

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 juillet 2016

Date d'examen par la Commission : 22 juin 2016

edoxaban

LIXIANA 15 mg, comprimé pelliculé

B/10 (CIP : 34009 300 248 6 7)

B/10x1 pour délivrance à l'unité (CIP : 34009 300 248 7 4)

LIXIANA 30 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 300 249 0 4)

B/100x1 pour délivrance à l'unité (CIP : 34009 550 086 2 0)

LIXIANA 60 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 300 249 2 8)

B/100x1 pour délivrance à l'unité (CIP : 34009 550 086 6 8)

Laboratoire DAIICHI SANKYO FRANCE

Code ATC	B01AF03 (antithrombotique, inhibiteur direct du facteur Xa)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) sauf présentations pour délivrance à l'unité Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) »

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la non-infériorité et l'absence de supériorité de l'edoxaban par rapport à la warfarine en termes d'efficacité (prévention des AVC et des embolies systémiques) démontrées dans l'étude ENGAGE AF-TIMI, - l'absence de démonstration robuste d'une supériorité par rapport à la warfarine sur le risque hémorragique, - les comparaisons indirectes, faites à partir d'études dont la méthodologie et les populations incluses diffèrent, qui ne permettent pas de tirer de conclusion solide des comparaisons entre l'edoxaban et les autres anticoagulants oraux directs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban), <p>la Commission considère que LIXIANA n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque qui comprend les AVK et les anticoagulants non-AVK.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de LIXIANA dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ; - chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19 juin 2015 L'AMM s'accompagne d'un PGR (cf. paragraphe 08.5)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AF Inhibiteurs direct du facteur Xa B01AF03 edoxaban

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités LIXIANA 15 mg, 30 mg et 60 mg, comprimés pelliculés sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'indication « **Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT)** ». L'indication « Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte », pour laquelle une demande d'inscription a également été déposée, fait l'objet d'un avis de la Commission séparé.

Le principe actif de LIXIANA est l'edoxaban, un anticoagulant oral d'action directe (AOD) de la classe des inhibiteurs directs réversibles du facteur Xa, comme l'apixaban (ELIQUIS) et le rivaroxaban (XARELTO). LIXIANA est indiqué à la dose de 60 mg par jour en une prise unique ou à la dose réduite de 30 mg pour les patients présentant certains facteurs de risque de surexposition à l'edoxaban (insuffisance rénale sévère ou modérée, poids \leq 60 kg et/ou recevant de façon concomitante certains inhibiteurs de la P-gp). Le dosage à 15 mg est réservé au relais d'un traitement de LIXIANA par AVK chez les patients traités à la dose réduite de 30 mg d'edoxaban.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- **Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT).**
- Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez les patients adultes (voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instables).

04 POSOLOGIE

« Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique

La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour.

Chez les patients présentant une FANV, le traitement par l'edoxaban doit être poursuivi à long terme. »

Dans la FANV et les ETEV, la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une prise par jour chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : cf. tableau1.

Tableau 1. Synthèse de la posologie dans la FANV et les ETEV (TVP et EP)

Schéma posologique		
Dose recommandée		60 mg en 1 seule prise par jour
Dose recommandée chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants		
Insuffisance rénale	Modérée ou sévère (ClCr de 15 à 50 ml/min)	30 mg en 1 seule prise par jour
Poids faible	≤ 60 kg	
Inhibiteurs de la P-gp	Ciclosporine, dronédarone, érythromycine, kétoconazole	

Oubli d'une dose

« En cas d'oubli d'une dose de LIXIANA, la dose doit être prise immédiatement et le traitement doit être poursuivi le lendemain à la dose prescrite en une prise par jour. Le patient ne doit pas prendre deux fois la dose prescrite le même jour pour compenser une dose oubliée. »

Relais du traitement par et de LIXIANA

« Un traitement anticoagulant continu est important chez les patients présentant une FANV ou un ETEV. Dans certaines situations, un changement de traitement anticoagulant peut être justifié. »

Les recommandations à suivre selon le relais sont synthétisées dans un tableau figurant au RCP. Les situations envisagées sont :

- Relais AVK ou autre anticoagulant oral (apixaban, rivaroxaban, dabigatran) ou anticoagulant parentéral à LIXIANA ;
- Relais de LIXIANA à AVK ou autre anticoagulant oral (apixaban, rivaroxaban, dabigatran) ou anticoagulant parentéral.

Il est à noter que LIXIANA 15 mg n'a d'indication qu'en cas de relais vers un AVK chez les patients traités par la dose réduite LIXIANA 30 mg. D'après le RCP, LIXIANA 15 mg n'est pas indiqué en monothérapie, car l'efficacité du traitement peut être diminuée.

Populations particulières

« Évaluation de la fonction rénale

- La fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) chez tous les patients avant l'instauration du traitement par LIXIANA afin d'exclure les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 ml/min), d'utiliser la dose appropriée de LIXIANA chez les patients ayant une ClCr de 15 à 50 ml/min (30 mg en une seule prise par jour) et chez les patients ayant une ClCr > 50 ml/min (60 mg en une seule prise par jour) et de décider de l'utilisation de LIXIANA chez les patients présentant une augmentation de la clairance de la créatinine.

- La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments).

La méthode utilisée pour estimer la fonction rénale (CICr en ml/min) pendant le développement clinique de LIXIANA était celle de Cockcroft-Gault. »

« Cette méthode est recommandée pour l'évaluation de la CICr des patients avant et pendant le traitement par LIXIANA. »

Insuffisance rénale

« Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (CICr > 50 - 80 ml/min), la dose recommandée de LIXIANA est de 60 mg en une seule prise par jour.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (CICr de 15 à 50 ml/min), la dose recommandée de LIXIANA est de 30 mg en une seule prise par jour.

L'utilisation de LIXIANA n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) (CICr < 15 ml/min) ou sous dialyse. »

Insuffisance hépatique

« L'utilisation de LIXIANA est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.

LIXIANA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose recommandée de LIXIANA est de 60 mg en une seule prise par jour. LIXIANA doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Les patients présentant des élévations des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT > 2 x LSN) ou de la bilirubine totale $\geq 1,5$ x LSN étaient exclus des études cliniques. LIXIANA doit donc être utilisé avec prudence dans cette population. Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement par LIXIANA. »

Patients âgés

« Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. »

Sexe

« Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. »

Administration concomitante de LIXIANA avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp)

« Chez les patients recevant de façon concomitante LIXIANA et les inhibiteurs de la P-gp suivants : ciclosporine, dronédarone, érythromycine ou kétoconazole, la dose recommandée de LIXIANA est de 30 mg en une seule prise par jour.

Aucune réduction de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'amiodarone, de quinidine ou de vérapamil.

L'utilisation de LIXIANA avec d'autres inhibiteurs de la P-gp, dont les inhibiteurs de la protéase du VIH, n'a pas été étudiée. »

Mode d'administration

« LIXIANA peut être pris au cours ou en dehors des repas. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent avec une prévalence estimée entre 1 et 2 % de la population générale adulte. On estime que près de 70% des patients en fibrillation atriale ont plus de 75 ans. Ce trouble du rythme se caractérise par une accélération marquée (350 à 600 battements par minute) et une irrégularité du rythme de contraction des oreillettes, favorisant la stase sanguine dans le ventricule gauche, et donc la formation d'un thrombus susceptible de migrer dans le cerveau ou en périphérie. La FA peut engager le pronostic vital immédiatement ou à la suite de complications, la plus grave étant l'AVC.

Le traitement antithrombotique est indispensable pour prévenir les complications thromboemboliques sauf si la FA est isolée chez un sujet de moins de 65 ans sans facteur de risque thromboembolique associé. Les antivitamines K (AVK) sont le traitement antithrombotique de référence en cas de fibrillation atriale chez des patients à haut risque d'AVC. Selon les recommandations d'experts les plus récentes, la place de l'aspirine + clopidogrel, voire l'aspirine en monothérapie, ne devrait être envisagée que chez les patients ne pouvant recevoir un anticoagulant oral et en l'absence de contre-indications.

Les AVK sont efficaces pour prévenir le risque thromboembolique associé à la fibrillation atriale (FA) mais au prix d'un risque accru d'hémorragies majeures (notamment intracrâniennes). La réponse individuelle est variable en raison de nombreuses interactions médicamenteuses (AINS, antibiotiques, antimycosiques, statines, antiépileptiques, glucocorticoïdes...) et alimentaires (choux, asperges riches en vitamine K par exemple) et d'un polymorphisme génétique. Les AVK nécessitent donc une prise régulière à heure fixe de l'AVK, une surveillance régulière du niveau d'anticoagulation par la mesure de l'INR (International Normalized Ratio) avec tenue d'un carnet de suivi de l'INR. Les difficultés et contraintes inhérentes à leur utilisation expliqueraient pour partie que la prescription de ces médicaments et son suivi ne sont pas optimaux. En France, jusqu'à 50 % des patients ayant une FA et relevant d'un traitement anticoagulant ne recevraient pas d'AVK. D'où l'identification d'un besoin thérapeutique partiellement couvert.

Après le dabigatran éxétilate (PRADAXA inhibiteur direct de la thrombine), le rivaroxaban et l'apixaban (XARELTO et ELIQUIS, inhibiteurs directs du facteur Xa), l'edoxaban (LIXIANA inhibiteur direct du facteur Xa) est le quatrième anticoagulant oral pouvant représenter une alternative à la prescription d'un antivitamine K dans la FANV pour prévenir la survenue d'un accident vasculaire cérébral ou d'une embolie systémique.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI)	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR* (Libellé)
Antivitamines K					
SINTROM MINI-SINTROM (acénocoumarol) SERB	Non (AVK)	Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.	Renouvellement 16/09/2015	Important	NR
PREVISCAN (Fluindione) MERCK SANTE			Renouvellement 20/07/2011		
COUMADINE (Warfarine) BRISTOL- MYERS SQUIBB			Renouvellement 01/02/2012		
Anticoagulants oraux non antivitamine K					
XARELTO 15 et 20 mg (rivaroxaban) BAYER HEALTHCARE	Oui (anti-Xa)	Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque	Inscription 14/03/2012	Important	ASMR V par rapport AVK
			Réévaluation 17/12/2014	Important	Inchangée
ELIQUIS 2,5 et 5 mg (apixaban) BRISTOL-MYERS SQUIBB	Oui (anti-Xa)	Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque	Inscription 12/06/2013	Important	ASMR V par rapport AVK
			Réévaluation 17/12/2014	Important	ASMR IV par rapport AVK
PRADAXA 110 et 150 mg (dabigatran) BOEHRINGER INGELHEIM	Non (inhibiteur directe thrombine)	Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque	Inscription 29/02/2012	Important	ASMR V par rapport AVK
			Réévaluation 17/12/2014	Modéré	Inchangée

*classe pharmaco-thérapeutique

Les spécialités à base d'acide acétylsalicylique seul (75 à 325 mg/j) représentent également des comparateurs, dont la place dans la prise en charge de la FANV est très limitée.

