

# Comparaison du bénéfice-risque à 3 ans du dabigatran versus rivaroxaban, en fonction de la dose standard ou réduite, dans la fibrillation auriculaire non-valvulaire, cohorte ENGEL 2 à partir des données du SNDS avec appariement sur un score de propension haute dimension

P. Blin<sup>1</sup>, Y. Cottin<sup>2</sup>, C. Dureau-Pournin<sup>1</sup>, A. Abouelfath<sup>1</sup>, R. Lassalle<sup>1</sup>, E. Guiard<sup>1</sup>, A. Balestra<sup>1</sup>, P. Mismetti<sup>3</sup>, G. de Pourville<sup>4</sup>, C. Droz-Perroteau<sup>1</sup>, J. Bénichou<sup>5,6</sup>, N. Moore<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, Université de Bordeaux, Bordeaux, France, <sup>2</sup>CHU, Dijon, France, <sup>3</sup>CHU, Saint-Etienne, France, <sup>4</sup>ESSEC, Cergy-Pontoise, France, <sup>5</sup>CHU, Rouen, France, <sup>6</sup>INSERM U1018, Rouen, France, <sup>7</sup>INSERM U1219, Bordeaux, France

## Contexte

- Le dabigatran et le rivaroxaban ont montré un meilleur rapport bénéfice-risque comparé aux anti-vitamines K (AVK) pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC), dans la fibrillation auriculaire non-valvulaire (FANV), mais aucun essai clinique randomisé n'a comparé le dabigatran au rivaroxaban.
- Nos précédentes analyses et d'autres études en vie réelle ont montré des résultats similaires ou meilleurs avec le dabigatran quelle que soit la dose à 1 ou 2 ans de suivi.
- Le dabigatran 150mg et le rivaroxaban 20mg correspondent aux doses standards. Concernant les doses réduites, le dabigatran 110mg est recommandé chez les patients âgés ou chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou un risque hémorragique élevé, et le rivaroxaban 15mg, chez les patients avec une insuffisance rénale modérée.

## Objectif

- Comparer le risque en vie réelle à 3 ans des événements hémorragiques, AVC et embolies systémiques (AVC-ES), syndromes coronaires aigus (SCA) et décès chez les patients initiant un traitement par dabigatran ou rivaroxaban à dose standard (dabigatran 150mg versus rivaroxaban 20mg) ou réduite (dabigatran 110mg versus rivaroxaban 15mg) pour une FANV.

**Déclaration d'intérêt :** Etude réalisée à la demande des Autorités de Santé, avec un financement inconditionnel du laboratoire Boehringer Ingelheim France, par la Plateforme Bordeaux PharmacoEpi, et supervisée par un comité scientifique constitué d'experts indépendants.

## Méthode

- Schéma d'étude :** Cohorte de patients initiant un traitement par dabigatran ou rivaroxaban en 2013 pour une FANV, sans antécédent de traitement anticoagulant dans les 3 ans, identifiés et suivis pendant 3 ans dans le SNDS (Système national des données de santé).
- Population FANV :** Patients présentant un diagnostic de FA sans antécédent de pathologie valvulaire (ALD, hospitalisation, procédure) et sans autre indication probable dans les 3 ans d'historique.
- Evénements d'intérêts :** pendant l'exposition au traitement anticoagulant
  - Evénements cliniques : hospitalisation avec un diagnostic principal pour hémorragie cliniquement significative (HCS), AVC-ES ou SCA ;
  - Décès (toute cause) ;
  - Critère composite : HCS, AVC-ES, SCA ou décès.
- Analyse des données :**
  - Population appariée 1:1 sur sexe, âge ( $\pm 1$  an), date de première délivrance ( $\pm 14$  jours), et score de propension haute dimension (hdPS)\* ( $\pm 0,01$ ).
  - Estimateur de Kaplan-Meier (décès, critère composite) ou fonction d'incidence cumulée (événements cliniques) pour l'incidence cumulée/probabilité des événements à 3 ans.
  - Modèle à risques proportionnels de Cox (décès, critère composite) ou modèle de Fine and Gray (événements cliniques) pour la comparaison des événements à 3 ans (analyses brutes, ajustées et appariées).

