRa/RRa 'Hémorragies majeures'			HRa/RRa 'AVC ischémique ou ES'		
					Dabigatran 110	Dabigatran 150	Rivaroxaban	Dabigatran 110	Dabigatran 150	Rivaroxaban
RE-LY ⁴	RCT	D110=6015, D110=6076 vs 6022	2,1	NA	0,80 [0,69;0,93]	0,93 [0,91;1,07]	NA	0,91 [0,74;1,11]	0,66 [0,53;0,82]	NA
ROCKET-AF ⁵	RCT	R=6958 vs 7004	3,5	NA	NA	NA	1,04 [0,90;1,20]	NA	NA	0,79 [0,66;0,96]
Larsen TB <i>et al</i> ¹⁷	OS	D=4978 vs 9289	1,3 (D110) vs 0,96 (D150) vs 1,2	NA	0,82 [0,59;1,12]	0,77 [0,51;1,13]	NA	0,73 [0,53;1,00]	1,18 [0,85;1,64]	NA
Sorensen R <i>et al</i> ¹⁶	OS	D=2726 vs 49640	1,8 (D110) vs 1,0 (D150) vs 1,5	2,3 (D110) vs 1,9 (D150) vs 2,1 (40vs26vs32%)	1,13 [0,69;1,85]	0,79 [0,41;1,54]	NA	0,95 [0,47;1,91]	1,14 [0,60;2,16]	NA
Larsen TB* <i>et al</i> ¹⁸	OS	D=7063 vs 14126	1,9 (D110) vs 0,94 (D150) vs 1,3	2,3 (D110) vs 1,7 (D150) vs 1,9 (40vs26vs32%)	0,91 [0,73;1,14]	0,67 [0,53;0,85]	NA	NA	NA	NA
Laliberté F <i>et al</i> ¹⁹	OS	R=3654 vs 14616	2,0 (R) vs 2,0	1,9 vs 1,9 (18,4vs18,9%)	NA	NA	1,08 [0,71;1,64]	NA	NA	0,77 [0,55;1,09]
NACORA BR	OS	D=12403, R=10436 vs 48750	2,1 (D110) vs 1,4 (D150) vs 1,8 (R) vs 2,0	(D110=51% vs D150=33% vs R=35% vs 35%)	0,75 [0,56;1,00]	0,52 [0,29;0,93]	0,95 [0,73;1,24]	1,24 [0,80;1,93]	0,82 [0,32;2,09]	0,87 [0,46;1,61]

¥ Effectifs patients donnés pour chaque groupe NACO *versus* AVK ; § Score de risque thrombotique artériel (moyen par cohorte) ; ∇ Score de risque hémorragique (moyen et % ou part des 'scores élevé' par cohorte) ; Les références bibliographiques sont celles indexées en bibliographie ; AVC=accident vasculaire cérébral ; ES=embolie systémique ; D=dabigatran ; HRa=Hasard Ratio ajusté ; OS=étude observationnelle sur base de donnée ; RCT=essai d'iniqne randomisé ; R=rivaroxaban ; RRa=risque relatif ajusté.

Avantages et limites : analyse des biais de l'étude

Comme observé dans notre étude, les études observationnelles sur base de données danoise retrouvent la prescription préférentielle des faibles dosages de NACO (dabigatran 75/110 mg ou rivaroxaban 10/15mg) aux patients les plus sévères et les plus à risque d'hémorragie majeure. Cet élément est peu discuté dans leurs publications alors qu'il représente en pharmacoépidémiologie un biais important à prendre en compte dit biais d'indication [25]. En effet, les dosages de NACO sont prescrits en fonction des caractéristiques des patients, elles-mêmes liées à la survenue des événements mesurés. Ce biais est responsable d'une confusion résiduelle en particulier dans l'analyse principale de sécurité où tous les dosages de NACO sont regroupés et dont les résultats sont

