

Tableau de synthèse des conclusions de Minerva concernant les études sur les nouveaux anticoagulants

Chirurgie orthopédique majeure programmée / Prévention TEV	
Rivaroxaban (Xarelto®)	<p>RECORD 3 2008 Cette étude montre la non infériorité d'un traitement anticoagulant oral, le rivaroxaban, versus énoxaparine en prévention des thromboembolies post prothèse totale de genou élective. Une supériorité du rivaroxaban vs énoxaparine est également avancée par les auteurs mais leur analyse en intention de traiter est particulière et ne concerne pas toute la population d'étude. Un bénéfice au niveau de la prévention des TVP symptomatiques reste à confirmer de manière plus solide.</p> <p>LOKE 2011 MA (court) rivaroxaban versus énoxaparine: <ul style="list-style-type: none"> • critère primaire (toute TVP, EP non fatale, décès de toute cause) : RR 0,56 ; IC à 95% de 0,43 à 0,73 ; p<0,0001 ; I² 54% • événements majeurs (thrombose veineuses symptomatiques, embolie pulmonaire, décès, hémorragie majeure) : pas de conclusion possible. • tendance à davantage d'hémorragies (majeures et cliniquement pertinentes) sous rivaroxaban : RR 1,26 ; IC à 95% de 0,94 à 1,69 ; I² 28%. </p> <p>NEUMANN 2012 (court) Cette méta-analyse confirme qu'une plus-value clinique nette du rivaroxaban et de l'apixaban versus HBPM en prévention des événements thromboemboliques en cas d'intervention orthopédique majeure (PTH et PTC) n'est pas franche en termes de survenue d'événements cliniques (thromboembolie et saignement) et que le risque de saignement est plus important avec des doses plus élevées de ces 2 anti facteur Xa.</p> <p>CAO 2010 (court) Cette méta-analyse, au vu de ses lacunes méthodologiques inacceptables, n'apporte pas de preuves complémentaires de l'intérêt du rivaroxaban. Les risques hémorragiques avec le rivaroxaban restent à mieux évaluer, en tenant également compte de l'absence d'antidote connu.</p>
Dabigatran (Pradaxa®)	<p>LOKE 2011 MA (court) Dabigatran vs énoxaparine 3 RCTs (2 PTC, 1 PTH) <ul style="list-style-type: none"> • pas significativement plus efficace : RR 1,12 ; IC à 95% de 0,97 à 1,29 ; p=0,12 ; I² 41% • risque similaire d'hémorragies : RR 1,10 ; IC à 95% de 0,90 à 1,35 ; I² 3%. </p>
Apixaban (Eliquis®)	<p>ADVANCE 3 LASSEN 2010 (court) Si l'apixaban se montre supérieur à l'énoxaparine sur une période de 32 jours, c'est sur un critère primaire incluant les TVP asymptomatiques. Pour le critère thromboembolie veineuse symptomatique et décès sur TE, la différence n'est pas statistiquement significative (p = 0,11). Pour le critère saignements majeurs et saignements non majeurs mais cliniquement pertinents, la différence n'est pas significative versus énoxaparine : RAR de - 0,2 (IC à 95% de - 1,4 à 1,0).</p> <p>NEUMANN 2012 (court) Cette méta-analyse confirme qu'une plus-value clinique nette du rivaroxaban et de l'apixaban versus HBPM en prévention des événements thromboemboliques en cas d'intervention orthopédique majeure (PTH et PTC) n'est pas franche en termes de survenue d'événements cliniques (thromboembolie et saignement) et que le risque de saignement est plus important avec des doses plus élevées de ces 2 anti facteur Xa.</p>
Patients avec pathologie médicale aiguë et mobilité réduite / Prévention TEV	
Rivaroxaban (Xarelto®)	<p>MAGELLAN COHEN 2013 Cette étude montre que chez des adultes > 40 ans immobilisés pour une pathologie médicale, un traitement par rivaroxaban durant 10 jours n'est pas inférieur à de l'énoxaparine mais provoque par contre davantage de saignements majeurs ou cliniquement pertinents. Le traitement de 25 jours supplémentaires avec du rivaroxaban étant comparé à un placebo après les 10 jours d'énoxaparine, aucune conclusion pratique n'est possible à ce terme.</p>