\* Probabilité d'être traité par dabigatran 150mg versus rivaroxaban 20mg ou dabigatran 110mg versus rivaroxaban 15mg à partir d'un modèle de régression logistique prenant en compte plus de 500 variables incluant sexe, âge, facteurs de risque artériel thrombotique et hémorragique

## Résultats

### Populations :

- En 2013, 56 403 patients ont initié un traitement par dabigatran ou rivaroxaban pour FANV : **10 847** traités par dabigatran 150mg, **15 532** par dabigatran 110mg, **18 829** par rivaroxaban 20mg et **11 195** par rivaroxaban 15mg.
- Pour la comparaison à dose standard, **8 195 patients/groupe** ont été appariés (76% des patients dabigatran 150mg et 44% des patients rivaroxaban 20mg).
- Pour la comparaison à dose réduite, **7 651 patients/groupe** ont été appariés (49% des patients dabigatran 110mg et 68% des patients rivaroxaban 15mg).
- Les distributions de hdPS brutes étaient différentes, mais tout à fait superposables après appariement : différences standardisées <2% pour la plupart, et une c-statistic respectivement de 0,56 et 0,57 (**Figure 1**).
- Les principales caractéristiques des patients après appariement sont présentées dans le **Tableau 1**.

- L'incidence cumulée des événements à 3 ans** chez les patients appariés est présenté dans le **Tableau 2**.

- Bénéfice-risque du dabigatran 150mg versus rivaroxaban 20mg et dabigatran 110mg versus rivaroxaban 15mg :**

- Risque hémorragique (HCS, hémorragies majeures) et risque du critère composite significativement plus faible avec dabigatran 150mg, et aucune différence de risque pour AVC-SE, SCA et le décès.
- Résultats similaires retrouvés pour la comparaison à dose réduite (**Figure 2**).