06.2 Autres technologies de santé

Néant

Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	OUI (date) / NON / En cours	Indication
Etats-Unis*	Oui (08/01/2015)	<ul style="list-style-type: none"> Réduction du risque d'AVC et d'embolie systémique chez les patients présentant une FANV. Limitation d'usage dans l'indication FANV: edoxaban ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une CICr > 95 mL/min du fait d'un risque augmenté d'AVC ischémique par rapport à la warfarine. Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire après 5-10 jours d'un traitement initial par anticoagulation parentérale
Japon	Oui (22/04/2011) Oui (26/09/2014)	<ul style="list-style-type: none"> Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou. Prévention des AVC ischémiques et des embolies systémiques chez les patients présentant une FANV. Traitement et prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire).
Australie	En cours	<ul style="list-style-type: none"> Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire. Traitement et prévention des récurrences d'événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire).
Suisse	Oui (31/03/2015)	<ul style="list-style-type: none"> Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire. Traitement de patients adultes atteints de thromboembolies veineuses y compris des thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires suite à un traitement préalable par héparine fractionnée ou non fractionnée pendant 5 jours et prévention de la récurrence des thromboembolies veineuses.

* A noter la décision de la FDA de limiter l'indication aux seuls patients avec une CICr < 95 mL/min considérant que chez les patients avec une clairance supérieure le risque d'AVC ischémique est augmenté sous edoxaban par rapport à la warfarine.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI (date) / NON / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Japon	Oui	AMM
Royaume-Uni		
Pays-Bas		
Allemagne	En cours (dans le cadre de l'AMNOG)	-
Belgique	En cours	-
Espagne		
Italie		

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'edoxaban (LIXIANA) en prévention des AVC et des embolies systémiques chez des patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire repose sur les résultats d'une étude clinique de phase III de non-infériorité versus warfarine (étude ENGAGE-AF-TIMI¹).

Des méta-analyses issues de la littérature ainsi qu'une méta-analyse publiée² réalisée par le laboratoire, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance des différents anticoagulants oraux d'action directe entre eux, ont également été versées.

08.1 Efficacité : étude ENGAGE-AF-TIMI1

8.1.1 Méthode

Type de l'étude	Etude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée en deux bras parallèles, en double aveugle, double placebo, comparative versus warfarine.
Déroulement de l'étude	Cette étude a été réalisée dans 1 393 centres dans 46 pays entre novembre 2008 et mai 2013. En France, un total de 110 patients ont été inclus dans 14 centres.
Objectif principal	Comparer l'edoxaban à la posologie de 60 mg par jour (réduit à 30 mg pour les patients définis à risque accru de saignement) et de 30 mg par jour (réduit à 15 mg pour les patients définis à risque accru de saignement) à la warfarine sur le critère composite de survenue d'un AVC (hémorragique ou ischémique) ou d'une ES chez des patients ayant une FANV avec un risque thromboembolique modéré à élevé. Si la non-infériorité de la dose 60 mg/30 mg était démontrée, la supériorité était testée.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Sujet ≥ 21 ans ayant une FANV (paroxystique, persistante ou permanente) documentée par un tracé électrique (ECG, Holter, pacemaker, etc.) au cours des 12 derniers mois ;- Score de risque embolique CHADS₂³ ≥ 2 ;- Traitement anticoagulant indiqué et prévu pour toute la durée de l'étude ;- Sujets naïfs⁴ ou non de traitement par AVK.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none">- FA d'origine réversible (thyrotoxicose, pneumonie, chirurgie cardiaque, ...) ;- Présence de facteurs associés à un risque élevé de saignement (HTA > 170/100 mmHg non contrôlée, antécédents d'hémorragie intracrânienne, gastro-intestinale, chirurgie majeure récente, ...) ;- Double anti-agrégation plaquettaire ou traitement chronique par AINS ;- Présence d'une sténose mitrale modérée à sévère, d'une prothèse valvulaire mécanique, d'un myxome atrial non réséqué (les patients avec des valves biologiques ou une réparation de valve pouvaient être inclus) ;- Insuffisance rénale sévère (CICr < 30mL/min)⁵ ;- IDM, AVC, syndrome coronaire aigu ou angioplastie dans les 30 jours précédents ;- Maladie hépatique active ou élévation persistante des enzymes hépatiques

¹ Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369(22) :2093-104.

² Fernandez MM, Wang J, Ye X et al. Systematic review and network meta-analysis of relative efficacy and safety of edoxaban versus other nonvitamin K antagonist oral anticoagulants among patients with nonvalvular atrial fibrillation and CHADS2 score ≥ 2 . SAGE Open Medicine.

³ Le score CHADS₂ (échelle de 0 à 6) est calculé comme suit : 1 point pour antécédent d'insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge ≥ 75 ans ou diabète de type 2 et 2 points pour antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

⁴ Etaient considérés comme non naïfs de traitement AVK les patients en cours de traitement à l'inclusion ou qui avaient déjà été traités pendant au moins 2 mois en continu au cours de leur vie.

⁵ La fonction rénale de 27 patients s'est dégradée en cours d'étude pour atteindre une valeur de CICr < 30 ml/min. Ces patients n'ont pas été exclus de l'étude.

	(ALAT/ASAT ≥ 2 x la limite supérieure à la normale (LSN)) ou de la bilirubine ($\geq 1,5$ x LSN).
Traitements évalués	<p>Les patients étaient randomisés en 3 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - warfarine : une prise par jour, avec ajustement pour atteindre un INR cible compris entre de 2,0 et 3,0 ; - edoxaban 60 mg/dose réduite 30 mg : dose de 60 mg en une prise par jour, réduite à 30 mg pour les patients considérés à risque accru de saignement⁶ (CICr entre 30 et 50 mL/min, poids ≤ 60 kg, traitement concomitant par inhibiteurs de la P-gp) ; - edoxaban 30 mg/dose réduite 15 mg : dose de 30 mg en une prise par jour, réduite à 15 mg pour les patients considérés à risque accru de saignement (cf. ci-dessus). <p>Dans les groupes edoxaban, la réduction de posologie était aussi possible en cours d'étude selon certains critères⁷. La réduction de dose était maintenue jusqu'à la fin du traitement, même en cas de reprise de poids ou d'amélioration de la fonction rénale.</p>
Critère de jugement principal	Délai de survenue d'un AVC ⁸ (hémorragique ou ischémique) ou d'une embolie systémique ⁹ (ES).
Critères secondaires d'efficacité	<p>Délai de survenue du premier des événements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - AVC, ES et décès cardiovasculaires ; - Événements cardiovasculaires majeurs MACE (IDM non fatal, AVC non fatal, ES non fatale, décès d'origine cardiovasculaire ou hémorragique) ; - AVC, ES, décès toutes causes.
Critères d'efficacité exploratoires	<ul style="list-style-type: none"> - Critères individuels du critère principal d'efficacité (premier événement) ; - Sévérité des AVC selon l'échelle de Rankin modifiée (évalué à 1 mois post AVC) ; - Bénéfice clinique net : critère combiné associant (premier événement) AVC, ES, saignement majeur ou décès toutes causes.
Critère principal de tolérance	Délai de survenue d'un saignement majeur confirmé durant la période de traitement, selon la classification ISTH.
Méthode de randomisation	<p>Une stratification des patients a été effectuée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - selon le score CHADS₂ (≤ 3 ou > 4) ; - puis au sein de chaque strate CHADS₂ selon la nécessité ou pas de réduire la dose d'edoxaban. <p>Il n'était pas prévu de stratification selon que les patients aient été prétraités par AVK. La randomisation a été faite selon le schéma 1:1 :1.</p>
Populations et périodes d'analyse	<p>Populations d'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ITT : patients randomisés ; - ITT modifiée (mITT) : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude ; - per protocole (PP) : patients de la population mITT sans violation majeure du protocole durant l'étude ; - tolérance : identique à la population en mITT. <p>Périodes d'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Période de suivi de l'étude : période entre la prise de la dose initiale et la dernière visite de l'étude (les interruptions et/ou les arrêts de traitement sont inclus). Les patients pouvaient être suivis jusqu'à 37 jours après la fin de l'étude.

⁶ Ces patients à risque ont été identifiés au cours des études de phase I et II.

⁷ Pour les patients dont le poids diminuait de plus de 10% et passait en dessous de 60 kg ou dont la CICr diminuait de plus de 20% et était comprise entre 30 et 50 ml/min ou qui se voyaient prescrire un inhibiteur puissant de la P-gp.

⁸ Un AVC a été défini comme l'apparition brutale, en quelques minutes ou quelques heures, d'un déficit neurologique focalisé, suivant généralement la distribution d'une artère cérébrale unique (y compris l'artère rétinienne), et qui n'était pas dû à une cause non vasculaire identifiable (telle qu'une tumeur cérébrale ou un traumatisme crânien). Le déficit devait être soit associé à des symptômes qui durent plus de 24 heures, ou entraîner le décès du patient dans les 24 heures suivant leur apparition.

⁹ Une embolie systémique a été définie comme un épisode brutal d'insuffisance artérielle associée à des signes cliniques ou radiologiques d'occlusion artérielle en l'absence d'autres mécanismes possibles comme une athérosclérose ou un geste invasif.

	<p>- Période sous traitement : période entre la 1^{ère} prise de traitement de l'étude et 3 jours après l'arrêt du traitement de l'étude (les interruptions de traitement au-delà du 3^{ème} jour et les arrêts définitifs ne sont pas inclus).</p>
<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires</p>	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été calculé sur les hypothèses d'une incidence moyenne de survenue du critère principal de 1,7% patient année et d'une durée médiane de traitement de 24 mois. Un total de 672 événements pour chacune des comparaisons avec la warfarine était nécessaire pour obtenir une puissance de 87% avec un risque α bilatéral de 2,5% pour démontrer la non-infériorité (marge de non-infériorité du HR de 1,38) de l'edoxaban sur le critère de jugement principal dans l'analyse mITT. Un total de 20 500 sujets a été jugé nécessaire pour observer ces événements. D'après le protocole, la borne de non-infériorité choisie correspond à une perte consentie de 50% de l'efficacité de la warfarine.</p>
<p>Analyses statistiques</p>	<p>Le temps écoulé jusqu'à la survenue du premier événement du critère principal a été analysé en utilisant un modèle à risques proportionnels de Cox avec les facteurs de stratification comme co-variables (critères principaux d'efficacité et de tolérance, critères secondaires d'efficacité).</p> <p>Conformément au protocole¹⁰, après l'analyse de non-infériorité sur le critère principal d'efficacité dans les deux bras edoxaban, des tests successifs ont été réalisés uniquement pour le bras 60 mg/30 mg selon un ordre hiérarchique prédéfini jusqu'à ce que la significativité ne soit plus atteinte :</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A["Non-infériorité sur le critère principal d'efficacité (mITT, période sous traitement) α=0,025"] --> B["Supériorité sur le critère principal d'efficacité (ITT, période de suivi de l'étude) α=0,01"] B --> C["Supériorité sur le 1er critère secondaire d'efficacité : AVC/ES/Mortalité CV (ITT, période de suivi de l'étude) α=0,01"] C --> D["Supériorité sur le 2ème critère secondaire d'efficacité : événements MACE (ITT, période de suivi de l'étude) α=0,01"] D --> E["Supériorité sur le 3ème critère secondaire d'efficacité : AVC/ES/décès toutes causes (ITT, période de suivi de l'étude) α=0,01"] </pre> </div> <p>Conformément au plan d'analyse statistique, les autres critères ont été analysés sans correction pour multiplicité.</p> <p>Pour l'analyse principale, deux analyses de sensibilité étaient prévues :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans la population PP sur la période sous traitement ; - dans la population mITT sur la période de suivi de l'étude. <p>Les analyses ont porté sur les événements validés par un comité d'adjudication. Les données des patients ne présentant pas d'événements à la date de la dernière visite étaient censurées.</p>

¹⁰ A noter que le plan d'analyse statistique fait état de deux procédures séquentielles hiérarchiques distinctes, qui diffèrent pour l'analyse principale de non-infériorité (la suite de la hiérarchie est identique) : l'une pour la FDA avec l'analyse principale prévue sur la population mITT durant la période sous traitement, l'autre pour l'EMA avec l'analyse principale prévue sur la population PP sur la durée de l'étude. Les résultats présentés dans le protocole et repris dans la publication sont ceux de l'analyse principale sur la population mITT.

