

Données postmarketing collectées dans la vie réelle

Pradaxa®: solides données de 134 000 patients avec fibrillation auriculaire non valvulaire

L'anticoagulant dabigatran (Pradaxa®) a un rapport bénéfice-risque positif. C'est ce qui ressort d'une nouvelle étude de la FDA (autorité américaine de la santé) qui rassemble de solides données tirées de la vie réelle¹. L'enquête confirme l'étude d'homologation sur le plan de la sécurité et de l'efficacité de Pradaxa®².

Les données de vie réelle sont collectées en dehors des études cliniques. L'évaluation inclut également les patients à mauvaise observance thérapeutique, les erreurs de diagnostic, les comorbidités non contrôlées et non saisies, les comédications, les visites médicales irrégulières, les prises incorrectes (trop / trop peu), les fonctions rénales altérées ou non contrôlées. Les données saisies sont celles de patients de la vie réelle (real-life).

Dans le cadre du contrôle sur l'anticoagulant Pradaxa® (dabigatran) effectué actuellement par l'US Food and Drug Administration (FDA), une nouvelle étude avec des données d'une assurance maladie (Medicare) a été récemment communiquée; elle avait pour objet la comparaison de Pradaxa® et de la warfarine relativement à la diminution du risque d'AVC ischémique ou d'AVC dû à un caillot sanguin, d'hémorragies cérébrales, d'hémorragies gastro-intestinales, d'infarctus du myocarde (IM) et de mortalité.

L'étude de la FDA est une analyse prospective de 134 000 patients Medicare âgés de plus de 65 ans et atteints de fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire récemment diagnostiquée. Ces patients ont été anticoagulés au Pradaxa® ou à la warfarine et ont été observés pendant la période 2010-2012 (traitement de 37 500 années-patients). Le traitement par Pradaxa® a été accompagné d'un risque significativement

plus faible d'AVC ischémique, d'hémorragies intracrâniennes et de mortalité (tabl. 1).

Ce qui est important est que la nouvelle étude a été réalisée sur une population de patients beaucoup plus nombreuse et plus âgée que cela a été le cas pour le contrôle antérieur des données de postmarketing effectué par la FDA³ et que des procédés plus exigeants ont été mis en œuvre pour la saisie et l'analyse des événements pertinents. Les résultats de cette étude real-life sont cohérents avec les résultats de l'étude clinique RE-LY qui a constitué, en son temps, la base de l'homologation de Pradaxa®; dans l'étude real-life on a même constaté un risque de mortalité plus faible et pas de risque plus élevé d'infarctus du myocarde (tabl. 2).

Suite à ces nouveaux acquis, la FDA attribue à Pradaxa® un profil bénéfice/risque favorable et considère toute modification de l'étiquetage actuel ou des recommandations pour l'utilisation dans le cadre de la prévention de l'accident vasculaire cérébral en cas de FA non valvulaire comme non indiquée.

Professeur Walter F. Riesen

Références:

1. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm> / published online 13.05.2014
2. Connolly SJ et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation NEJM 2009;361:1139-1151 und Connolly SJ Newly Identified events in the RE-LY Trial NEJM 2010;363:1875-1876
3. Southworth MR et al. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding NEJM 2013;368:1272-1274



Entretien avec le cardiologue

Professeur David Conen, Bâle

Professeur Conen, que pensez-vous des nouveaux résultats de l'étude de la FDA sur Pradaxa®?

Si on la résume, la grande étude d'observation actuelle montre une très bonne concordance avec les résultats de la grande étude d'autorisation RE-LY, en ce qui concerne tant les risques relatifs que les risques absolus. Avant de pouvoir porter un jugement définitif sur ces données intéressantes, nous avons encore besoin de davantage d'informations sur l'étude actuelle; nous n'avons, notamment, encore aucune information sur les comorbidités des patients, la comédication (en particulier l'inhibition de l'agrégation), la durée effective de l'étude et la qualité du traitement par la warfarine (durée dans la marge thérapeutique, TTR). Nous ne savons pas encore jusqu'à quel point les deux groupes de traitement étaient comparables. Il faut ajouter que les résultats actuels ne se rapportent qu'à la posologie élevée, puisque la posologie 2 x 110 mg n'est pas autorisée aux Etats-Unis.

Quelle est l'importance de ces résultats pour votre pratique quotidienne?