donc à interpréter avec précautions. Il explique, dans les analyses de sécurité par sous-groupe de NACO, comment le dosage le plus élevé de NACO fait paradoxalement moins saigner comparativement aux AVK que les plus faibles dosages. Si les ajustements ne permettent pas de corriger ce biais, la technique de restriction peut le minimiser [25-27]. Diverses analyses de sensibilité ont été réalisées pour aider à l'interprétation des résultats en présence d'un tel biais, en particulier en restreignant la population à des groupes de risque hémorragique homogène (par types de dosages, par niveau de score HAS-BLED, par exclusion des patients les plus à risque). Chez les patients les plus à risque d'hémorragies, on ne retrouve alors plus de différence significative entre NACO et AVK en termes de survenue d'hémorragies majeures.

Par ailleurs, le choix de définir les populations NACO et AVK sur deux années différentes (2012 pour les NACO par définition et 2011 pour les AVK) est un des points forts de cette étude puisqu'il a permis de se prémunir d'un autre niveau de biais d'indication. En effet, au cours du second semestre 2012, période d'inclusion des patients NACO, les prescripteurs avaient désormais le choix entre deux types d'anticoagulants oraux. Aussi bien les craintes suscitées par leur profil de sécurité que les promesses d'une prescription moins contraignante associée à une meilleure qualité de vie des patients, ont sans doute orienté le choix des prescripteurs. Or il n'était pas possible, au vu des données disponibles dans le SNIIRAM, d'estimer l'importance et le sens de ce potentiel biais d'indication. Au deuxième semestre 2011, au moment de l'inclusion des patients dans la cohorte comparateur AVK de notre étude, les spécialités de NACO indiquées dans la FA soit n'étaient pas sur le marché soit n'avaient pas l'indication FA : la propension des prescripteurs à mettre les patients sous ce traitement restait donc indépendante de la mise sous NACO.

Enfin, en analyse principale, les résultats diffèrent entre dabigatran et rivaroxaban vis-à-vis de la survenue d'hémorragies majeures. Dans cette analyse les patients traités pour deux types d'indications différentes, FA et TVP/EP, ont été regroupés. Mais en restreignant l'analyse de sécurité à la population traitée pour l'indication FA, on ne retrouve plus de différence significative entre dabigatran et AVK, résultat observé d'emblée avec le rivaroxaban. Près des trois quarts des patients ont été identifiés FA dans la cohorte dabigatran, le seul NACO à ne posséder qu'une indication au moment de l'étude à savoir l'indication FA, contre un peu moins de la moitié dans les deux autres cohortes rivaroxaban et AVK. La description des caractéristiques des cohortes illustre cette situation avec des différences marquées entre patients dabigatran et AVK tandis que les cohortes de rivaroxaban et AVK s'avéraient plus comparables. Si cette étude n'était pas conçue pour répondre à cette question, une différence entre ces deux NACO qui appartiennent à deux classes différentes d'anticoagulant oral, antithrombine pour dabigatran et anti-Xa pour rivaroxaban, ne peut non plus être exclue [28].

Cette étude souligne une nouvelle fois l'intérêt de l'utilisation des bases de données médico-administratives françaises, SNIIRAM-PMSI, et la capacité des institutions accédant à ces données à pouvoir répondre rapidement, et en toute indépendance, à des questions de santé publique en lien avec le rapport bénéfice/risque du médicament [29;30]. En effet, les études NACORA ont été réalisées en moins d'une année et leurs résultats ont été disponibles moins de deux ans après l'arrivée sur le marché des NACO. En plus d'un critère d'exhaustivité puisqu'elles couvrent l'ensemble

des remboursements de soins et des hospitalisations des 65 millions de français en 2011, les données individualisées et anonymes du SNIIRAM et du PMSI présentent les avantages d'une collecte régulière, indépendante et objet de contrôles systématiques [31]. Elles ont enfin l'intérêt majeur d'être chaînées *a posteriori*. Leur utilisation permet ainsi de se prémunir d'une partie des biais de sélection et d'information différentiels inhérents à d'autres sources de données potentielles utilisées dans les études observationnelles. Pour des raisons techniques, liées à la non disponibilité dans le SNIIRAM des dates de décès se rapportant aux assurés relevant des sections locales mutualistes (essentiellement les fonctionnaires et les étudiants), notre analyse n'a porté que sur les patients couverts par le régime général *stricto sensu* représentant toutefois les trois quarts de la population française.