Analyses en sous-groupes

A titre exploratoire, le protocole prévoyait des analyses en sous-groupes des principaux critères de jugement d'efficacité et de tolérance, selon notamment les co-variables suivantes : caractéristiques des patients (âge, sexe, origine géographique, type de FA), réduction de dose à la randomisation, score CHADS₂, prétraitement par AVK, utilisation concomitante de certains médicaments (aspirine, vérapamil, quinidine,...), fonction rénale, temps passé dans l'intervalle thérapeutique (TTR) (<60% versus ≥60%).

8.1.2 Résultats

La présentation des résultats se focalisera sur le schéma posologique d'edoxaban dose pleine 60 mg/dose réduite 30 mg validé par l'AMM. Compte-tenu des résultats d'efficacité et de tolérance observés pour le schéma dose pleine 30 mg/dose réduite 15 mg, celui-ci n'a pas d'AMM¹¹.

Populations analysées

Plus de 21 000 patients ont reçu au moins une dose de traitement au cours de l'étude, 7 012 dans chacun des groupes edoxaban 60 mg/30 mg et warfarine. Les violations majeures au protocole ont été peu fréquentes (environ 0,6%).

Tableau 2 : Étude ENGAGE AF-TIMI – Effectifs des patients selon les populations d'analyse

	Edoxaban 30 mg/15 mg	Edoxaban 60 mg/30 mg	Warfarine	Total
Patients randomisés (ITT), N	7 034	7 035	7 036	21 105
Population mITT, n (%)	7 002 (99,5)	7 012 (99,7)	7 012 (99,7)	21 026 (99,6)
Population per protocole (PP), n (%)	6 982 (99,3)	6 995 (99,4)	6 993 (99,4)	20 970 (99,4)
Population de tolérance, n (%)	7 002 (99,5)	7 012 (99,7)	7 012 (99,7)	21 026 (99,6)

Les sorties prématurées de l'étude ont concerné 11,5% des patients du groupe edoxaban 60 mg/30 mg et 12,5% des patients du groupe warfarine, principalement en raison du décès. Aucun patient n'a été perdu de vue dans ces groupes. Les arrêts définitifs de traitement¹² ont été similaires dans ces deux groupes (34,4% et 34,5%).

Caractéristiques des patients évalués (population mITT)

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les groupes. L'âge médian était de 72 ans (moyenne de 70,5 ans), environ 25% avaient moins de 65 ans, 40% au moins 75 ans et 17% au moins 80 ans. La majorité des patients était des hommes (62%) d'origine caucasienne (80%). Le poids moyen était d'environ 84 kg et 9,8% des patients avaient un poids ≤ 60 kg. Environ 19% avaient une insuffisance rénale modérée (CICr entre 30 et 50 ml/min)¹³ et moins de 1% une insuffisance rénale sévère.

S'agissant des antécédents cardiovasculaires, leur fréquence était similaire dans les groupes edoxaban 60 mg/30 mg et warfarine, avec environ :

- 28% des patients ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT ;
- 58% ayant une insuffisance cardiaque congestive ;
- 36% ayant un diabète de type 2 ;
- 93% ayant hypertendus ;
- 33% ayant une coronaropathie ou un antécédent d'IDM ou de pontage.

¹¹ EPAR LIXIANA (EMA/321083/2015) – 23 avril 2015.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/002629/WC500189047.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf)

¹² Patients n'ayant pas reçu de traitement au cours des 30 derniers jours de l'étude.

¹³ La fonction rénale de certains 27 patients s'est dégradée en cours d'étude pour atteindre une valeur de CICr < 30 ml/min. Ces patients ont été maintenus dans l'étude.

Le score CHADS₂³ moyen, évaluant le risque thromboembolique, était de 2,8 dans les deux groupes :

- égal à 2 pour 47% des patients (46% du groupe edoxaban 60 mg/30 mg et 47,4% du groupe warfarine) ;
- ≥ 3 pour 53% des patients (54% du groupe edoxaban 60 mg/30 mg et 52,6% du groupe warfarine).

Environ 77% des patients avaient un score égal à 2 ou 3 et 23% un score ≥ 4.

Patients traités à la dose réduite de 30 mg d'edoxaban

Dans le bras edoxaban 60 mg/30 mg, environ 25% des patients (n=1 776) ont reçu la dose réduite de 30 mg dès la randomisation. La raison principale de la réduction de dose était une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min (environ 19% des patients), suivie par un poids ≤ 60 kg retrouvé chez 10% des patients. Moins de 4% des patients recevaient un traitement concomitant par quinidine ou vérapamil. La proportion de patients du groupe warfarine ayant reçu une dose réduite de placebo a été similaire.

Après la randomisation 7,6% des patients du groupe edoxaban ont bénéficié d'une réduction de dose, principalement en raison d'une altération de la fonction rénale.

Les principales caractéristiques des patients dans ces deux sous-groupes étaient les suivantes :

- Age moyen : 75,7 ans dans le sous-groupe 30 mg versus 68,9 ans dans le sous-groupe 60 mg (âge médian 77 ans versus 70 ans) ; patients ≥ 75 ans : 65,3% versus 32,0% ;
- Femmes : 54,8% versus 32,2% ;
- ClCr médiane : 46,2 mL/min versus 78,7 mL/min ;
- Poids médian : 65,0 kg versus 86,2 kg.

Le score CHADS₂ moyen était de 2,8 dans le sous-groupe 60 mg et de 3,0 dans le sous-groupe 30 mg (score médian de 3,0 pour les deux dosages). Davantage de patients avaient un score ≥ 4 dans le groupe recevant une dose réduite (29,8% versus 20,6%).

Autres traitements reçus (population mITT)

Près de 60% des patients inclus avaient déjà été traités par AVK4 avant randomisation.

Les traitements en cours à l'inclusion étaient similaires dans les deux groupes edoxaban 60 mg/30 mg et warfarine.

En cours d'étude, l'utilisation concomitante d'aspirine a été similaire dans ces deux groupes (37,6% versus 37,5%). La proportion de patients ayant reçu un AINS a été de 15,5% dans le groupe edoxaban 60 mg/30 mg et de 17,2% dans le groupe warfarine et celle de patients ayant reçu un antiagrégant plaquettaire autre que l'aspirine de 7,1% versus 7,4%

Contrôle de l'INR¹⁴

Dans le groupe warfarine (données disponibles pour 98% des patients), le pourcentage médian de temps passé dans l'intervalle thérapeutique (TTR) (INR 2,0-3,0) a été de 68,4% (IQR : 56,5-77,4) et le temps moyen de 64,9% (±18,7). Pour le calcul du TTR les 7 premiers jours de traitement étaient exclus.

Exposition au traitement

¹⁴ Pour rappel, pour les patients traités par warfarine :

- Dans l'étude ARISTOTLE (ELIQUIS), le TTR moyen avait été de 62,2 (médiane 66%) ;
- Dans l'étude ROCKET AF (XARELTO), le TTR moyen avait été de 55,16% (médiane 57,83%) ;
- Dans l'étude RELY (PRADAXA), le TTR moyen avait été de 64,4 % (médiane 67 %) ;
- Dans des études plus anciennes, le TTR moyen avait été : SPORTIF-V (59%), SPORTIF III (66%), ACTIVE-W (64%), AMADEUS (63%) et AFFIRM (62%).

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 2,5 ans (904 jours) dans les deux groupes de traitement edoxaban 60 mg/30 mg et warfarine, soit environ 15 000 patients années. La durée médiane de suivi a été de 2,8 ans dans les deux groupes, soit environ 19 000 patients année.

► Critère de jugement principal d'efficacité

Résultats sur l'analyse de non-infériorité

L'edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) a démontré sa non-infériorité par rapport à la warfarine dans la population mITT et pour la période sous traitement sur le critère principal combiné qui était le délai de survenue d'un AVC (hémorragique ou ischémique) ou d'une ES : 1,18%/an dans le groupe edoxaban versus 1,50%/an dans le groupe warfarine, soit une différence absolue de 0,32%/an.

Ces résultats ont été confirmés par les analyses de sensibilité dans la population PP.

Tableau 3. Etude ENGAGE AF-TIMI - Résultats sur le critère principal d'efficacité.

Edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) n (%/an) (N = 7 012)	Warfarine n (%/an) (N = 7 012)	Edoxaban 60 mg/30 mg vs Warfarine HR [IC 97,5%]
Analyse principale : population mITT, période de traitement		
182 (1,18)	232 (1,50)	0,79 [0,63 – 0,99] p < 0,0001
Analyses de sensibilité : population PP		
Période de traitement 182 (1,18)	231 (1,49)	0,79 [0,63 – 0,99] p < 0,0001
Période de suivi 292 (1,55)	335 (1,80)	0,86 [0,72-1,03] p<0,0001

Résultats sur l'analyse de supériorité

La non-infériorité sur le critère principal ayant été démontrée, l'analyse de supériorité sur le critère principal d'efficacité a été testée conformément à la procédure hiérarchisée prévue.

Dans la population ITT sur la période de suivi de l'étude, le taux d'événements a été de 1,57% par an (n=296) dans le groupe edoxaban 60 mg/30 mg et de 1,80% par an (n=337) dans le groupe warfarine, soit un HR =0,87; IC_{99%}[0,71-1,07] (p=0,08).

La supériorité de l'edoxaban 60 mg/dose réduite 30 mg versus la warfarine n'a donc pas été démontrée.

► Critères secondaires d'efficacité prévus dans la procédure hiérarchique

Conformément au plan statistique, la seconde analyse prévue dans la procédure hiérarchique séquentielle (supériorité sur le critère principal) n'ayant pas atteint la significativité, les analyses sur les critères secondaires présentés ci-après sont à considérer à titre exploratoire. La supériorité de l'edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) par rapport à la warfarine sur ces différents critères n'a donc pas été établie.