Les données actuelles confirment ce que je pense: Pradaxa® en tant que nouvel anticoagulant constitue une véritable alternative aux antagonistes traditionnels de la vitamine K. Ces données ne semblent pas comporter de surprise négative relative à l'innocuité et à l'efficacité de Pradaxa, bien qu'un jugement définitif ne soit pas encore possible.

Conflit d'intérêts: honoraires de rapport: Boehringer-Ingelheim, Pfizer/Bristol-Myers Squibb; advisory board: Bayer, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo; research grants: Bayer, Daiichi-Sankyo, Pfizer/Bristol-Myers Squibb/Daiichi-Sankyo, Pfizer/Bristol-Myers Squibb

TAB. 1 Comparaison de Pradaxa® (dabigatran) et de la warfarine chez 134 000 patients avec FA non valvulaire ¹			
	Incidence pour 1000 années-patients		
	Dabigatran	Warfarine	RR ajusté (95% d'IC)
AVC ischémique	11.3	13.9	0.80 (0.67-0.96)
Hémorragie intracrânienne	3.3	9.6	0.34 (0.26-0.46)
Hémorragie GI sévère	34.2	26.5	1.28 (1.14-1.44)
Infarctus aigu du myocarde	15.7	16.9	0.92 (0.78-1.08)
Mortalité	32.6	37.8	0.86 (0.77-0.96)

TAB. 2 Pradaxa®: nouvelles données real-life comparées avec les données de l'étude d'homologation de Pradaxa® (RE-LY)		
Pradaxa versus AVK	Données real-life ¹	Etude RE-LY ²
Nombre de patients	> 134'000	> 18'000
AVC ischémique #	réduction significative	
Hémorragie intracrânienne	réduction significative	
Hémorragie GI sévère	augmentation significative	
Infarctus aigu du myocarde	comparable à l'AVK	
Mortalité	réduction significative	identique
# 150 mg 2 x tgl.		

Echange d'idées interdisciplinaire

Into the Heart of Stroke

L'AVC est une affection multifactorielle qui exige un traitement et une prévention interdisciplinaires. Le cerveau doit être protégé le mieux possible. Pour répondre à cet objectif, des cardiologues, des internistes, des urgentistes/intensivistes et des neurologues ont échangé sur la meilleure forme de traitement possible pour les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) et souffrant de comorbidités.

L'AVC est la deuxième cause de mortalité dans le monde; il est responsable de 11% de tous les décès (1). Un AVC a lieu toutes les 2 secondes dans le monde, et entraîne la mort toutes les 6 secondes. En Suisse, 44 AVC ont lieu chaque jour, dont 11 par suite d'une FA (2,3). Souvent, les patients ayant subi un AVC doivent vivre avec de sévères restrictions.

Facteurs de risque

Parmi les facteurs de risque, on distingue ceux qui sont modifiables, comme la FA, l'hypertension artérielle, le diabète, la sténose de la carotide, l'hyperlipidémie et le tabagisme, et ceux qui ne sont pas modifiables, comme l'âge, le sexe, l'AVC primaire (4). L'hypertension artérielle est le facteur de risque le plus fréquent pour toutes les tranches d'âge (5). Le Pr Thomas C. Wascher, de Vienne, a attiré l'attention sur le fait que le diabète est un facteur de risque de FA et accroît le risque d'AVC (5). Env. 90% de tous les AVC faisant suite à une FA sont de la nature ischémique (6). Selon le Pr Kennedy R. Lees, de Glasgow, un AVC sur quatre répète un événement antérieur (1). Sans prévention, jusqu'à 7% de l'ensemble de la population subit aujourd'hui, chaque année, une ischémie cérébrale (AVC, attaque ischémique transitoire (AIT) et AVC cliniquement silencieux) (7). Etant donné qu'il est fréquent que les AIT ne soient pas perçus et/ou pas signalés comme tels au médecin par les patients, le chiffre réel est probablement très élevé. Le plus souvent, les mesures préventives de l'AIT ou de l'AVC ischémique sont les mêmes. L'étude PROfESS a montré que l'AVC est le principal facteur de risque d'AVC consécutif et double presque le risque (8). Le Dr Riccardo Cappato, de Milan, a présenté un autre facteur de risque important: la FA. La FA est une affection fréquente; sa prévalence est de 2% dans l'ensemble de la population et de 25% chez les plus de 40 ans (9). Au cours des 20 dernières années, les hospitalisations dues à la FA ont augmenté de 60%. La FA est responsable de près d'un tiers de tous les AVC et accroît le risque d'AVC du quintuple (10). Le score CHA₂DS₂-VASc est probablement le prédicteur le plus précis et aide à évaluer le risque d'AVC des patients atteints de FA non valvulaire.