Cette étude a été réalisée chez des patients naïfs de tout traitement anticoagulant oral : le design incident des études de cohorte permet d'éviter plusieurs niveaux de biais de sélection et de temps propres aux études observationnelles [25;32;33].

L'identification des patients traités dans « l'indication FA » s'est efforcée de tenir compte, en plus des antécédents d'hospitalisation, de la prise en charge ambulatoire de la pathologie FA grâce à l'algorithme CNAMTS « FA non hospitalisée ». Cela apparaissait d'autant plus nécessaire que les patients inclus débutaient un traitement anticoagulant oral et chez qui le diagnostic de FA pouvait être récent.

Deux autres biais de sélection peuvent être envisagés, ils sont de sens contraires. D'une part il est possible que le débat scientifique autour de la sécurité des NACO ait pu pousser les médecins à hospitaliser plus facilement les patients sous NACO dès la suspicion d'hémorragie (biais d'admission). Parallèlement l'anticoagulation des patients sous AVK étant suivie par dosages biologiques via la mesure de l'INR, il n'est pas exclu qu'ils aient pu être plus facilement hospitalisés en cas d'INR significativement élevés (biais de surveillance/diagnostic).

En termes de biais d'information, il faut souligner que les événements hémorragiques mesurés n'ont pas fait l'objet d'une validation externe. Il en est de même avec la combinaison AVC ischémique ou ES. Cependant les codes diagnostics du PMSI sont utilisés pour la tarification de chaque séjour à la base du financement des établissements hospitaliers, chaque médecin hospitalier français se devant de compléter des 'résumés de sortie standardisés' à l'aide notamment de ces codes [34]. La définition des événements hémorragiques limitée aux hémorragies majeures codées en diagnostic principal uniquement, minimise l'effet de ce biais probablement non différentiel. Par ailleurs, les données du PMSI sont utilisées régulièrement par l'Institut de Veille Sanitaire pour évaluer l'évolution de l'incidence des AVC ischémiques et dans plusieurs publications qui font un état des lieux de cette pathologie [35;36]. Une étude de validation du PMSI MCO à l'égard des AVC ischémiques est en cours dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique [37]. La validité du PMSI MCO pour l'infarctus du myocarde 'en prise en charge initiale' a, quant à elle, déjà été démontrée en comparant les données PMSI à celle du registre des cardiopathies ischémiques MONICA (*Multinational minitoring of trends and determinants in cardiovascular disease*) en 2003 [38]. De plus, la déclinaison de cette pathologie en 'prise en charge initiale' correspond à une

codification précise dans le PMSI dérivée de la CIM-10 impactant la tarification, ce qui renforce sa fiabilité.

Cette étude présente en outre les limites liées à l'utilisation de bases de données médico-administratives pour répondre à des questions cliniques. En effet, l'exposition est définie par des remboursements de médicaments et non des consommations réelles. De plus, ces données ne permettent pas d'approcher certains facteurs de confusion cliniques ou éléments de la prise en charge thérapeutique comme les résultats d'analyses biologiques. Ainsi, dans cette étude, les résultats n'ont pas été ajustés sur différents facteurs potentiels sources de confusion résiduelle comme le poids des patients ou plus généralement leur état nutritionnel, leur consommation d'alcool, de tabac ou encore sur le niveau de sévérité de certaines comorbidités comme l'insuffisance rénale. Le niveau d'anticoagulation des patients AVK n'était pas non plus connu. Dans la même logique, l'interprétation des scores de risques thrombotiques artériel et hémorragique (CHA₂DS₂-VAsc et HAS-BLED) doit tenir compte du fait que leur définition a été adaptée aux données des bases utilisées. Ceci explique pourquoi l'ajustement n'a pas porté directement sur les strates des scores mais sur l'ensemble des covariables, comorbidités et comédications, prises individuellement.