Tableau 4 : Etude ENGAGE AF-TIMI : résultats pour les critères secondaires d'efficacité (population ITT, période de suivi de l'étude)

Critères secondaires d'efficacité	Edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) n (%/an) (N = 7 035)	Warfarine n (%/an) (N = 7 036)	Edoxaban 60 mg/30 mg vs Warfarine HR [IC 95%]
AVC, ES ou décès de cause CV	728 (3,85)	831 (4,43)	0,87 [0,79-0,96]; p=0,0053
MACE	827 (4,41)	926 (4,98)	0,89 [0,81-0,97]; p=0,0109
AVC, ES ou décès toutes causes	949 (5,01)	1 046 (5,57)	0,90 [0,82-0,98]; p=0,0168

► Autres critères secondaires exploratoires

D'autres critères (prévus au protocole) ont été évalués à titre exploratoire, en particulier les composantes individuelles des différents critères de jugement combinés. Les données présentées sont basées sur les événements évalués par le comité d'adjudication.

La majorité des événements du critère de jugement principal ont été des AVC ischémiques. Les AVC hémorragiques sont survenus moins fréquemment dans le groupe edoxaban que dans le groupe warfarine. Le risque d'AVC invalidant ou fatal a été similaire entre les groupes.

La réduction de la mortalité globale par edoxaban par rapport à la warfarine n'est pas établie dans cette étude.

Il n'a pas été observé un nombre plus élevé d'IDM dans le bras edoxaban par rapport au bras warfarine.

Tableau 5. Etude ENGAGE-TIMI : critères secondaires d'efficacité – (Survenue du premier événement dans la population ITT, période de suivi de l'étude).

	Edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) n (%/an) (N = 7 035)	Warfarine n (%/an) (N = 7 036)	Edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) vs Warfarine HR [IC 95%]
AVC	281 (1,49)	317 (1,69)	0,88 [0,75-1,03] ; p=0,11
Ischémique	236 (1,25)	235 (1,25)	1,00 [0,83-1,19] ; p=0,97
Hémorragique	49 (0,26)	90 (0,47)	0,54 [0,38-0,77] ; p<0,0005
Fatal	80 (0,42)	86 (0,45)	0,92 [0,68-1,25] ; p=0,61
Invalidant ¹⁵	54 (0,28)	57 (0,30)	0,94 [0,65-1,36] ; p=0,75
Embolie Systémique	15 (0,08)	23 (0,12)	0,65 [0,34-1,24] ; p=0,19
Infarctus du myocarde	133 (0,70)	141 (0,75)	0,94 [0,74 - 1,19] ; p=0,60
Fatal	18 (0,09)	17 (0,09)	1,05 [0,54 - 2,05]
Non fatal	117 (0,62)	125 (0,66)	0,93 [0,72 - 1,20]
Décès toutes causes	773 (3,99)	839 (4,35)	0,92 [0,83 - 1,01] ; p=0,08
Décès de cause CV	530 (2,74)	611 (3,17)	0,86 [0,77 - 0,97] ; p=0,01

► Analyses du critère principal dans les sous-groupes (population mITT, période sous traitement)

Les résultats des analyses en sous-groupes sur le critère principal d'efficacité, réalisées à titre exploratoire, ont été homogènes avec ceux de la population globale dans la majorité des sous-groupes étudiés, en particulier selon l'âge (< et ≥ 75 ans), le poids (≤ ou > 60 kg), le score CHADS₂, le sexe, les antécédents d'AVC/AIT, l'existence d'un diabète ou le prétraitement par AVK.

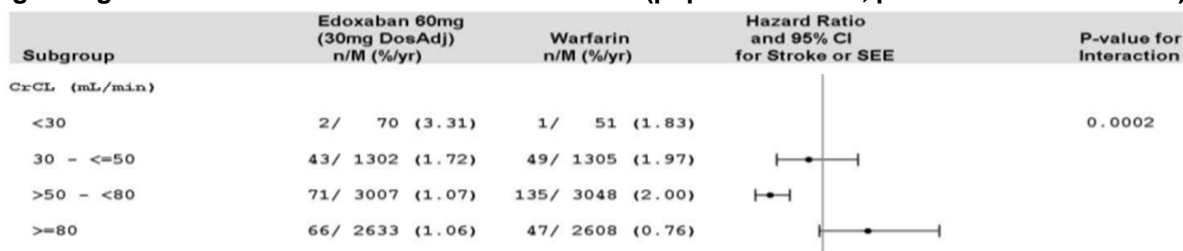
Deux interactions (p<0,05) ont été mises en évidence entre l'efficacité du traitement et :

- La zone géographique : le HR edoxaban 60 mg/30 mg versus warfarine était <1 pour toutes les régions étudiées sauf pour l'Europe de l'Ouest : HR=1,47; IC_{95%}[0,89-2,45]¹⁶ ;
- La fonction rénale : il s'agit d'une interaction qualitative. En effet les résultats sont en faveur de la warfarine chez les patients avec une ClCr ≥ 80 mL/min : HR=1,41; IC_{95%}[0,97-2,06] (cf. forest plot ci-après).

¹⁵ Score de Rankin modifié compris entre 3 et 5.

¹⁶ L'Europe de l'Ouest comprenait la Belgique, le Danemark, la Finlande, la France, l'Allemagne, la Grèce, le Royaume-Uni, l'Italie, les Pays-Bas, la Norvège, le Portugal, l'Espagne, la Suède, la Suisse, la Turquie et l'Israël.

Figure 1. Etude ENGAGE AF-TIMI : forest plot du critère principal d'efficacité du bras edoxaban 60 mg/30 mg versus warfarine selon la fonction rénale (population mITT, période sous traitement)



Le plan d'analyse statistique prévoyait de comparer les catégories CICr entre 30 et 50 mL/min versus CICr > 50 mL/min. Cette analyse n'a pas mis en évidence d'interaction significative (p=0,518) :

- CICr entre 30 et 50 mL/min : 1,72%/an dans le groupe edoxaban 60 mg/30 mg versus 1,97%/an dans le groupe warfarine : HR=0,88 ; IC95%[0,58 - 1,32] ;
- CICr > 50 mL/min : 1,06%/an versus 1,40%/an : HR=0,76 ; IC95%[0,61 - 0,95].

A noter que le RCP mentionne les résultats d'une analyse post-hoc du critère AVC ischémiques/ES (non prise en compte des AVC hémorragiques) selon 6 catégories de clairance rénale (cf. tableau ci-après).

Tableau 6. Etude ENGAGE AF-TIMI : nombre d'AVC ischémiques/ES par catégorie de clairance de la créatinine (population mITT, période totale de l'étude)

Sous-groupe de CICr (mL/min)	Edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) n (%/an) (N = 7 012)	Warfarine n (%/an) (N = 7 012)	Edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) vs Warfarine HR [IC 95%]
≥ 30 et ≤ 50	n=63/1 302 (1,89)	n=67/1 305 (2,05)	0,93 (0,66 ; 1,31)
> 50 et ≤ 70	n=85/2 093 (1,51)	n=95/2 106 (1,70)	0,88 (0,66 ; 1,18)
> 70 et ≤ 90	n=45/1 661 (0,99)	n=50/1 703 (1,08)	0,92 (0,61 ; 1,37)
> 90 et ≤ 110	n=27/927 (1,08)	n=26/960 (0,98)	1,10 (0,64 ; 1,89)
> 110 et ≤ 130	n=14/497 (1,01)	n=10/469 (0,78)	1,27 (0,57 ; 2,85)
> 130	n=10/462 (0,78)	n=3/418 (0,25)	-

Ces analyses en sous-groupes, ainsi que d'autres analyses complémentaires selon la clairance rénale, ont fait l'objet de discussions par la FDA et l'EMA lors de l'octroi de l'AMM.

Différentes limites à l'interprétation de ces observations ont été formulées par l'EMA¹⁷ : caractère exploratoire de ces analyses, faibles nombres d'événements et de patients dans les sous-groupes, taux d'incidence du critère principal dans le groupe warfarine plus faible dans cette étude que dans les études pivots des comparateurs. Néanmoins le CHMP a considéré que les données disponibles étaient suffisamment robustes pour penser que cette observation n'était probablement pas liée au hasard. Les hypothèses émises pour expliquer ces résultats ont été d'une part l'exposition moindre à l'edoxaban des patients avec une fonction rénale normale comparé à ceux avec une insuffisance rénale modérée, et d'autre part un traitement par warfarine bien géré dans le groupe warfarine de l'étude conduisant à un taux faible d'AVC/ES dans ce groupe contrôle, en particulier chez les patients avec une CICr élevée.

En conclusion, l'EMA a décidé de faire figurer une mise en garde dans le RCP de LIXIANA : « une tendance à la diminution de l'efficacité avec l'augmentation de la clairance de la créatinine a été observée avec l'edoxaban par rapport à un traitement par warfarine bien géré ». La FDA a quant à elle décidé de ne pas autoriser LIXIANA chez les patients dont la clairance à la créatinine est > 95

¹⁷ Source : EPAR LIXIANA (EMA/321083/2015) – 23 avril 2015.

mL/min, considérant que le risque d'AVC ischémique était augmenté avec l'edoxaban par rapport à la warfarine dans cette population.

Une analyse post-hoc du critère principal a par ailleurs été réalisée dans le sous-groupe de patients âgés d'au moins 80 ans qui représentaient 17% de la population incluse¹⁸ :

- Patients < 80 ans : 1,40%/an dans le groupe edoxaban 60 mg versus 1,6%/an dans le groupe warfarine : HR=0,87 ; IC95%[0,73 - 1,04] ;
- Patients ≥ 80 ans : 2,5%/an dans le groupe edoxaban 60 mg versus 2,90%/an dans le groupe warfarine : HR=0,88 ; IC95% [0,64 - 1,20].

Efficacité selon la dose d'edoxaban à la randomisation (dose pleine ou réduite)

Les résultats du critère principal dans les deux sous-groupes de patients traités par 60 mg d'edoxaban ou à la dose réduite de 30 mg (CICr entre 30 et 50 mL/min, poids ≤ 60 kg, traitement concomitant par inhibiteurs de la P-gp) ont été cohérents avec ceux observés dans la population globale :

- Sous-groupe dose pleine 60 mg : HR=0,78 ; IC95%[0,61 - 0,99] ;
- Sous-groupe dose réduite 30 mg : HR=0,81 ; IC95%[0,58 - 1,13].

Figure 2. Etude ENGAGE AF-TIMI : forest plot du critère principal d'efficacité du bras edoxaban 60 mg/30 mg versus warfarine selon la nécessité d'ajuster la dose (population mITT, période sous traitement)

Subgroup	Edoxaban 60mg (30mg DosAdj) n/M (%/yr)	Warfarin n/M (%/yr)	Hazard Ratio and 95% CI for Stroke or SEE	P-value for Interaction
Dose Adjusted At Rand				
Yes	62 / 1776 (1.79)	77 / 1780 (2.21)		0.8484
No	120 / 5236 (1.00)	155 / 5232 (1.29)		

Efficacité selon le TTR

Les analyses ont été réalisées en fonction du TTR médian des centres et non des patients. La quantité d'effet observée dans les centres avec un TTR compris dans les 3 quartiles inférieurs (TTR ≤ 57,7% à ≤ 73,9%) a été similaire (HR compris entre 0,73 et 0,80). Pour le dernier quartile (TTR > 73,9%), les résultats sur le critère principal de jugement ont été : 1,02%/an dans le groupe edoxaban 60 mg versus 0,95%/an dans le groupe warfarine : HR=1,07; IC95%[0,65 - 1,75].