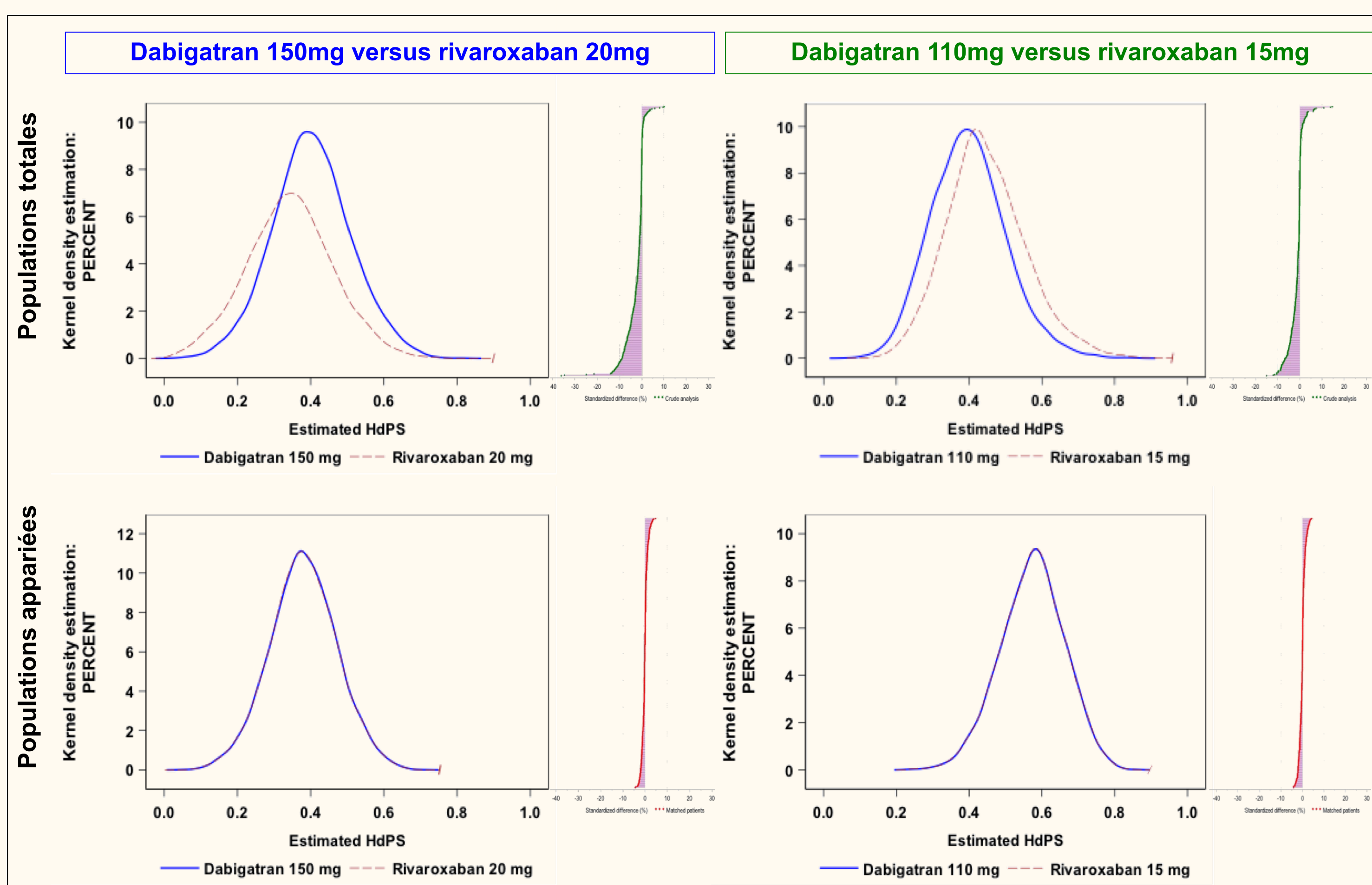


Figure 1. Distributions de hdPS et différences standardisées dans les populations totales et appariées

Tableau 1. Principales caractéristiques initiales des patients (populations appariées)

	Dose standard		Dose réduite	
	Dabigatran n = 8 195	Rivaroxaban n = 8 195	Dabigatran n = 7 651	Rivaroxaban n = 7 651
Hommes, %	69,6	69,6	46,6	46,6
Age moyen à la date index, années ( $\pm$ e-t)	66,9 (8,7)	66,9 (8,7)	80,5 (7,5)	80,5 (7,5)
<b>Facteurs de risque, %</b>				
Hypertension	29,4	29,3	43,7	43,9
Diabète sucré	19,6	20,1	19,8	19,8
Antécédent de maladie vasculaire	9,2	9,2	14,4	14,9
Insuffisance cardiaque congestive	9,8	9,7	18,7	20,0
Antécédent d'AVC ou d'AIT	8,3	7,3	11,4	11,6
Fonction rénale anormale	1,2	1,1	4,8	4,8
Fonction hépatique anormale	1,0	0,9	1,3	1,4
Score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc $\geq 2$	58,6	59,3	94,1	94,1
Score HAS-BLED $\geq 3$	15,9	15,1	33,7	34,6

Tableau 2. Incidence cumulée / probabilité des événements à 3 ans (populations appariées)

Événement	Dose standard				Dose réduite			
	Dabigatran n = 8 195		Rivaroxaban n = 8 195		Dabigatran n = 7 651		Rivaroxaban n = 7 651	
	n	% [IC 95%]	n	% [IC 95%]	n	% [IC 95%]	n	% [IC 95%]
HCS*	113	3,2 [2,6; 3,8]	235	5,5 [4,8; 6,3]	208	5,3 [4,5; 6,1]	319	7,8 [6,9; 8,7]
Hémorragie majeure	40	1,2 [0,8; 1,7]	87	2,1 [1,6; 2,6]	97	2,3 [1,8; 2,8]	162	4,0 [3,4; 4,7]
AVC-SE	75	1,8 [1,4; 2,3]	104	2,4 [1,9; 2,9]	116	3,2 [2,6; 3,9]	156	3,8 [3,2; 4,5]
SCA	77	2,1 [1,6; 2,7]	84	1,9 [1,5; 2,3]	92	2,3 [1,8; 2,9]	115	2,6 [2,1; 3,2]
Décès (toute cause)	113	3,3 [2,7; 4,0]	150	3,8 [3,2; 4,5]	449	12,9 [11,7; 14,2]	532	13,9 [12,8; 15,2]
Critère composite**	357	9,6 [8,5; 10,7]	531	12,2 [11,2; 13,3]	795	21,1 [19,6; 22,6]	1009	24,1 [22,7; 25,6]