En plus des biais classiques inhérents aux études observationnelles précédemment évoqués, d'autres éléments doivent être discutés pour compléter l'interprétation de cette étude.

Tout d'abord, les résultats ont été obtenus en comparant aux AVK des patients mis sous NACO en période de montée en charge de ces derniers sur le marché français. Il n'est donc pas exclu que les caractéristiques des patients mis sous NACO ou, en particulier, le comportement des prescripteurs évoluent au cours du temps et que les résultats de cette étude ne reflètent plus l'utilisation « en vie réelle » de ces médicaments une fois cette période terminée.

Ensuite, la fonction de risque hémorragique des NACO est méconnue, en particulier à long terme. Or, concernant celle des AVK, désormais bien étudiée, les études s'accordent pour reconnaître que le risque d'hémorragies majeures est maximal dans les 90 premiers jours suivant l'initiation d'un AVK [18;39-41]. Les patients initiant un AVK sont donc particulièrement à risque de saignements majeurs. Cette étude a ainsi comparé les NACO à des patients AVK au moment de leur plus fort risque hémorragique. On observe, en outre, dans la population traitée par AVK, qu'un peu plus d'un tiers des patients avaient un autre anticoagulant associé injectable, l'héparine, le jour de l'initiation de l'AVK. Cette situation correspond à une stratégie thérapeutique propre aux AVK, en particulier pour les patients les plus à risque de TVP/EP, c'est-à-dire un relais d'un anticoagulant injectable (héparine) à une forme orale (AVK) le temps que l'anticoagulation orale soit effective contrairement aux NACO qui doivent être initiés, même chez les patients graves, sans héparine. L'interprétation des résultats, en particulier l'apparente supériorité du dabigatran en termes de risque hémorragique dans l'analyse tous dosages et indications confondus, doit tenir compte, en plus du biais d'indication, de ces éléments en lien avec la fonction de risque du comparateur.

En outre, comme annoncé par le calcul de puissance *a priori*, certaines mesures d'association avec intervalles de confiance larges restent difficilement interprétables du fait d'un nombre faible d'événements. C'est particulièrement le cas des analyses de sécurité investiguant le risque

d'infarctus du myocarde où on ne retrouve pas de sur-risque significatif pour le dabigatran comparativement aux AVK dans les 90 premiers jours de traitement.

Enfin, l'analyse statistique a été réalisée en intention de traiter du fait de la faible durée de suivi possible (90 jours) en l'absence des données d'hospitalisation de la base PMSI pour l'année 2013 (disponibles en juillet 2014). Cette analyse a donc mesuré l'effet de l'attribution du traitement ou effet propre du traitement [42]. Par définition, l'observance des patients n'a donc pas été prise en compte. Or, la demi-vie des AVK fluindione (PREVISCAN®) et warfarine (COUMADINE®) dépasse les 30 heures alors qu'elle est de 12h ou moins chez les NACO : un oubli de dose n'aura donc pas le même effet en termes de protection contre les événements thrombotiques artériels et de risque hémorragique selon que l'on est sous AVK ou NACO. A cela s'ajoute que les patients sous NACO ne sont plus suivis étroitement en l'absence de mesure de l'INR nécessaire qui pouvait aussi être un témoin d'observance pour le prescripteur.

Ainsi, une étude avec un suivi plus long et des effectifs plus importants, incluant des patients après la montée en charge française des NACO et prenant en compte l'observance des traitements, est donc nécessaire pour préciser la balance bénéfice/risque des traitements de NACO 'en vie réelle'. La question de la protection des patients contre les AVC ischémiques ou embolies systémiques chez les patients exposés aux dosages les plus faibles de NACO et présentant un niveau de risque thrombotique artériel élevé se devra d'être confirmée à long terme.