► Bénéfice clinique net

Le bénéfice clinique a notamment été estimé à partir d'un critère combiné associant AVC, ES, saignement majeur et décès toutes causes. Les résultats ont été favorables à l'edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) par rapport à la warfarine.

Tableau 7 : Etude ENGAGE AF-TIMI : estimation du bénéfice clinique net (population mITT, période de suivi de l'étude)

Bénéfice clinique net (Survenue du 1 ^{er} événement)	Edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) n (%/an) (N = 7 012)	Warfarine n (%/an) (N = 7 012)	Edoxaban 60 mg/30 mg vs Warfarine HR [IC 95%]
AVC, ES, saignement majeur ou décès toutes causes	1 317 (7,24)	1 458 (8,11)	0,89 [0,83- 0,96] ; p=0,0024

Ce bénéfice clinique net a été estimé dans le sous-groupe de patients âgés de 80 ans ou plus¹⁸ : 11,6%/an (n=153/1 177) dans le groupe edoxaban versus 14,20%/an (n=202/1 195) dans le groupe warfarine, HR=0,82 ; IC95%[0,71-0,95].

¹⁸ Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. J Am Heart Assoc. 2016 May 20;5(5).

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude ENGAGE AF-TIMI

L'incidence des événements indésirables (EI) non liés aux saignements, sous traitement, a été de 83,8% dans les groupes edoxaban 60 mg et warfarine :

- L'incidence des EI graves a été de 33,0% dans le groupe edoxaban 60 mg/30 mg et de 35,9% dans le groupe warfarine ;
- L'incidence des EI considérés par l'investigateur comme liés au traitement a été de 11,0% dans le groupe edoxaban 60 mg/30 mg et de 12,2% dans le groupe warfarine (1,1% versus 1,7% pour les EI graves) ;
- Les EI les plus fréquents dans les deux groupes ont été les infections, qui ont été rapportées par environ 44,5% des patients dans les deux groupes, puis les EI gastro-intestinaux qui ont été rapportés par 28,6% des patients du groupe edoxaban 60 mg/30 mg et 27,8% du groupe warfarine ;
- Les anémies ont été plus fréquentes dans le groupe edoxaban 60 mg/30 mg que dans le groupe warfarine : 5,2% versus 3,5%.

Risque hémorragique (critère principal de tolérance)

Le critère principal de tolérance était le délai de survenue d'un saignement majeur confirmé, selon la classification ISTH¹⁹, durant la période de traitement.

Il a été observé moins d'hémorragies majeures sous edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) que sous warfarine, notamment d'hémorragies intracrâniennes²⁰ (différence absolue de 0,46%/an).

Les hémorragies fatales étaient principalement des hémorragies intracrâniennes dans les deux groupes (n=24/32 dans le groupe edoxaban et n=42/59 dans le groupe warfarine).

Les hémorragies non majeures cliniquement pertinentes²¹ ont également été observées moins fréquemment sous edoxaban que sous warfarine dans cette étude (différence absolue de 1,48%/an).

A noter que les hémorragies n'ont pas été intégrées à la procédure hiérarchique séquentielle préétablie dans le protocole.

¹⁹ Définition d'un saignement majeur selon l'ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) : saignement fatal et/ou saignement symptomatique survenant dans un site ou organe critique (par ex. intracrânien, intrarachidien, intraspinal, intraoculaire, rétro-péritonéal, intra-articulaire, péricardique, intramusculaire avec un syndrome des loges) et/ou tout saignement associé à au moins un des critères suivants : perte en hémoglobine ≥ 2 g/dl, transfusion ≥ 2 culots sanguins ou de globules rouges.

²⁰ Saignements comprenant les AVC hémorragiques primaires, les hémorragies sous-arachnoïdiennes, les hémorragies épidurales/sous-durales et les AVC ischémiques avec transformation hémorragique majeure.

²¹ Les saignements non majeurs cliniquement significatifs étaient définis comme tout saignement manifeste qui n'entre pas dans la définition d'un saignement majeur mais associé à une intervention médicale ou à un contact non prévu avec un médecin ou à un arrêt (temporaire) du traitement ou à une gêne pour le patient (telle qu'une douleur) ou à une altération des activités de la vie quotidienne.

Tableau 8. Etude ENGAGE AF-TIMI : résultats sur le risque hémorragique (population de tolérance, période sous traitement).

	Edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) n (%/an) (N = 7 035)	Warfarine n (%/an) (N = 7 036)	Edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) vs Warfarine HR [IC 95%]	p
Saignements majeurs (critère principal de tolérance)	418 (2,75)	524 (3,43)	0,80 [0,71-0,91]	p<0,0009
Intracrâniens	61 (0,39)	132 (0,85)	0,47 [0,34 - 0,63]	p<0,0001
Non-intracrâniens	359 (2,36)	398 (2,60)	0,91 [0,79 – 1,05]	p=0,1906
Fatals	32 (0,21)	59 (0,38)	0,55 [0,36 – 0,84]	p=0,0059
Engageant le pronostic vital	62 (0,40)	122 (0,78)	0,51 [0,38 – 0,70]	p<0,0001
Non majeur mais cliniquement significatif	1 214 (8,67)	1 396 (10,15)	0,86 [0,80 – 0,93]	p=0,0001
Saignements confirmés ²²	1 865 (14,15)	2 114 (16,40)	0,87[0,82-0,92]	p<0,0001

Note : un sujet peut être inclus dans plusieurs catégories. Seul le premier événement de chaque catégorie est inclus dans l'analyse.

Hémorragies non majeures mais cliniquement significatives

Les hémorragies non majeures mais cliniquement significatives les plus fréquentes dans le groupe edoxaban 60 mg/ 30 mg ont été les hémorragies gastro-intestinales (2,17%/an versus 1,31%/an dans le groupe warfarine), des tissus mous (2,04%/an versus 4,13%/an), les hématuries macroscopiques/urétrales (1,73%/an versus 1,43%/an) et les épistaxis (1,63%/an versus 1,58%/an).

Hémorragies majeures selon la localisation

Les hémorragies majeures gastro-intestinales ont été observées plus fréquemment dans le groupe edoxaban que dans le groupe warfarine : 1,51%/an (n=232) versus 1,23%/an (n=190). Le risque d'hémorragies intracrâniennes a été plus faible dans le groupe edoxaban (cf. tableau 8).

Pour les autres localisations, il n'a pas été mis en évidence un risque augmenté d'hémorragies dans le groupe edoxaban par rapport au groupe warfarine.

Les hémorragies majeures les plus fréquentes dans le groupe edoxaban ont été gastro-intestinales (1,51%/an), intracrâniennes (0,39%/an) et intraoculaires (0,19%/an). Dans le groupe warfarine il s'agissait également d'hémorragies gastro-intestinales (1,23%/an), intracrâniennes (0,85%/an), des tissus mous (0,37%/an) et intraoculaires (0,24%/an).

Analyses en sous-groupes des hémorragies majeures

Les résultats concernant les hémorragies majeures dans les différents sous-groupes pré-spécifiés, portant notamment sur l'âge (< et ≥ 75 ans), le poids (≤ ou > 60 kg), le score CHADS₂, la fonction rénale, le sexe, les antécédents d'AVC/AIT, l'existence d'un diabète, la zone géographique ou le prétraitement par AVK, ont été conformes aux résultats de la population globale de l'étude.

Une interaction quantitative (p=0,023) a été mise en évidence entre les hémorragies majeures et l'ajustement de posologie :

- Dose réduite 30 mg (si ClCr entre 30 et 50 mL/min, poids ≤ 60 kg et/ou traitement concomitant par inhibiteurs de la P-gp) : 3,05%/an dans le sous-groupe edoxaban 30 mg versus 4,85%/an dans le groupe warfarine : HR=0,63 ; IC95%[0,50 – 0,81] ;
- Dose pleine 60 mg : 2,66%/an dans le sous-groupe edoxaban 60 mg versus 3,02%/an dans le groupe warfarine : HR=0,88 ; IC95%[0,76-1,03].

²² Saignements définis par le comité d'adjudication comme cliniquement manifestes.

Le RCP fait mention d'analyses en sous-groupes complémentaires à celles prévues au protocole selon la fonction rénale (cf. tableau ci-après). Il n'a pas été observé d'augmentation du risque d'hémorragies majeures dans le groupe edoxaban par rapport à la warfarine selon la fonction rénale.

Tableau 9. Etude ENGAGE AF-TIMI : hémorragies majeures par catégorie de clairance de la créatinine (population tolérance, période sous traitement)

Sous-groupe de ClCr (mL/min)	Edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) n (%/an) (N = 7 012)	Warfarine n (%/an) (N = 7 012)	Edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) vs Warfarine HR [IC 95%]
≥ 30 et ≤ 50	n=96/1 302 (3,91)	n=128/1 305 (5,23)	0,75 (0,58 ; 0,98)
> 50 et ≤ 70	n=148/2 093 (3,31)	n=171/2 106 (3,77)	0,88 (0,71 ; 1,10)
> 70 et ≤ 90	n=108/1 661 (2,88)	n=119/1 703 (3,08)	0,93 (0,72 ; 1,21)
> 90 et ≤ 110	n=29/927 (1,33)	n=56/960 (2,48)	0,54 (0,34 ; 0,84)
> 110 et ≤ 130	n=20/497 (1,70)	n=24/469 (2,14)	0,79 (0,44 ; 1,42)
> 130	n=13/462 (1,18)	n=21/418 (2,08)	0,58 (0,29 ; 1,15)

Une analyse post-hoc a été réalisée dans le sous-groupe de patients âgés d'au moins 80 ans qui représentaient 17% de la population incluse :

- Patients < 80 ans : 2,5%/an dans le groupe edoxaban 60 mg versus 3,0%/an dans le groupe warfarine : HR=0,83 ; IC95%[0,71 – 0,96] ;
- Patients ≥ 80 ans : 4,6%/an dans le groupe edoxaban 60 mg versus 6,2%/an dans le groupe warfarine : HR=0,75 ; IC95%[0,58 – 0,98].

Décès

L'incidence des décès (population tolérance) a été de 11,0% dans le groupe edoxaban 60 mg/30 mg et de 11,9% dans le groupe warfarine. La majorité de ces décès était d'origine cardiovasculaire (environ 70% dans chacun des groupes).

Tableau 10. Décès survenus au cours de l'étude ENGAGE AF-TIMI (population tolérance).

	Edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) n (%) (N = 7 012)	Warfarine n (%) (N = 7 012)
Décès toutes causes	769 (11,0)	836 (11,9)
Décès d'origine cardio-vasculaire	527 (7,5)	608 (8,7)
Cancer	94 (1,3)	84 (1,2)
Autres	148 (2,1)	144 (2,1)
Saignement fatal	35 (0,5)	65 (0,9)
Dont hémorragie cérébrale	30 (0,4)	53 (0,8)

Infarctus du myocarde

Le taux annualisé d'infarctus du myocarde a été de 0,70% dans le groupe edoxaban 60 mg/30 mg et de 0,75% dans le groupe warfarine (cf. données d'efficacité).

Tolérance hépatique

Dans l'étude ENGAGE AF-TIMI la tolérance hépatique de l'edoxaban a été similaire à celle de la warfarine.

