

## SYNTHÈSE

# ANTICOAGULATION ET FIBRILLATION AURICULAIRE





## SYNTHÈSE

# ANTICOAGULATION ET FIBRILLATION AURICULAIRE

HANS VAN BRABANDT, LORENA SAN MIGUEL, NICOLAS FAIRON, BERT VAES, SEVERINE HENRARD, ANELIA BOSHPANOVA, ROB COOK, ROB DAVIES, ADITI KARNAD, ALAN LOVELL, CECILE DUBOIS





## ■ PRÉFACE

Un bon pilote automatique corrige le cap dès le moindre écart. Un thermostat pas. Sinon, votre chauffage central ou votre frigo s'allumeraient et s'éteindraient sans cesse, ce qui n'est pas le but. Un thermostat établit donc une sorte d'inertie. Si vous demandez une température de 20°C, la chaudière ne se rallumera que s'il fait moins de 19,5°, et elle ne s'éteindra qu'une fois les 20,5° atteints. En langage technique, on parle d'hystérèse. Un peu d'hystérèse est souvent utile, mais trop d'hystérèse rend les choses incontrôlables.

Un bon médicament maintient ses taux sanguins à un niveau qui assure son efficacité et sa sécurité sans que l'on doive impérativement reprendre une pilule exactement toutes les x heures. Mais si son action est très lente à s'installer, ou sa demi-vie très longue, les taux sanguins deviennent difficiles à contrôler. Et si par-dessus le marché la marge thérapeutique est étroite, c'est carrément la sécurité du patient qui est mise en péril. Un tel médicament n'est donc pas une sinécure pour le prescripteur – sans parler du patient.

Un bon anticoagulant permet de louvoyer entre le risque de thrombose que l'on veut éviter et le risque d'hémorragie que l'on redoute d'induire. Et c'est précisément cette sécurité que promettent les NOAC. Ces *Novel Oral AntiCoagulants* (nouveaux anticoagulants oraux) permettent un pilotage des taux sanguins beaucoup plus direct que les 'classiques' antagonistes de la vitamine K. Fini le stress des temps de saignement impossibles à stabiliser. Finie l'inconfortable corvée des prises de sang de contrôle mensuelles. Un retour en arrière semble bel et bien impensable.

Mais le KCE ne serait pas le KCE si nous ne nous attachions pas à aller examiner ces résultats de plus près. Les patients sous NOAC sont-ils réellement mieux protégés contre les accidents vasculaires cérébraux ? Courent-ils effectivement moins de risques d'hémorragies ? Et – car c'est quand même important – quel est l'impact de ces NOAC sur le budget de l'assurance maladie ?

La médecine ne serait pas non plus la médecine si les conclusions étaient clairement tranchées et univoques. Comme souvent, on découvre, entre les promesses des essais cliniques et les résultats concrets de la pratique quotidienne, un parcours sinueux semé d'évidences contestables, de prescriptions 'créatives', de marketing massif, d'observance thérapeutique sub-optimale et de données lacunaires. Si, avec ce rapport, nous vous permettons de mieux vous y retrouver dans ce labyrinthe, nous considérerons que nous avons rempli notre contrat. Tout en ayant humblement conscience que, entre une recommandation du KCE et son suivi en pratique, il peut bien y avoir une bonne dose d'hystérèse !