Traitement anti-thrombotique

Le Pr Hans-Christoph Diener, d'Essen, a parlé, sous forme d'introduction au sujet, du traitement des patients atteints de FA. De nombreux patients ne bénéficient d'aucune prophylaxie efficace en raison de l'effet limité des anti-thrombotiques traditionnels. L'ASA n'offre qu'une protection insuffisante (11). Les AVK (antagonistes de la vitamine K) n'ont qu'une fenêtre thérapeutique étroite, ils exigent le monitoring et une titration de dose. De plus, les AVK interagissent avec les aliments et d'autres médicaments et augmentent, par rapport au placebo ou à l'ASA, le risque d'hémorragie (hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes (HIC)). Plus de 30% de l'ensemble des hospitalisations doivent être attribuées à des événements indésirables dus aux

AVK (dont 60% à des hémorragies) (12). L'ASA augmente le risque d'HIC de 40%, la warfarine de près de 100% (13). La nouvelle génération des anticoagulants oraux (NACO) est potentiellement en mesure d'optimiser la prévention de l'AVC. Les études cliniques ont pu montrer que le dabigatran est le seul NACO qui, comparé avec la warfarine, abaisse le risque d'AVC ischémique en plus de celui d'un AVC hémorragique et d'une HIC (14,15). D'autres études consécutives et une observation d'application danoise n'ont pas pu prouver d'augmentation du taux d'infarctus du myocarde statistiquement démontrable suite à un traitement au dabigatran. Au total, avec un traitement au dabigatran, le nombre d'AVC, d'embolies systémiques, d'infarctus du myocarde, de cas d'angine instable, de morts cardiaques, d'arrêts cardiaques, de pontages coronariens, d'interventions coronaires percutanées et d'hémorragies sévères a été moindre qu'avec la warfarine (16).

Efficacité et sécurité en cas de FA

L'étude RE-LY a contrôlé l'efficacité (critère d'évaluation primaire: AVC ou embolie systémique) et la sécurité (critère d'évaluation primaire: hémorragies sévères) du dabigatran par rapport à la warfarine.

Efficacité: par rapport à la warfarine, le dabigatran (110 mg BID*) a réduit le risque relatif d'AVC ou d'embolie systémique de 10% et le dabigatran (150 mg BID), de près de 35%. [dabigatran (110 mg BID) 1,54 (RR 0,90 (95% d'IC: 0,74-1,10; p<0,001)), dabigatran (150 mg BID) 1,11 (RR 0,65 (95% d'IC: 0,52-0,81; p<0,001)), warfarine 1,71].

Sécurité: par rapport à la warfarine, le dabigatran (110 mg BID) a réduit le risque relatif d'hémorragie sévère de 70% et le dabigatran (150 mg BID) de 59%.

[dabigatran (110 mg BID) 0,23 (RR 0,30 (95% d'IC: 0,19-0,45; p<0,001)), dabigatran (150 mg BID) 0,32 (RR 0,41 (95% d'IC: 0,28-0,60; p<0,001)), warfarine 0,76].

Le dabigatran est le seul NACO qui, par rapport à la warfarine, a réduit le risque d'AVC ischémique, en plus de la diminution du risque d'AVC hémorragique et d'HIC (14).

(*BID = administration deux fois par jour)

Protection durable et valeurs empiriques

«real-world»

Les arguments qui convainquent le médecin de changer de médicament sont la protection à long terme, qui a été confirmée, pour le dabigatran, par l'étude RELY-ABLE pendant plus de 6 ans (17), et les valeurs empiriques démontrées du «real-world». Celles-ci sont également données par l'analyse FDA Mini-Sentinel, le rapport de l'EMA et le registre danois (18) pour le dabigatran.

En ce qui concerne le risque d'hémorragie (19), l'étude RE-LY n'a montré aucune différence significative entre la warfarine et le dabigatran. Si une opération doit avoir lieu 24 h après l'arrêt du traitement anticoagulant, le risque d'hémorragie est significativement plus faible pour les patients pré-

traités au dabigatran que pour les patients pré-traités à la warfarine. L'observance thérapeutique, avec le traitement au dabigatran, a été de 88% ; pour le métoprolol, elle a été de 63-65%, et pour la metformine, de seulement 55%. Avec 52%, c'est pour les glipizides que l'observance thérapeutique des patients a été la plus basse (20). Certes, l'administration plus simple et plus agréable d'une dose quotidienne unique (OD) plaide en faveur d'un régime once-daily; cependant, différentes études sur ce sujet ont montré que l'oubli de la dose quotidienne unique a des conséquences plus graves que l'oubli de l'une de deux doses quotidiennes (21). En outre, il a pu être montré que l'administration BID de dabigatran assure des concentrations de plasma plus constantes que l'administration OD (22).