V. CONCLUSIONS

Les résultats de cette étude observationnelle à partir des bases de données médico-administratives française (SNIIRAM-PMSI) sont rassurants quant au bénéfice/risque des NACO à court terme et cohérents avec les résultats des autres études observationnelles publiées à ce jour. Ils ne montrent pas d'excès de risques hémorragique ou thrombotique artériel chez les patients débutant un traitement par NACO (dabigatran et rivaroxaban) *versus* AVK dans les 90 premiers jours de traitement, et ce dans le contexte français de montée en charge de ces médicaments. En termes de survenue d'AVC ischémiques à 90 jours de traitement, il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les NACO et les AVK chez les patients atteints de fibrillation non valvulaire. En termes de risques, ces résultats ne permettent toutefois pas de conclure s'agissant de l'usage prolongé de ces traitements. Une étude avec un suivi plus long prenant en compte l'observance des traitements est donc nécessaire pour préciser la balance bénéfice/risque des NACO 'en vie réelle'.

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Schéma de constitution de la cohorte

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Nombre d'événements nécessaires.

Tableau II. Caractéristiques des patients inclus par cohortes.

Tableau III. Types d'hémorragies selon le groupe de traitement.

Tableau IV. Hémorragies majeures : effectifs, durée de suivi, taux d'incidence et mesures d'association.

Tableau V. Hémorragies majeures ou décès toutes causes : effectifs, durée de suivi, taux d'incidence et mesures d'association.

Tableau VI. Interactions, hémorragies majeures en fonction de l'âge : effectifs, durée de suivi, taux d'incidence et mesures d'association.

Tableau VII. Accident vasculaire cérébral ischémique ou embolie systémique : effectifs, durée de suivi, taux d'incidence et mesures d'association.

Tableau VIII. Infarctus du myocarde : effectifs, durée de suivi, rapport des taux bruts d'incidence.

Tableau IX. Décès toutes causes 30 jours après hémorragie majeure : effectifs, durée de suivi, rapport des taux bruts d'incidence.

Tableau X. Littérature comparative NACO *versus* AVK : risques relatifs ajustés des évènements thrombotiques artériels et hémorragiques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé. (ANSM). Les anticoagulants en France : Etat des lieux en 2014 et recommandations de surveillance. En ligne : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etat-des-lieux-en-2014-et-recommandations-de-surveillance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etat-des-lieux-en-2014-et-recommandations-de-surveillance/(offset)/0) (consulté le 1/6/2014).
- [2] European Medicines Agency (EMA). PRADAXA (dabigatran) Résumé des caractéristiques du produit. En ligne : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf (consulté le 1/6/2014).
- [3] European Medicines Agency (EMA). XARELTO (rivaroxaban) Résumé des caractéristiques du produit. En ligne : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf (consulté le 1/6/2014).
- [4] Connolly SJ et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran *versus* warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51
- [5] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban *versus* warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(10):883-91.
- [6] Haute autorité de santé. Fibrillation auriculaire non valvulaire - Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban (Eliquis®), dabigatran (Pradaxa®) et rivaroxaban (Xarelto®) - Fiche BUM. En ligne : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1626282/fr/fibrillation-auriculaire-non-valvulaire-quelle-place-pour-les-anticoagulants-oraux-non-antivitamine-k-apixaban-eliquis-dabigatran-pradaxa-et-rivaroxaban-xarelto-fiche-bum?xtmc=&xtcr=1 (consulté le 1/6/2014).
- [7] Artang R et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on risk of myocardial infarction from the use of oral direct thrombin inhibitors. *Am J Cardiol* 2013.
- [8] Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A et al. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2010 ; 58(4): 286-90.
- [9] Martin-Latry K, Bégaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19(3):256-65.

[10] Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. Programme de médicalisation des systèmes d'information en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (PMSI MCO). En ligne : <http://www.atih.sante.fr/mco/presentation> (consulté le 1/6/2014).

[11] Heidbuchel H¹, Verhamme P, Alings M, et al; European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013 May;15(5):625-51.

[12] Guyatt GH¹, Akl EA, Crowther M, et al ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):7S-47S.

[13] ESC Committee for Practice Guidelines ; Camm AJ Lip GY, De Caterina R *et al*. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33(21):2719-47

[14] Terry M. Therneau and Patricia M. Grambsch (2000). *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. Springer, New York.