Traitement TVP et EP et prévention secondaire	
Rivaroxaban (Xarelto®)	<p>EINSTEIN 2010 Cette étude montre une non infériorité du rivaroxaban, nouvel anticoagulant oral, versus énoxaparine puis antivitamine K dans le traitement initial puis la prévention d'une thrombose veineuse profonde ; son intérêt dans la pratique (efficacité/sécurité globale/coût) n'est pas certain.</p>
	<p>EINSTEIN PE 2012 Cette étude montre la non infériorité au point de vue efficacité et sécurité d'un traitement par rivaroxaban (d'abord 2 x 15 mg/j durant 3 semaines puis 20 mg/j durant un total de 3, 6 ou 12 mois) versus énoxaparine puis antagoniste de la vitamine K chez des sujets présentant une embolie pulmonaire et en forte majorité hospitalisés et âgés de moins de 65 ans.</p>
Dabigatran (Pradaxa®)	<p>RE-COVER 2009 (court) Cette étude montre une non infériorité du dabigatran versus warfarine en prévention d'une récurrence de thromboembolie veineuse symptomatique, post traitement initial de 10 jours par héparine. Un avantage réel dans la pratique reste à montrer versus incertitudes de sécurité. Il n'y a pas de différence pour l'incidence d'hémorragie majeure : HR dabigatran versus warfarine de 0,82 (IC à 95% de 0,45 à 1,48). Aucune différence significative également pour les décès, les syndromes coronariens aigus, les tests hépatiques.</p>
	<p>RE-MEDY et RE-SONATE 2013 (court) Si la poursuite du dabigatran en prévention d'une récurrence de TEV post traitement anticoagulant recommandé est favorable versus placebo (au risque de davantage d'hémorragies), une non infériorité (en efficacité) versus warfarine reste à confirmer.</p>
Apixaban (Eliquis®)	<p>AMPLIFY-extent 2012 Cette RCT montre que, après la période conventionnelle d'anticoagulation de 6 à 12 mois suite à un événement thromboembolique, l'administration d'apixaban (2 x 2,5 ou 2 x 5 mg/j) prévient mieux les récurrences de thromboembolie veineuse qu'un placebo, dans une population dont environ 1/5ème était à risque accru de récurrence. Le risque hémorragique reste à préciser dans la pratique et versus anta-goniste de la vitamine K.</p>
	<p>AMPLIFY 2013 (court) Cette RCT présentant d'importantes limites méthodologiques et avec forte intervention de la firme sponsor, semble montrer la non infériorité de l'apixaban versus HBPM puis warfarine pour traiter une thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde proximale et/ou embolie pulmonaire) et pour en prévenir la récurrence dans les 6 mois de traitement.</p>
FA / Prévention AVC TE systémique	
Rivaroxaban (Xarelto®)	<p>ROCKET AF 2011 Le rivaroxaban est non inférieur à la warfarine pour la prévention des AVC et embolies systémiques en cas de FA non valvulaire et risque accru de faire un AVC. Le risque d'hémorragies n'est pas différent entre ces 2 traitements.</p>
	<p>MILLER 2012 (MA) Cette méta-analyse ne permet pas de contourner les limites méthodologiques des études originales. Une non infériorité de ces nouveaux anticoagulants oraux versus warfarine est montrée mais une supériorité versus traitement par warfarine bien contrôlé n'est toujours pas précisée, avec des questions persistantes quant à la sécurité de ces traitements.</p>
Dabigatran (Pradaxa®)	<p>RE-LY 2009 Chez des patients en FA et à risque accru de faire un AVC, sans risque hémorragique accru, cette RCT montre un intérêt possible du dabigatran à la dose de 2 x 150 mg en prévention de l'accident vasculaire cérébral ou d'embolie systémique versus warfarine. Critère de bénéfice clinique net (événement vasculaire majeur, saignement majeur, décès) : dabigatran 220 mg, pas de différence ; 300 mg supériorité à la limite de la SS.</p>
	<p>MILLER 2012 (MA) Cette méta-analyse ne permet pas de contourner les limites méthodologiques des études originales. Une non infériorité de ces nouveaux anticoagulants oraux versus warfarine est montrée mais une supériorité versus traitement par warfarine bien contrôlé n'est toujours pas précisée, avec des questions persistantes quant à la sécurité de ces traitements.</p>

Apixaban (Eliquis®)	AVERROES 2011 Cette RCT incluant des patients en fibrillation auriculaire et avec risque variable de faire un accident vasculaire cérébral, montre un intérêt possible de l'anticoagulant oral apixaban versus aspirine sans comparaison avec les antivitamines K.
	AVERROES 2012 : sous-groupe post AVC Cette publication montre que le bénéfice de l'apixaban versus aspirine en termes de prévention d'un AVC ou d'une embolie systémique est similaire chez des patients en FA et à risque accru, qu'ils aient ou non présenté un AVC/AIT. La comparaison n'est pas faite, dans cette étude AVERROES, versus antivitamine K, très souvent indiquée mais non envisagée chez les patients de cette étude.
	ARISTOTLE 2011 Dans une population en FA mais à moindre risque d'AVC que dans l'étude ROCKET AF, intérêt de l'apixaban versus warfarine au point de vue efficacité et sécurité. Les questions de sécurité dans la pratique quotidienne et de rapport coût efficacité pour les nouveaux anticoagulants oraux demeurent cependant.
	MILLER 2012 (MA) Cette méta-analyse ne permet pas de contourner les limites méthodologiques des études originales. Une non infériorité de ces nouveaux anticoagulants oraux versus warfarine est montrée mais une supériorité versus traitement par warfarine bien contrôlé n'est toujours pas précisée, avec des questions persistantes quant à la sécurité de ces traitements.
Syndrome coronarien aigu (SCA)	
Rivaroxaban (Xarelto®)	ATLAS-ACS TIMI 51 2012 Etude ne montrant pas de bénéfice clinique net dans le Syndrome Coronarien Aigu. Attention à l'augmentation de risque d'hémorragies majeures en cas d'association d'un nouvel anticoagulant oral avec de l'aspirine associée ou non à une thiényridine (clopidogrel souvent) !
Dabigatran (Pradaxa®)	RE-DEEM 2011 Etude ne montrant pas de bénéfice clinique net dans le Syndrome Coronarien Aigu. Attention à l'augmentation de risque d'hémorragies majeures en cas d'association d'un nouvel anticoagulant oral avec de l'aspirine associée ou non à une thiényridine (clopidogrel souvent)
Apixaban (Eliquis®)	APPRAISE-2 2011 Etude ne montrant pas de bénéfice clinique net dans le Syndrome Coronarien Aigu. Attention à l'augmentation de risque d'hémorragies majeures en cas d'association d'un nouvel anticoagulant oral avec de l'aspirine associée ou non à une thiényridine (clopidogrel souvent)