8.2.2 Données du RCP

Insuffisance rénale

« Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr > 50 - 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 50 ml/min) et sévère (ClCr < 30 ml/min, mais non dialysés), l'aire sous la courbe

(ASC) plasmatique est augmentée de respectivement 32 %, 74 % et 72 % par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, le profil des métabolites est modifié et les métabolites actifs sont formés en quantités plus importantes.

Il existe une corrélation linéaire entre la concentration plasmatique d'edoxaban et l'activité anti-FXa, quelle que soit la fonction rénale. »

« LIXIANA n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ou sous dialyse. »

« Fonction rénale dans la FANV

Une tendance à une diminution de l'efficacité avec l'augmentation de la clairance de la créatinine a été observée avec l'edoxaban par rapport à un traitement par warfarine bien géré. Par conséquent, chez les patients présentant une FANV et ayant une clairance de la créatinine élevée, l'edoxaban ne doit être utilisé qu'après une évaluation attentive du risque thromboembolique et hémorragique individuel. »

« Elimination

[...] La clairance rénale représente 50 % de la clairance totale (11 litres/heure). Environ 35 % de la dose administrée sont éliminés par voie rénale. Le métabolisme et l'excrétion biliaire/intestinale contribuent à l'élimination du reste de la dose. Après administration orale, le $t_{1/2}$ est de 10 à 14 heures. »

« Linéarité/non-linéarité

Chez les volontaires sains, l'edoxaban présente une pharmacocinétique relativement proportionnelle aux doses de 15 mg à 60 mg. »

« 4.8 Effets indésirables

La sécurité de l'edoxaban a été évaluée dans deux études de phase III menées chez 21 105 patients présentant une FANV (étude ENGAGE AF-TIMI 48) et 8 292 patients présentant un ETEV (TVP et EP) (étude Hokusai-VTE). [...]

Dans les deux études, les effets indésirables les plus fréquents liés aux saignements rapportés avec l'edoxaban 60 mg sur la base des termes évalués par un comité d'adjudication étaient l'hémorragie des tissus mous sous-cutanés (jusqu'à 5,9 %) et l'épistaxis (jusqu'à 4,7 %), tandis que l'hémorragie vaginale était l'effet indésirable lié aux saignements le plus fréquent (9,0 %) dans l'étude Hokusai-VTE seulement. [...]

Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple épistaxis, saignement gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par l'edoxaban comparé au traitement par AVK. »

Surdosage

Il n'existe actuellement aucun médicament disposant d'une AMM pour la neutralisation spécifique de l'effet anticoagulant de l'edoxaban.

Le RCP mentionne dans la rubrique 4.9 Surdosage qu'« *En cas de saignement engageant le pronostic vital ne pouvant pas être contrôlé par les mesures telles qu'une transfusion ou le rétablissement de l'hémostase, l'administration d'un concentré de 4 facteurs du complexe prothrombinique (CCP) à la dose de 50 UI/kg inverse les effets de LIXIANA 30 minutes après la fin de la perfusion* ».

Cette mention du RCP s'appuie notamment sur une étude de phase I (étude DU176b-A-U158), référencée dans le dossier déposé par le laboratoire. Cette étude a été réalisée chez 110 volontaires sains.

Paramètres de la coagulation

« [...] L'edoxaban augmente les valeurs des tests standards de la coagulation tels que le temps de Quick (TQ), l'INR et le temps de céphaline activée (TCA) en raison de l'inhibition du FXa. Les modifications de ces paramètres de la coagulation aux doses thérapeutiques sont toutefois faibles, sujettes à un degré de variabilité important et ne sont pas utiles pour surveiller l'effet anticoagulant de l'edoxaban. »

« L'effet anticoagulant de l'edoxaban ne peut pas être surveillé de façon fiable par des analyses biologiques standards ».

8.2.3 Données internationales de pharmacovigilance

LIXIANA est commercialisé depuis juillet 2011 au Japon dans l'indication « prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou ». Depuis début 2015, LIXIANA est également commercialisé dans d'autres pays, dont les Etats-Unis et la Suisse. Le nombre de patients exposés à edoxaban depuis sa commercialisation et jusqu'à octobre 2015 a été estimé à 309 577 patients dans le cadre d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou et à 22 116 patients/année dans les indications fibrillation atriale et thrombose veineuse.

Le laboratoire a présenté les données internationales de pharmacovigilance issues du PSUR n°2 couvrant la période du 22 avril au 21 octobre 2015. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence. Parmi les 148 événements indésirables graves rapportés sur cette période, plus de la moitié (53%, n=79) était de type hémorragique, dont 23 hémorragies gastro-intestinales et 11 cérébrales.

8.2.4 Plan de gestion des risques

Les principaux risques identifiés ou potentiels ainsi que les informations manquantes intégrés dans le PGR (version du 16 avril 2015) sont les suivants :

- **risque important identifié :**
 - Saignements dus à
 - une interaction médicamenteuse liée à l'administration concomitante de LIXIANA avec d'autres médicaments connus pour augmenter le risque de saignement (ex. : aspirine ou AINS) ;
 - l'administration inappropriée de 60 mg de LIXIANA ou à un surdosage accidentel par l'utilisation de la dose de 60 mg.
- **risques importants potentiels :**
 - Dysfonction hépatique,
 - Tendance à la diminution de l'efficacité chez les sujets atteints d'une FANV présentant une clairance de la créatinine élevée.
- **informations manquantes :**
 - Absence d'antidote,
 - Utilisation chez les enfants et les adolescents,
 - Toxicité pour la reproduction et le développement (exposition pendant la grossesse et l'allaitement),
 - Patients présentant une insuffisance hépatique,
 - Patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 ml/min ou sous dialyse),
 - Patients porteurs de valves cardiaques mécaniques,
 - Administration concomitante avec une bithérapie plaquettaire,
 - L'utilisation hors AMM en Europe dans les populations ou les indications en dehors des indications approuvées par le RCP européen.

Le PGR prévoit des actions de minimisation de ces risques, avec notamment la mise en place d'un programme d'éducation comprenant notamment un guide de prescription à destination des professionnels de santé et une carte de surveillance pour le patient.

Le laboratoire s'est engagé à réaliser 4 études :

- chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire : une étude chez les patients avec une clairance à la créatinine élevée et une étude en vie réelle (ETNA-AF-EUROPE) ;
- chez les patients présentant une MTEV : une étude en vie réelle ((ETNA-VTE-EUROPE) ;
- une étude d'utilisation pour le suivi des prescriptions dans le champ de l'AMM ou hors AMM.

08.3 Comparaisons indirectes

On ne dispose pas d'étude ayant comparé directement les différents AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban et edoxaban) dans la prise en charge de la fibrillation atriale. Afin de comparer ces différentes molécules, le laboratoire a présenté :

- Une comparaison de la méthodologie des essais cliniques incluant les AOD,
- Une revue des résultats des méta-analyses comparant les différents traitements anticoagulants oraux publiés à ce jour,
- Une méta-analyse en réseau réalisée à son initiative.

8.3.1 Comparaison de la méthodologie des études pivot des AOD

Une comparaison des niveaux de preuve des études pivots des différents AOD a été présentée par le laboratoire (apixaban : ARISTOTLE, dabigatran : RELY, rivaroxaban : ROCKET-AF et edoxaban : ENGAGE AF-TIMI). La comparaison de ces différentes études pivots met en évidence une hétérogénéité en termes de :

- méthodologie, avec des différences concernant en particulier,
 - o Le schéma d'étude (double aveugle ou ouvert de moindre niveau de preuve) et le plan d'analyses statistiques ;
 - o La durée de suivi des patients ;
 - o La définition des critères d'évaluation ;
 - o La période d'analyse des critères évalués.
- populations incluses, avec des différences qui reposent notamment sur :
 - o le score CHADS₂ ;
 - o le risque hémorragique des patients ;
 - o le type de fibrillation atriale ;
 - o les caractéristiques démographiques des patients.

Dans ces études, il apparaît également que le TTR des patients du groupe warfarine varie selon les études.

En conclusion, l'hétérogénéité en termes de méthodologie et de populations incluses ne permet pas de comparaisons directes des résultats observés pour ces différents médicaments. En termes de niveau de preuve, c'est l'apixaban qui a le mieux démontré son intérêt versus warfarine (étude en double-aveugle, supériorité établie notamment sur le critère principal d'efficacité et de tolérance).

8.3.2 Méta-analyses issues de la littérature

Le laboratoire a présenté quatre méta-analyses de comparaisons indirectes publiées (Fu et al, 2014²³ ; Skjoth et al, 2014²⁴ ; Verdecchia et al, 2014²⁵ ; Verdecchia et al, 2015²⁶). Toutes avaient pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance des AOD entre eux (apixaban, dabigatran, rivaroxaban et edoxaban). Ces méta-analyses ont inclus les études pivots réalisées pour chacun

²³ Fu W, Guo H, Guo J et al. Relative efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation by network meta-analysis. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2014;15(12):873-9

²⁴ Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH et al. Efficacy and safety of edoxaban in comparison with dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Thromb Haemost. 2014;111(5):981-8.

²⁵ Verdecchia P, Angeli F, Lip GY et al. Edoxaban in the Evolving Scenario of Non Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Imputed Placebo Analysis and Multiple Treatment Comparisons. PLoS One. 2014;9(6):e100478.

²⁶ Verdecchia P, Angeli F, Bartolini C et al. Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillations: a Bayesian meta-analysis approach. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(1):7-20.

des AOD, soit les 4 études cliniques suivantes : ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF et ENGAGE AF-TIMI.

S'agissant de la comparaison de l'edoxaban 60 mg aux autres AOD, les résultats de ces méta-analyses ont été globalement concordants :

- Il n'a pas été mis en évidence de différence entre l'edoxaban et les autres AOD en termes de survenue d'AVC ou d'ES, ou en termes de mortalité toutes causes ;
- Il n'a pas été mis en évidence de différence sur les hémorragies majeures entre l'edoxaban et l'apixaban ou le dabigatran. Pour trois de ces méta-analyses (résultats non fournis dans la 4^{ème}), les résultats suggèrent un risque d'hémorragies majeures plus faible sous edoxaban 60 mg que sous rivaroxaban.

8.3.3 Méta-analyse réalisée par le laboratoire

Le laboratoire DAIICHI SANKYO FRANCE a réalisé une méta-analyse en réseau dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'edoxaban aux autres traitements ayant la même indication.

Methodologie

Une revue systématique des essais randomisés a permis d'identifier quatre essais cliniques ayant comparé les AOD à la warfarine : ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF et ENGAGE AF-TIMI.

Au total, 32 critères d'intérêt (20 relatifs à l'efficacité et 12 relatifs à la tolérance) ont été considérés pour la méta-analyse. Seuls les résultats relatifs aux critères principaux d'efficacité et de tolérance ainsi que la mortalité toutes causes pour les patients présentant un score CHADS₂ ≥ 2 ont été présentés par le laboratoire.

Les comparaisons mixtes de traitement ont été effectuées à l'aide d'une méthode fréquentiste (modèle de Lumley). Des modèles mixtes de régression de Poisson ont été utilisés pour analyser le taux annualisé d'événements pour les critères pré-spécifiés. Le taux d'événements annualisé a été utilisé afin de s'affranchir des différences dans les durées de suivi des études.