Christian LÉONARD  
Directeur Général Adjoint

Raf MERTENS  
Directeur Général



## ■ MESSAGES CLÉS

- Les guidelines recommandent de prescrire une anticoagulation chez les patients atteints d'une fibrillation auriculaire non-valvulaire et dont le score CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  (hommes) et 3 (femmes) et de ne *pas* en prescrire chez les patients dont le score CHA2DS2-VASc = zéro. Pour les patients avec un score CHA2DS2-VASc = 1 (hommes) et = 2 (femmes), le risque d'AVC ischémique que l'on cherche à éviter est à peu près équivalent au risque d'AVC hémorragique engendré par les anticoagulants. Il n'est donc pas certain que tous ces patients retirent un bénéfice du traitement anticoagulant. Pour ces raisons nous concluons qu'il n'est pas recommandé de placer cette catégorie de patients sous traitement anticoagulant.
- Sur base des résultats des principaux essais cliniques comparant les NOAC (*Novel Oral AntiCoagulants*) aux AVK (antivitamine K), on peut considérer que les deux classes médicamenteuses sont d'une efficacité similaire en termes de prévention des AVC ischémiques chez les patients avec FA.
- Sur le plan des risques, l'avantage en faveur des NOAC se chiffre en dixièmes de pourcents : le risque d'hémorragies cérébrale est légèrement (mais significativement) inférieur (-0,20 à -0,31% par an). Par contre il existe une tendance légèrement plus importante aux saignements digestifs (+0,51 à -0,10% par an). Il est à noter que les essais cliniques comportent des biais potentiels en faveur des NOAC.
- Les NOAC permettent une réduction appréciable du nombre de tests de laboratoire.
- On ne connaît pas encore les effets à long terme des NOAC, alors que ce sont des médicaments qui devront théoriquement être prescrits chez certains patients pour 10 à 20 ans, voire davantage.
- Sur le plan coût-efficacité, les modèles économiques belges inclus dans notre revue de la littérature concluent que le gain moyen avec les NOAC serait de 1 à 4 *mois* de vie pondérés par la qualité (QALY) par rapport aux AVK, si l'on extrapole leurs effets jusqu'à la fin de la vie. Les estimations de coût sur cette période ne sont que légèrement plus élevés pour les NOAC que pour les AVK. Les modèles concluent donc que les NOAC sont coût-efficaces par rapport aux AVK (les ratios incrémentsiels coût-efficacité (ICER) varient de 2800 à 13 600 € par QALY). Mais cela présuppose que les anticoagulants soient utilisés en pratique courante dans les mêmes conditions que dans les essais cliniques et que leurs effets soient valables sur le long terme.
- À cause de la courte durée d'action des NOAC, l'observance stricte des prescriptions est plus critique avec cette classe médicamenteuse qu'avec les AVK. En effet, manquer une seule dose de NOAC peut exposer le patient à un risque thrombo-embolique accru, ce qui n'est pas le cas avec les AVK.
- Contrairement à ce qui était attendu avec les NOAC, l'observance thérapeutique n'est pas meilleure que pour les AVK et ce malgré la disparition des contrôles réguliers de l'hémostasie. Selon les données belges



de l'IMA, la fréquence des arrêts de traitement est similaire (20 à 30%) dans les deux classes de médicaments.

- Une proportion substantielle (43%) des patients belges reçoivent, en pratique courante, une dose réduite de NOAC, inférieure à celle étudiée dans les essais cliniques. Même dans un cadre strict d'essai clinique, 20% des patients étaient en dehors des concentrations sanguines optimales (étude RE-LY) avec les doses qui leur étaient prescrites. Ceci pose problème car, en l'absence de monitoring de routine, le médecin n'est pas en mesure de vérifier que le patient prend/reçoit une dose adéquate. Il se peut donc que certains patients sous NOAC ne soient en réalité pas mieux protégés que s'ils étaient sous AVK.
- Les NOAC sont un bon choix pour les patients chez qui les AVK ne permettent pas d'obtenir des valeurs d'INR stables ou pour ceux chez qui des prises de sang régulières posent problème, mais à condition qu'ils les reçoivent à une dose appropriée et qu'ils observent scrupuleusement leurs prises quotidiennes ou bi-quotidiennes.
- On estime que, dans les années à venir, le budget consacré par l'INAMI au remboursement des NOAC atteindra la somme de 100 millions d'euros, soit une multiplication par plus de soixante par rapport à l'année 2004. Cette hausse est due à la fois au prix élevé des NOAC et à l'attention croissante portée par les guidelines internationaux à l'anticoagulation des patients avec FA. Ces chiffres sont basés sur les prix officiels des NOAC et ne tiennent pas compte des éventuelles ristournes, qui sont gardées secrètes pour des raisons commerciales. Ils ne tiennent pas non plus compte des économies (notamment sur les tests de laboratoire) générées par l'emploi des NOAC à la place des AVK.
- L'implication de l'industrie pharmaceutique dans la rédaction des guidelines et les conflits d'intérêt au sein des *Guidelines Development Groups* sont préoccupants.