[15] Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Safety review of post-market reports of serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa, dabigatran etexilate mesylate. En ligne : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm282724.htm#sa> (consulté le 1/6/2014).

[16] Sørensen R, Gislason G, Torp-Pedersen C *et al*. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. *BMJ Open* 2013;3(5).

[17] Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F *et al*. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(22):2264-73.

[18] Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH *et al*. Bleeding Events Among New Starters and Switchers to Dabigatran Compared with Warfarin in Atrial Fibrillation. *Am J Med* 2014 ; pii: S0002-9343(14)00126-0.

[19] Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW *et al*. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin*. 2014.

- [20] Bruins S, Berge E. Factor Xa inhibitors *versus* vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8; 8:CD008980.
- [21] Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. *Heart* 2013; 100(5):396-405.
- [22] Miller CS, Grandi SM, Shimony A *et al.* Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) *versus* warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012 Aug 1;110(3):453-60.
- [23] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014 Mar 15;383(9921):955-62.
- [24] Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ *et al.* Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011; 123(21):2363-72.
- [25] Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (2008). *Modern Epidemiology*, 3rd Edition. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins.
- [26] Psaty BM, Siscovick DS. Minimizing bias due to confounding by indication in comparative effectiveness research: the importance of restriction. *JAMA.* 2010 Aug 25;304(8):897-8.
- [27] Schneeweiss S. Developments in post-marketing comparative effectiveness research. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 Aug;82(2):143-56.
- [28] Messori A, Maratea D, Fadda V *et al.* Risk of intracranial haemorrhage in patients with atrial fibrillation treated with novel oral anticoagulants: testing the equivalence margins between dabigatran, rivaroxaban and apixaban. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(4):505-6.
- [29] Weill A, Païta M, Tuppin P *et al.* Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010 ;19(12):1256-62.
- [30] Fagot JP, Blotière PO, Ricordeau P *et al.* Does insulin glargine increase the risk of cancer compared to other basal insulins? A French nationwide cohort study based on national administrative databases. *Diabetes Care* 2013 ; 36(2):294-301.

[31] Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. Contrôles externes T2A : textes officiels et autres documents et références. En ligne :

<http://www.atih.sante.fr/financement-et-donnees-financieres/contrôles-externes-de-la-t2a>
(consulté le 1/6/2014).

[32] Miettinen OS, Caro JJ. Principles of nonexperimental assessment of excess risk, with special reference to adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol* 1989; 42(4):325-31.

[33] Moride Y, Abenhaim L. Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research. *J Clin Epidemiol* 1994 ; 47(7):731-7.

[34] Ministère du travail, de l'emploi et de la Santé. Guide méthodologique de la production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie et obstétrique et odontologie. Bulletin officiel N°2011/6 bis. Juin 2011.

[35] de Peretti C Nicolau J, Tuppin P *et al.* Acute and post-acute hospitalizations for stroke in France: recent improvements [2007-2009]. *Presse Med* 2012 May;41(5):491-503.

[36] Institut de veille sanitaire. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, BEH. Personnes hospitalisées pour accident vasculaire cérébral en France : tendances 2002-2008. En ligne : [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB_10523](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_10523) (consulté le 1/6/2014).

[37] Giroud M. Evaluation de la qualité métrologique des données PMSI concernant les AVC. Application à la caractérisation de la prise en charge des AVC en court séjour sur le plan national. PHRC 2010.

[38] De Peretti C, Bonaldi C. Étalonnage du PMSI MCO pour la surveillance des infarctus du myocarde. Année 2003. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2010. En ligne : http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=250 (consulté le 1/6/2014).

[39] Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C *et al.* Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007 ;115(21):2689-96.

[40] Garcia DA, Lopes RD, Hylek EM *et al.* New-onset atrial fibrillation and warfarin initiation: high risk periods and implications for new antithrombotic drugs. *Thromb Haemost*. 2010; 104(6):1099-105.