Les critères d'efficacité et de tolérance ont été évalués en observant les risques relatifs (RR).

Aucun test hiérarchique n'a été réalisé pour cette méta-analyse.

D'autres méthodologies ont été appliquées en analyse de sensibilité:

- Des modèles mixtes de régression log-binomiale ont été utilisés pour analyser les taux d'incidence des événements,
- Une méta-analyse bayésienne en réseau avec une vraisemblance de Poisson et un lien log.

Résultats sur les critères principaux (patients avec un score CHADS₂ ≥ 2)

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre l'edoxaban et les autres AOD sur le critère « survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique ».

Concernant les hémorragies majeures, les résultats suggèrent un risque plus faible avec l'edoxaban par rapport au rivaroxaban (RR=0,76 ; IC 95%[0,66-0,89]), au dabigatran 150 mg (RR=0,72 ; IC 95%[0,61-0,84]), et au dabigatran 110 mg (RR=0,83 ; IC 95%[0,71-0,98]). Sur ce critère, il n'a pas été mis en évidence de différence entre l'edoxaban et l'apixaban (RR=1,08; IC 95% = [0,91-1,28]).

08.4 Résumé & discussion

Etude versus warfarine : ENGAGE AF-TIMI

Dans la fibrillation atriale non valvulaire avec au moins un facteur de risque, l'edoxaban a été évalué au cours d'une étude clinique de phase III randomisée en double-aveugle versus warfarine.

Au total 14 000 patients ont été traités soit par warfarine, soit par edoxaban 60 mg en une prise par jour. Dans le groupe edoxaban 60 mg, la dose pouvait être réduite à 30 mg dès la randomisation pour les patients présentant certains facteurs de risque de surexposition à l'edoxaban, à savoir une ClCr entre 30 et 50 mL/min, un poids ≤ 60 kg et/ou un traitement concomitant par certains inhibiteurs de la P-gp. Cette réduction de dose a concerné près de 25% des patients.

Les patients ont été exposés au traitement pendant une durée médiane de 2,5 ans. Ils étaient âgés en moyenne de 70 ans et 17% avaient 80 ans ou plus. Moins de 10% avaient un poids ≤ 60 kg et environ 19% une insuffisance rénale modérée.

Le score CHADS₂ était en moyenne de 2,8 avec un score ≥ 4 pour environ 23% des patients. Près de 40% des patients inclus étaient considérés comme naïfs de traitement AVK. Le pourcentage moyen de temps passé dans l'intervalle thérapeutique (INR 2,0-3,0) a été de 64,9%

L'edoxaban 60 mg (dose réduite à 30 mg) a été non-inférieur à la warfarine sur le critère de jugement principal (AVC hémorragique ou ischémique ou embolie systémique) : 1,18%/an dans le groupe edoxaban versus 1,50%/an dans le groupe warfarine, HR=0,79 ; IC97,5%[0,63-0,99] (population mITT). La supériorité de l'edoxaban n'a pas été démontrée sur ce critère.

Il n'a pas été démontré de réduction de la mortalité dans le groupe edoxaban par rapport au groupe warfarine.

Les résultats des analyses en sous-groupes sur le critère principal d'efficacité, réalisées à titre exploratoire, ont été homogènes avec ceux de la population globale dans la majorité des sous-groupes, en particulier selon la dose d'edoxaban (60 mg ou réduite à 30 mg), le score CHADS₂, le poids, l'âge, le sexe ou les antécédents d'AVC/AIT.

Une interaction qualitative ($p < 0,05$) a néanmoins été mise en évidence entre l'efficacité du traitement et la fonction rénale (cf. figure 1). En effet les résultats sont en faveur de la warfarine chez les patients avec une ClCr ≥ 80 mL/min (1,06%/an versus 0,76%/an, HR=1,41; IC_{95%}[0,97-2,06]), contrairement à ce qui a été observé dans les sous-groupes de patients avec une ClCr inférieure. Ces résultats ainsi que d'autres analyses complémentaires post-hoc ont fait l'objet de discussions au niveau de l'EMA et de la FDA. En conclusion l'EMA a décidé de faire figurer une mise en garde au RCP de LIXIANA, indiquant qu'une « *tendance à une diminution de l'efficacité avec l'augmentation de la clairance de la créatinine a été observée avec l'edoxaban par rapport à un traitement par warfarine bien géré. Par conséquent, chez les patients présentant une FANV et ayant une clairance de la créatinine élevée, l'edoxaban ne doit être utilisé qu'après une évaluation attentive du risque thromboembolique et hémorragique individuel* ».

Le laboratoire s'est engagé, dans le cadre du PGR, à réaliser une étude ayant pour objectif d'évaluer l'exposition à l'edoxaban chez les patients ayant une clairance de la créatinine élevée.

A noter que la clairance rénale représente 50% de la clairance totale de l'edoxaban.

Concernant la tolérance, l'edoxaban n'a pas été associé à un risque augmenté d'hémorragies majeures par rapport à la warfarine dans cette étude, à l'exception des hémorragies gastro-intestinales (1,51%/an versus 1,23%/an). Dans la population globale, il a notamment été observé :

- moins d'hémorragies majeures sous edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) que sous warfarine (2,75%/an versus 3,43%/an ; HR=0,80 ; IC95%[0,71-0,91]) notamment intracrâniennes (0,39%/an versus 0,85%/an ; HR=0,47 ; IC95%[0,34-0,63]),
- moins d'hémorragies fatales sous edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) que sous warfarine (0,21%/an versus 0,38%/an ; HR=0,55 ; IC95%[0,36-0,84]). ;
- les hémorragies non majeures cliniquement pertinentes sont survenues également moins fréquemment sous edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) que sous warfarine (différence absolue de 1,48%/an).

Ces critères de tolérance hémorragique n'ayant pas été intégrés dans la procédure d'analyse séquentielle pré-établie, cette approche méthodologique ne permet pas de conclure de façon formelle à une supériorité de l'edoxaban en termes de diminution du risque hémorragique.

A noter qu'une interaction ($p=0,023$) a été mise en évidence entre hémorragies majeures et ajustement de dose.

L'edoxaban n'a pas été associé à un risque augmenté d'infarctus du myocarde par rapport à la warfarine. Sa tolérance hépatique a été similaire à celle de la warfarine.

Le bénéfice clinique net a été estimé à partir d'un critère combiné associant AVC, ES, saignement majeur et décès toutes causes (critère exploratoire). Les résultats ont été favorables à l'edoxaban 60 mg (dose réduite 30 mg) par rapport à la warfarine : 7,2%/an versus 8,11%/an ; HR=0,89 ; IC95%[0,83- 0,96] ; p=0,0024.

Remarques soulevées par l'étude ENGAGE AF-TIMI :

- Transposabilité : les patients inclus étaient plus jeunes, avaient un poids et une clairance de la créatinine plus élevés que ceux traités en pratique réelle. De plus cette étude a été réalisée versus warfarine qui n'est pas le comparateur le plus utilisé en France (où la fluindione est la plus fréquemment prescrite) ;
- Seuls les patients avec une clairance à la créatinine > 30 mL/min pouvaient être inclus dans l'étude. Le RCP recommande une dose de 30 mg d'edoxaban chez les patients avec une IR sévère (15-30 mL/min), non évalués dans cette étude.

Comparaisons indirectes

Le laboratoire a présenté différentes méta-analyses de comparaisons indirectes publiées, ainsi qu'une méta-analyse réalisée à son initiative, dont l'objectif était de comparer les différents AOD entre eux. Ces méta-analyses ont été réalisées sur la base des études pivots ayant évalué chacun des AOD dans l'indication fibrillation atriale, soit l'étude ARISTOTLE pour l'apixaban, RELY pour le dabigatran, ROCKET-AF pour le rivaroxaban et ENGAGE AF-TIMI pour l'edoxaban. Concernant la comparaison de l'edoxaban aux autres AOD, les conclusions de ces différentes méta-analyses sont globalement concordantes :

- elles n'ont pas mis en évidence de différence entre l'edoxaban et les autres AOD en termes de survenue d'AVC ou d'ES, ni en termes de mortalité toutes causes ;
- elles suggèrent un risque d'hémorragies majeures plus faible sous edoxaban 60 mg que sous rivaroxaban.

Ces résultats sont à interpréter avec une grande prudence. L'interprétation statistique correcte d'une différence non significative en termes d'efficacité est l'impossibilité de conclure, ce qui ne permet donc pas de conclure à l'absence de différence entre les différents AOD (la puissance de ces méta-analyses peut être insuffisante). Pour ce qui concerne les hémorragies majeures, même s'il a été discuté le rôle potentiel de certains facteurs d'interaction comme le TTR et le score CHADS₂, tous n'ont pas été étudiés comme le score de risque hémorragique HAS-BLED, qui n'était pas connu dans ces études. Par conséquent on ne peut garantir que l'hypothèse d'interchangeabilité, fondamentale dans toute méta-analyse en réseau, soit totalement vérifiée dans ces travaux (i.e. homogénéité/interchangeabilité des populations des essais par rapport aux variables d'interaction), et ce compte tenu notamment de la disparité des caractéristiques inter-essais, certaines d'entre-elles pouvant éventuellement interagir avec l'effet des traitements.

En conclusion, ces comparaisons indirectes ne permettent pas de tirer de conclusion solide de la comparaison entre l'edoxaban et les autres anticoagulants oraux directs disponibles.

08.5 Programme d'études

Le laboratoire s'est engagé auprès de l'EMA à mettre en place les études cliniques suivantes :

- **Etude chez les patients traités pour une FANV ayant une clairance à la créatinine élevée** (DU176b-C-E314) ;
- **Etude d'utilisation pour le suivi des prescriptions dans le champ de l'AMM ou hors AMM** (DSE-EDO-01-14-EU) ;
- **Etude observationnelle en conditions réelles d'utilisation chez les patients atteints de FANV traités par LIXIANA** (ETNA-AF-Europe). Cette étude prévoit le recrutement de plus de 13 000 patients dans 12 pays européens, dont 2 500 patients en France dans 315 centres participants, avec une période de suivi de 4 ans. Elle aura pour objectif principal de collecter des données de tolérance, en particulier les événements hémorragiques, et pour objectifs secondaires de recueillir des données documentant notamment l'impact de LIXIANA sur la

survenue d'AVC, d'embolies systémiques et d'événements cardiovasculaires. Les variables qui seront recueillies sont les caractéristiques des patients (démographiques, facteurs de risque, traitements concomitants, prise en charge antérieure,...), les événements liés à la tolérance, les événements liés à l'efficacité, la mortalité et le parcours de soin des patients. Une analyse de tolérance sera effectuée après 18 mois et le rapport final est prévu pour le 3^{ème} trimestre 2022.

A noter que le laboratoire conduit actuellement des études pour le développement d'un test quantitatif étalonné de la mesure du degré d'anticoagulation induit par edoxaban et de différentes stratégies de neutralisation.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique se fonde sur les données disponibles à ce jour, et sur les rapports de :

- l'ANSM²⁷ sur les anticoagulants disponibles en France, actualisé en avril 2014.
- l'Académie Nationale de Médecine^{28,29}.