Bibliographie:

1. Feigin V et al, Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of disease study 2010. *Lancet* 2014;383:245-255
2. nohl F, der neurologische notfall. *ArsMedici* 2011: 381-383
3. Hannon n et al, stroke associated with atrial fibrillation – incidence and early outcomes in the north. dublin population stroke study. *Cerebrovasc dis* 2010;29:43-9
4. Goldstein et al, primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 2001;103:163
5. James pA et al, 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth Joint national Committee (JnC 8). *JAMA* 2014;311:507-20
6. Andersen KK et al, Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *stroke* 2009;40(6):2068-72
7. Carlson M. *Medscape Cardiol* 2004;8; available at <http://www.medscape.org/viewarticle/487849>
8. toni d et al, types of stroke recurrence in patients with ischemic stroke: A substudy from the process trial. *Int J stroke* 2013 oct 22. doi: 10.1111/ij.12150. [Epub ahead of print]
9. Camm AJ et al, 2012 focused update of the eSC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *eur Heart J* 2012;33(21):2719-47
10. savelieve l et al, stroke in atrial fibrillation: update on pathophysiology, new antithrombotic therapies, and evolution of procedures and devices. *Ann Med* 2007;39:371-91
11. Lip GY, the role of aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation. *nat rev Cardiol* 2011;8:602-6
12. Budnitz ds et al, emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *neJM* 2011;365:2002-12
13. Heart rG et al. Avoiding Central nervous system Bleeding during Antithrombotic therapy: recent data... *stroke* 2005;36:1588-93
14. Connolly sJ et al, dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *n engl J Med* 2009;361:1139-51
15. Connolly sJ et al, newly identified events in the re-LY trial. *n engl J Med* 2010;363:1875-6
16. Hohnloser sH, oldgren J, Yang s, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the re-LY (randomized evaluation of Long-term Anticoagulation therapy) trial. *Circulation* 2012;125:669-76
17. Connolly s et al, the Long-term Multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with Atrial Fibrillation (reLY-ABLE) study. *Circulation* 2013;128:237-43
18. Larsen tB et al, efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2264-73
19. Healey Js et al, periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the randomized evaluation of Long-term Anticoagulation therapy (re-LY) randomized trial. *Circulation* 2012;126:343-8
20. schulman s et al, Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J thromb Haemost* 2013;11:1295-9
21. Comté L, Vrijens B, tousset e, Gérard p, Urquhart J. estimation of the comparative therapeutic superiority of Qd and Bid dosing regimens, based on integrated analysis of dosing history data and pharmacokinetics. *J pharmacokinet pharmacodyn* 2007;34:549-58
22. Clemens A, Haertter s, Friedman J, et al. twice daily dosing of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: a pharmacokinetic justification. *Curr Med res opin* 2012;28:195-201

Entretien avec le Dr Patrick Goldstein, médecin intensiviste et anesthésiste à Lille, en France, et le Pr G.-Andrei Dan, cardiologue et interniste à Bucarest, en Roumanie

Fibrillation auriculaire et AVC ischémique

? L'AVC ischémique est l'AVC le plus fréquent avec fibrillation auriculaire. L'empêcher est un objectif thérapeutique important. Comment Pradaxa® se distingue-t-il, sur ce plan, d'autres NACO ou AVK?



Dr. P. Goldstein

Dr Goldstein: Il faut d'abord distinguer les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) des antagonistes de la vitamine K (AVK). Le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban font partie des NACO. Ces médicaments sont plus sûrs que les produits

AVK et représentent ainsi de nouvelles classes thérapeutiques intéressantes. Chacun de ces médicaments a une indication différente. De plus, il faut faire la distinction entre la prévention d'une thrombose/embolie et la prévention d'une maladie cérébro-vasculaire pendant une fibrillation auriculaire (FA). Si l'on prend en considération les NACO et la prévention d'un événement ischémique chez les patients souffrant de FA, Pradaxa® s'est révélé plus efficace que d'autres médicaments, un risque d'hémorragie demeurant cependant (1). On pourrait considérer ce médicament comme étant adapté à une administration en tant qu'agent thérapeutique de première ligne pour la prévention des événements ischémiques cérébro-vasculaires chez les patients atteints de FA.