[41] ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R *et al.* Clopidogrel plus aspirin *versus* oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Jun 10;367(9526):1903-12.

[42] Hernán MA, Hernández-Díaz S. Beyond the intention-to-treat in comparative effectiveness research. *Clin Trials* 2012; 9(1):48-55.

ANNEXES

Annexe 1. Algorithme CNAMTS d'identification des patients « FA non hospitalisée », résumé soumis et accepté en communication orale au congrès EURO DURG 2014.

Identifying atrial fibrillation in patients initiating new oral anticoagulants using the French national health insurance database.

Objectives: Medico-administrative databases are useful to assess drug utilization patterns related to newly approved medications. However identifying treatment indications is challenging in case of outpatient diagnostics are missing as in the French SNIIRAM database, a linkage between claims and hospital discharge data. Unlike orthopedic procedures and most of pulmonary embolism (PE), deep vein thrombosis (DVT) and atrial fibrillation (AF), indications of new oral anticoagulant (NOAC), are examples of partially ambulatory conditions that cannot be entirely identified by hospitalizations data. We aimed to develop an algorithm identifying AF in outpatients newly prescribed NOAC using the French medico-administrative databases.

Methods. Among the VKA-naïve patients initiating NOAC treatment in the last quarter of 2012, we firstly excluded patients hospitalized for orthopedic procedures. Using codes of specific medical procedures or discharge diagnoses, a group of patients with AF or PE/DVT was identified. Claims data of these patients were extracted in the 42 days prior the NOAC initiation and included in a logistic regression score discriminating patients with AF *versus* PE/DVT. The final model was selected comparing c-statistic on a validation sample. We finally used this score to identify AF in patients without AF or PE/DVT initially identified.

Results. Among 43,867 patients initiating NOAC treatment: 17,644 patients with orthopedic procedure were excluded, 11,266 patients with AF and 3,202 patients with PE/DVT were directly identified, 16,503 patients without any indications left. The final model included age; sexe; use of beta-blockers, antiarrhythmics, antiplatelets, antihypertensive drugs; holter/echocardiography procedures; cardiologist prescriber and D-dimer assessment, with c-index value of 0.94. Choosing a specificity of 95% (sensitivity: 68%) we identified 50% of patients assumed to have AF among the 16,503 patients without AF or PE/DVT previously identified.

Conclusions. Without medical records available, an algorithm combining inpatient and outpatient claims data can performed relatively well in identifying patients assumed to have AF.

Annexe 2. Codes CIM-10 d'identification des évènements d'intérêt

1) Hémorragies majeure : Avoir été hospitalisé (Diagnostic Principal) après la date index avec code diagnostic CIM-10 suivants:

I60	Hémorragie sous-arachnoïdienne	Intracrâniennes
I61	Hémorragie intracérébrale	Intracrâniennes
I62	Autres hémorragies intracrâniennes non traumatiques	Intracrâniennes
S06.3	Lésion traumatique cérébrale en foyer (contusion, hémorragie traumatique, lacération)	Intracrâniennes
S06.4	Hémorragie épidurale	Intracrâniennes
S06.5	Hémorragie sous durale traumatique	Intracrâniennes
S06.6	Hémorragie sous-arachnoïdienne traumatique	Intracrâniennes
<u>+I64</u>	<i>Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus</i>	<u>analyse de sensibilité</u>
K250	Ulcère de l'estomac aigu, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K252	Ulcère de l'estomac aigu, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K254	Ulcère de l'estomac chronique ou non précisé, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K256	Ulcère de l'estomac chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K260	Ulcère du duodénum aigu, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K262	Ulcère du duodénum aigu, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K264	Ulcère du duodénum chronique ou non précisé, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K266	Ulcère du duodénum chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K270	Ulcère digestif, de siège non précisé, aigu avec hémorragie	Gastro-intestinales
K272	Ulcère digestif, de siège non précisé, aigu avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K274	Ulcère digestif, de siège non précisé, chronique ou non précisé, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K276	Ulcère digestif, de siège non précisé, chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K280	Ulcère gastro-jéjunal aigu, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K282	Ulcère gastro-jéjunal aigu, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K284	Ulcère gastro-jéjunal chronique ou non précisé, avec hémorragie	Gastro-intestinales
K286	Ulcère gastro-jéjunal chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation	Gastro-intestinales
K290	Gastrite hémorragique aiguë	Gastro-intestinales
K920	Hématémèse	Gastro-intestinales
K921	Mélæna	Gastro-intestinales
K922	Hémorragie gastro-intestinale, sans précision	Gastro-intestinales
I850	Varices oesophagiennes hémorragiques	Gastro-intestinales
K625	Hémorragie de l'anus et du rectum	Gastro-intestinales
N02	Hématurie récidivante et persistante	Autres
R31	hématurie, sans précision	Autres
J942	Hémothorax	Autres
R040	Épistaxis	Autres
R041	Hémorragie de la gorge	Autres
R042	Hémoptysie	Autres
R048	Hémorragie d'autres parties des voies respiratoires	Autres
R049	Hémorragie des voies respiratoires, sans précision	Autres
D62	Anémie posthémorragique aiguë	Autres
K661	Hémopéritoine	Autres
M250	Hémarthrose	Autres
R58	Hémorragie, non classée ailleurs	Autres
N920	Menstruation trop abondante et trop fréquente avec cycle menstruel régulier	Autres
N921	Menstruation trop abondante et trop fréquente avec cycle menstruel irrégulier	Autres
N92.4	Saignements abondants de la préménopause	Autres
N93.8	Autres saignements anormaux précisés de l'utérus et du vagin	Autres
N93.9	Saignement anormal de l'utérus et du vagin, sans précision	Autres
N95.0	Saignements post-ménopausiques	Autres
H11.3	Hémorragie conjonctivale	Autres

H35.6	Hémorragie rétinienne	Autres
H43.1	Hémorragie du corps vitré	Autres
H45.0	Hémorragie du corps vitré au cours de maladies classées ailleurs	Autres
H92.2	Otorragies	Autres
I32.2	Hémopéricarde non classé ailleurs	

2) Evènements thromboemboliques artériels

Ces évènements comprennent les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et les embolies systémiques (embolies et thromboses artérielles) soit :

- avoir été hospitalisé (DP) après la date index pour AVC ischémique : codes CIM10 I63 (Infarctus cérébral sauf I63.6) ou,
- avoir été hospitalisé (DP) après la date index 'embolies et thromboses artérielles' : codes I74.

3) Cas de l'infarctus du myocarde en prise en charge initiale :

Avoir été hospitalisé au cours du suivi (DP) après la date index pour :

I21.00	INFARCTUS DU MYOCARDE ANT., P.E.C. INITIALE
I21.000	INFARCTUS DU MYOCARDE ANT., P.E.C. INITIALE, INFARCTUS 24H OU MOINS
I21.10	INFARCTUS DU MYOCARDE INF., P.E.C. INITIALE
I21.100	INFARCTUS DU MYOCARDE INF., P.E.C. INITIALE, INFARCTUS 24H OU MOINS
I21.20	INFARCTUS DU MYOCARDE D'AUTRES LOC., P.E.C. INITIALE
I21.200	INFARCTUS DU MYOCARDE D'AUTRES LOC., P.E.C. INIT., INF. 24H OU MOINS
I21.30	INFARCTUS DU MYOCARDE DE LOC. SAI, P.E.C. INITIALE
I21.300	INFARCTUS DU MYOCARDE DE LOC. SAI, P.E.C. INIT., INFARC. 24H OU MOINS
I21.40	INFARCTUS SOUS-ENDOCARDIQUE, P.E.C. INITIALE
I21.400	INFARCTUS SOUS-ENDOCARDIQUE, P.E.C. INITIALE, INFARC. 24H OU MOINS
I21.90	INFARCTUS DU MYOCARDE SAI, P.E.C. INITIALE
I21.900	INFARCTUS DU MYOCARDE SAI, P.E.C. INITIALE, INFARCTUS DE 24H OU MO