Les anticoagulants oraux antivitamine K (AVK) sont indiqués dans la prévention des accidents thrombo-emboliques, notamment en cas de fibrillation atriale (y compris non valvulaire). Leur utilisation nécessite une surveillance régulière de leur effet anticoagulant par la mesure de l'INR (International Normalized Ratio).

Trois anticoagulants oraux non antivitamine K (AOD) sont actuellement disponibles : l'apixaban (ELIQUIS), le rivaroxaban (XARELTO) et le dabigatran (PRADAXA). Les deux premiers sont des inhibiteurs directs du facteur Xa et le troisième est un inhibiteur direct de la thrombine. Tous trois ont été comparés à la warfarine. Ils ont l'AMM en cas de fibrillation atriale non valvulaire lorsque celle-ci est associée à au moins un des facteurs de risque suivants (soit un score CHA₂DS₂-VASc ≥ 1) :

- antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT),
- âge ≥ 75 ans,
- insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ II),
- diabète,
- hypertension.

Ces trois médicaments ont en commun l'absence de surveillance de l'anticoagulation en routine. Ils ne nécessitent pas de contrôle biologique. La dose à administrer est fixe.

On ne dispose pour l'instant d'aucun moyen de mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation qu'ils induisent. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation. Du fait de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, leur action est très sensible à l'oubli d'une prise.

Pour la classe des inhibiteurs directs réversibles du facteur Xa, il n'existe pour l'instant pas d'antidote en cas de surdosage, le risque de saignement n'étant compensé que par la brève demi-vie du médicament.

Les AVK sont les anticoagulants oraux de référence. Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument pour remplacer un traitement par antivitamine K efficace avec un INR bien équilibré, et bien toléré par un autre anticoagulant oral.

²⁷ Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. ANSM, rapport, avril 2014.

²⁸ Bouvenot G, Bounhoure JP, Montastruc JL, Vacheron A. Les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés « nouveaux anticoagulants oraux » ou NACO). Rapport du 10 juin 2014 pour l'Académie nationale de médecine.

²⁹ Ce rapport se fonde sur des données cliniques d'efficacité et de tolérance, de pharmacovigilance. Il rappelle également les paramètres pharmacocinétiques (voies d'élimination...) et pharmacodynamiques (effet dose-réponse, délai d'action, antagonisation des effets anticoagulants, interactions médicamenteuses) des anticoagulants d'action directe (AOD).

Les anticoagulants oraux non AVK sont une alternative. Ils sont, eux aussi, susceptibles d'induire des hémorragies graves. Le choix sera fait au cas par cas en tenant compte notamment de l'âge, du poids, de l'état de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance et du souhait du patient après information adaptée.

Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription des anticoagulants oraux non AVK est préconisée en deuxième intention, à savoir chez :

- les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
- les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Lorsqu'un de ces trois médicaments est prescrit et lorsque le choix entre ces trois médicaments est possible (absence de contre-indications comme une insuffisance rénale par exemple), c'est l'apixaban (ELIQUIS) qui a le mieux démontré, en termes de niveau de preuve, son intérêt en comparaison à la warfarine (ce que suggèrent les recommandations nord-américaines (USA) récemment actualisées³⁰).

Place de l'edoxaban dans la stratégie thérapeutique

L'edoxaban, comme le rivaroxaban, le dabigatran, et l'apixaban, est une nouvelle alternative à la prescription des AVK.

LIXIANA est indiqué en une seule prise par jour et peut être pris au cours ou en dehors des repas. La clairance rénale représente 50 % de la clairance totale de l'edoxaban. Comme pour les autres AOD, du fait de sa brève demi-vie, plus courte que celle des AVK, son action est très sensible à l'oubli d'une prise.

Les données cliniques de l'edoxaban chez les patients âgés (notamment > 80 ans), ayant une insuffisance rénale modérée à sévère ou de faible poids corporel, qui sont à risque de saignements, sont actuellement limitées. Une dose réduite de 30 mg d'edoxaban est recommandée en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère ainsi que chez les patients dont le poids est ≤ 60 kg. A noter que l'edoxaban a été très peu évalué chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 15 et 30 mL/min, non inclus dans l'étude pivot ENGAGE AF-TIMI.

Pour les patients avec une clairance de la créatinine normale, qui devraient néanmoins représenter une minorité des patients traités en pratique courante, il existe des incertitudes sur le maintien de l'efficacité de l'edoxaban par rapport à un traitement par warfarine bien géré. Par conséquent, une mise en garde dans le RCP préconise que l'edoxaban ne doit être utilisé qu'après une évaluation attentive du risque thromboembolique et hémorragique individuel chez les patients présentant une FANV et ayant une clairance de la créatinine élevée.

L'edoxaban n'a pas été évalué chez les patients porteurs de valves cardiaques mécaniques, chez les patients pendant les trois premiers mois suivant l'implantation d'une valve cardiaque biologique ni chez les patients présentant une sténose mitrale modérée à sévère. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

Les patients qui seraient les plus susceptibles de bénéficier de l'edoxaban, comme du rivaroxaban, du dabigatran, et de l'apixaban, sont ceux chez lesquels le contrôle de l'INR n'est pas obtenu sous AVK. Comme avec le rivaroxaban et l'apixaban, on ne dispose pas d'antidote à l'edoxaban et la surveillance du degré d'anticoagulation n'est pas mesurable en pratique courante. L'absence de

³⁰ AHA/ASA Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. May 2014.

nécessité de mesurer le degré d'anticoagulation ne doit pas entraîner un suivi clinique moindre de ces patients.

Ainsi, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de l'edoxaban comme celle des autres anticoagulants oraux non AVK est préconisée en deuxième intention, à savoir chez :

- les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
- les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Parmi les quatre AOD, c'est l'apixaban (ELIQUIS) qui a le mieux démontré en termes de niveau de preuve son intérêt versus warfarine (étude en double-aveugle, supériorité établie notamment sur le critère principal d'efficacité et de tolérance).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► La fibrillation atriale (FA) est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque. Elle augmente avec l'âge. Première cause d'embolie cérébrale d'origine cardiaque, elle est responsable d'environ 50 % des AVC ischémiques. La FA non valvulaire (FANV) engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications, l'AVC qui complique la FANV se caractérise par sa sévérité et altère le plus la qualité de vie.

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive.

► Il existe des alternatives médicamenteuses, dont les AVK et trois anticoagulants non antivitamine K, l'apixaban (ELIQUIS), le rivaroxaban (XARELTO) et le dabigatran (PRADAXA).

► Dans cette indication LIXIANA est un médicament de 2^{ème} intention lorsque la prescription d'un anticoagulant est envisagée.

► Le rapport efficacité/effet indésirables de l'edoxaban en 2^{ème} intention est important.

► Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques est important du fait de leur fréquence et de leurs conséquences, souvent invalidantes, qu'ils entraînent. La FA est un facteur de risque d'AVC et d'ES dont la prévalence augmente avec le vieillissement de la population.

Pouvoir disposer d'un traitement préventif de ces événements, en particulier chez les sujets à risque, constitue un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le plan national AVC 2010-2014³¹.

Les données cliniques disponibles, issues notamment d'un essai comparatif en double aveugle montrant, versus warfarine, une non infériorité du schéma posologique LIXIANA 60 mg/dose réduite 30 mg, en termes d'efficacité. Pour des raisons méthodologiques (critères non inclus dans la procédure d'analyse séquentielle), la moindre survenue observée d'hémorragies majeures (y compris intracrâniennes) sous edoxaban ne peut être considérée comme une démonstration de supériorité. Il n'a par ailleurs pas été démontré de réduction de la mortalité toutes causes sous edoxaban par rapport à la warfarine. Ainsi, au vu de ces données, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de la spécialité LIXIANA sur la morbi-

³¹ Repris dans les plans AVC régionaux 2012-2016 (ARS).

mortalité des patients traités par rapport à la warfarine. L'impact sur la qualité de vie n'est pas documenté. Un impact sur l'organisation des soins est attendu, du fait notamment de l'absence de nécessité de surveillance biologique spécifique, contrairement aux AVK, mais cet impact n'est pas documenté.

La transposabilité des données expérimentales de cette étude à la pratique courante n'est pas assurée, en particulier du fait des éléments suivants :

- du profil des patients traités en pratique réelle qui diffère de celui des patients inclus (âge inférieur, poids plus élevé et meilleure fonction rénale pour les patients inclus) ;
- la démonstration de l'efficacité reposant sur un essai contrôlé versus warfarine qui n'est pas le comparateur le plus utilisé en France (où la fluindione est la plus fréquemment prescrite),
- le faible effectif de patients français inclus dans cet essai,
- les incertitudes sur l'impact en morbi-mortalité à long terme, l'observance en l'absence de suivi biologique et les conséquences de l'absence d'antidote.

Ainsi, la spécialité LIXIANA ne devrait pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de LIXIANA sur la santé publique dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FA non valvulaire et ayant un ou plusieurs facteurs de risque.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LIXIANA est important dans l'indication « Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la non-infériorité et l'absence de supériorité de l'edoxaban par rapport à la warfarine en termes d'efficacité (prévention des AVC et des embolies systémiques) démontrées dans l'étude ENGAGE AF-TIMI,
- l'absence de démonstration robuste d'une supériorité par rapport à la warfarine sur le risque hémorragique,
- les comparaisons indirectes, faites à partir d'études dont la méthodologie et les populations incluses diffèrent, qui ne permettent pas de tirer de conclusion solide des comparaisons entre l'edoxaban et les autres anticoagulants oraux directs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban),

la Commission considère que LIXIANA n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque qui comprend les AVK et les anticoagulants non-AVK.

010.3 Population cible

La population cible de LIXIANA est définie par les patients adultes ayant une fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

Estimation

Une étude observationnelle (non publiée) réalisée à partir d'une base de données permanente alimentée par des médecins généralistes (Longitudinal Patient Data) a été conduite par Cegedim sur une période de 12 mois jusqu'à mai 2014. Parmi les 19 772 patients de la base avec une FA, 86% d'entre eux avaient un score CHADS₂ \geq 1. Après extrapolation à la population française, le nombre de patients avec une FA et un score CHADS₂ \geq 1 en France est estimé selon cette étude à 803 243.

Conclusion : sur la base de ces données, la population cible de LIXIANA peut être estimée à environ 800 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes de données

Eu égard aux résultats de l'étude ENGAGE AF-TIMI et des questions qu'elle pose, la commission de la Transparence souhaite disposer de données complémentaires documentant l'intérêt thérapeutique de l'edoxaban (LIXIANA) en conditions réelles d'utilisation. Elle souhaite être destinataire des résultats des études que le laboratoire s'est engagé à mettre en place auprès de l'EMA :

- Etude observationnelle en conditions réelles d'utilisation chez les patients atteints de FANV traités par LIXIANA (ETNA-AF-Europe) ;
- Etude chez les patients traités pour une FANV ayant une clairance à la créatinine élevée (DU176b-C-E314) ;
- Etude d'utilisation pour le suivi des prescriptions dans le champ de l'AMM ou hors AMM (DSE-EDO-01-14-EU).