Pr G.-A. Dan

Pr Dan: Jusqu'à ce jour, le dabigatran est le seul NACO qui, d'une façon statistiquement significative, se soit montré supérieur à la warfarine relativement à la réduction du taux des AVC ischémiques (1,2). Il faut aussi mentionner que

l'apixaban s'est montré également supérieur relativement au critère d'évaluation combiné (AVC ischémique et embolie systémique) (1). Le rivaroxaban ne s'est pas révélé inférieur à la warfarine (9). En revanche, le dabigatran 150 mg a été le seul NACO à montrer une efficacité nettement supérieure à celle de la warfarine en ce qui concerne la diminution du taux

d'AVC ischémiques, la plus grave complication de FA (1,2).

? Il n'y a que pour Pradaxa® qu'il existe des données de sécurité à long terme correspondant à une durée de 6 ans et des données «real-life». Ces données «real-life» constituent des arguments solides pour l'utilisation de Pradaxa® (3). Quelle est l'importance de ces données pour vous, en tant que médecin?

Dr Goldstein: Elles sont absolument essentielles et dépassent les considérations relatives à Pradaxa®. Ces données devraient être la règle. En effet, d'une part, nous avons de nombreuses études cliniques et, d'autre part, nous disposons des conditions pratiques véritables, qui se reflètent dans les registres. Aujourd'hui, nous possédons un registre sur Pradaxa®, des données à long terme et, de plus, de données real-life. Ce n'est pas encore le cas pour les autres anticoagulants oraux. Il faut établir une liaison avec les études cliniques. Les investigateurs qui effectuent les études cliniques sélectionnent les participants à l'étude, et il y a deux raisons à cela. Des patients sont exclus, d'une part, volontairement en raison de la conception de l'étude, et d'autre part parce qu'ils représentent éventuellement un risque trop élevé. Les études cliniques ne reflètent pas la vraie vie. Les raisons qui incitent un médecin à utiliser un médicament ou à ne pas l'utiliser sont les données des études cliniques. Ces données doivent être confirmées par les registres, et ce, notamment en ce qui concerne l'innocuité du nouveau médicament. Tel est précisément le cas pour Pradaxa®.

Pr Dan: Les médecins sont conservateurs par nature et méfiants à l'égard des nouveaux principes actifs, puisqu'ils ont constamment le risque éventuel à l'esprit. En plus des résultats des études cliniques et des connaissances théoriques sur le médicament respectif, ce sont particulièrement les données à long terme et les expériences pratiques sur une longue période qui rendent les médecins confiants vis-à-vis des nouveaux traitements.

? Pour quels patients atteints de FA recommandez-vous l'utilisation de Pradaxa®?

Dr Goldstein: J'envoie les patients atteints de FA chez le cardiologue et celui-ci décide du traitement. Dès que le moindre risque existe pour le patient, il est procédé résolument selon le score CHA2DS2. Si une valeur > 0 est constatée, ou en cas de diabète, d'événements auriculaires antérieurs ou d'hypertension artérielle (lors d'un traitement initial, bien entendu), un traitement anticoagulant commence. Tous ces patients sont des patients à haut risque et ils doivent être traités.

Pr Dan: Le dabigatran est parfaitement indiqué pour les patients dont la FA vient d'être diagnostiquée et/ou qui n'ont pas subi récemment un prétraitement par anticoagulants oraux. Un autre groupe de patients est constitué par ceux qui ont été prétraités à l'anti-vitamine K (warfarine), mais sont seulement mal stabilisés. Enfin, les patients traités avec des AVK et bien stabilisés sont également de bons candidats pour le dabigatran. La raison en est l'efficacité supérieure et l'innocuité du dabigatran par rapport à la warfarine.

La belle conclusion du Pr Dan résume en une phrase les avantages du dabigatran: **«Vous voyez, il est plus difficile de décider qui ne doit pas être traité avec le dabigatran que le contraire.»**

Bibliographie

1. Camm AJ et al, 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012;33(21):2719-47
2. Connolly SJ et al, Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51
3. Connolly S et al, The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. Circulation 2013;128:237-43

MENTIONS LÉGALES

Compte-rendu et entretien: Dr. Heidrun Ding

Rédaction: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Source: Boehringer Ingelheim Interdisciplinary Meeting «Into the Heart of Stroke», les 14 et 15.3.2014 (Prague, République tchèque)

Avec le soutien de Boehringer Ingelheim (Suisse) SA

© Aertzverlag **medinfo** AG, Erlenbach