\* Hémorragie cliniquement significative ; \*\* HCS, AVC-SE, ACS, décès

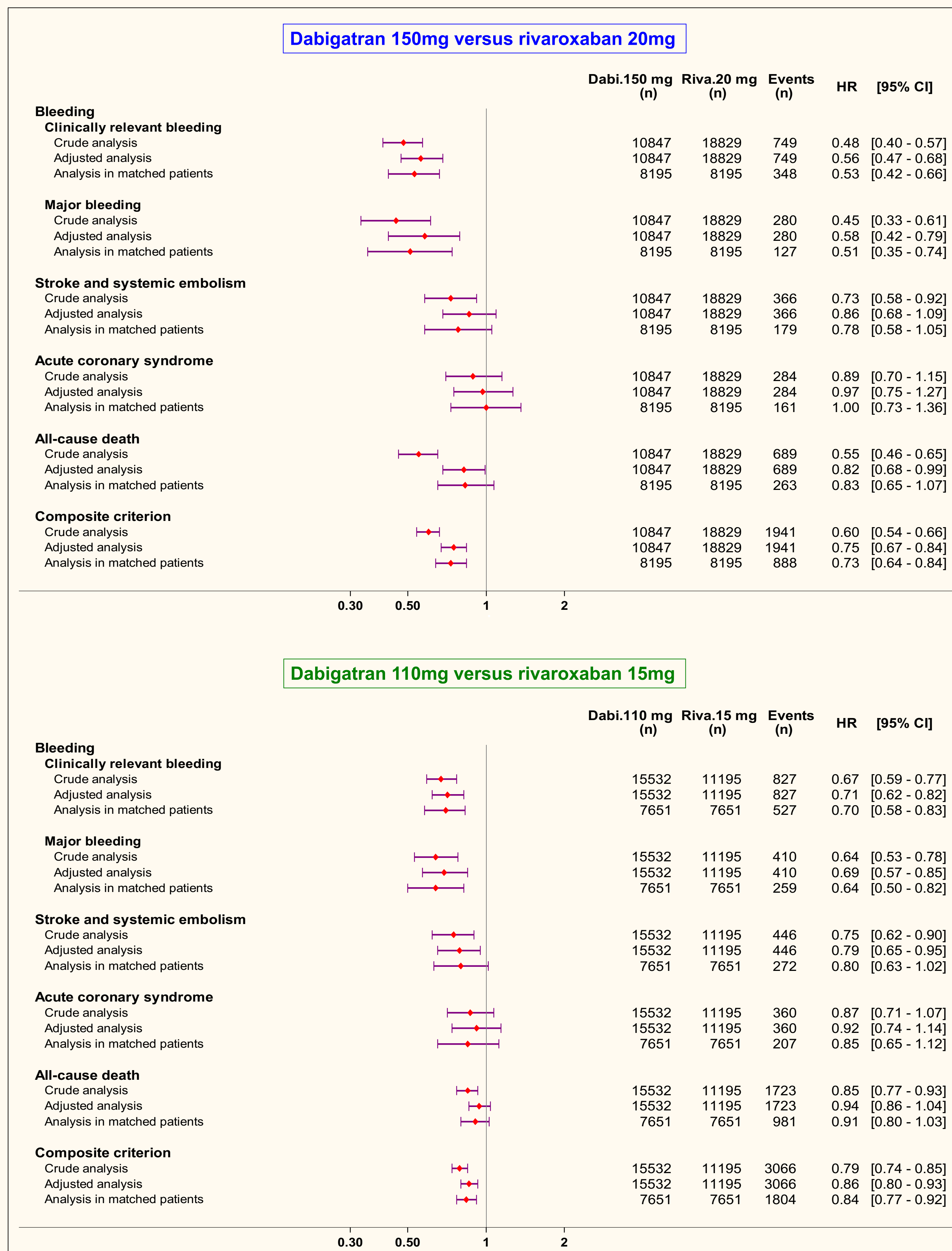


Figure 2. Risques relatifs et IC 95 % des événements pour les deux comparaisons

## Conclusion

Cette étude de cohorte nationale en vie réelle avec un suivi de 3 ans confirme les résultats à 2 ans et ceux d'autres études observationnelles avec :

- Une efficacité similaire ou meilleure du dabigatran à dose standard ou réduite,
- Un risque d'hémorragie plus faible avec le dabigatran à dose standard ou réduite.