## ■ SYNTHÈSE

### TABLE DES MATIÈRES

■	PRÉFACE.....	1
■	MESSAGES CLÉS.....	2
■	SYNTHÈSE .....	4
1.	OBJECTIFS DE CETTE ÉTUDE .....	6
2.	LA FIBRILLATION AURICULAIRE .....	6
2.1.	UN TROUBLE DISCRET AUX CONSÉQUENCES POTENTIELLEMENT GRAVES .....	6
2.2.	ESTIMATION DU RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE .....	7
3.	<b>EFFICACITÉ DES ANTICOAGULANTS ORAUX DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE.....</b>	<b>8</b>
3.1.	LES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K.....	8
3.2.	NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NOAC) .....	8
3.3.	EFFICACITÉ COMPARÉE DES AVK ET DES NOAC.....	9
4.	<b>EN PRATIQUE: ANTICOAGULER OU NON ?.....</b>	<b>11</b>
4.1.	TROUVER L'ÉQUILIBRE ENTRE LE RISQUE D'AVC ISCHÉMIQUE ET LE RISQUE D'AVC HÉMORRAGIQUE.....	11
4.2.	SUR-TRAITEMENT .....	12
4.3.	SOUS-TRAITEMENT .....	12
4.4.	CAS PARTICULIER : LES PATIENTS AVEC UN SCORE CHA2DS2-VASC = 1 (POUR LES HOMMES) ET = 2 (POUR LES FEMMES) .....	13
4.5.	REMARQUES COMPLÉMENTAIRES .....	14
5.	<b>LA SURVEILLANCE DU PATIENT SOUS ANTICOAGULANTS.....</b>	<b>15</b>
5.1.	SURVEILLANCE DE L'HÉMOSTASE DU PATIENT .....	15
5.2.	SURVEILLANCE DE L'OBSERVANCE THÉRAPEUTIQUE .....	15
5.3.	VERS UN NOUVEAU RISQUE DE SOUS-TRAITEMENT ? .....	16





- 5.4. RÉVERSIBILITÉ DE L'ACTION ANTICOAGULANTE ET ANTIDOTES..... 16
- 6. ASPECTS ÉCONOMIQUES ..... 17**
- 6.1. REMBOURSEMENT DES NOAC EN BELGIQUE ..... 17
- 6.2. ÉVALUATIONS ÉCONOMIQUES ..... 18
- 7. CONCLUSIONS ..... 19**
- 7.1. 1E QUESTION : ANTICOAGULER OU PAS ? ..... 19
- 7.2. 2E QUESTION : AVK OU NOAC? ..... 19
  - 7.2.1. Avantages des NOAC sur les AVK ..... 19
  - 7.2.2. Désavantages des NOAC par rapport aux AVK ..... 19
  - 7.2.3. Conclusion..... 20
- **RECOMMANDATIONS..... 21**
- **RÉFÉRENCES ..... 22**



## 1. OBJECTIFS DE CETTE ÉTUDE

Les patients atteints de **fibrillation auriculaire** font partie des patients à **risque élevé d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques** – communément appelés « thromboses » –, raison pour laquelle ils doivent souvent recevoir un traitement anticoagulant pendant le reste de leur vie. Classiquement, ce traitement est basé sur les anticoagulants de la classe des **antivitamines K (AVK)** : Sintrom® (acénocoumarol), Marevan® (warfarine) et Marcoumar® (phenprocoumone). Mais ces médicaments présentent certains inconvénients (notamment la nécessité de prises de sang de surveillance régulières) et risques (principalement d'hémorragie cérébrale).

Depuis quelques années, une nouvelle famille d'anticoagulants est apparue sur le marché : les « **nouveaux anticoagulants oraux** » ou **NOAC** (*Novel Oral AntiCoagulants*). D'abord introduits en Belgique, en 2009, pour la prévention des accidents thrombo-emboliques après chirurgie orthopédique (prothèse de hanche ou de genou), leur indication a été élargie en 2012 à la prévention des AVC ischémiques en cas de fibrillation auriculaire. À l'heure actuelle, quatre d'entre eux sont remboursés: Eliquis® (apixaban), Pradaxa® (dabigatran), Xarelto® (rivaroxaban) et Lixiana® (edoxaban).

La promotion des NOAC sur le marché repose surtout sur le fait qu'ils n'exigent pas de surveillance intensive des facteurs sanguins de la coagulation, ce qui est effectivement le principal désavantage des AVK. En contrepartie, ils sont beaucoup plus onéreux. En témoigne le budget consacré par l'INAMI au remboursement des anticoagulants, qui est passé **de 1,6 millions d'euros en 2004 à 95,3 millions en 2015**, soit une **multiplication par soixante** (ce montant ne tenant pas compte des ristournes confidentielles négociées avec les firmes). Cette hausse n'est toutefois pas uniquement due au prix élevé des NOAC, mais aussi au fait que le nombre de patients placés sous anticoagulants a fortement augmenté ces dernières années suite à une évolution des guidelines internationaux.

Ce rapport est une évaluation technologique succincte (*Rapid HTA*) de la place des NOAC dans la fibrillation auriculaire (non-valvulaire).

## 2. LA FIBRILLATION AURICULAIRE

### 2.1. Un trouble discret aux conséquences potentiellement graves

La fibrillation auriculaire (FA) est l'un des troubles du rythme cardiaque les plus communs (1,5 à 2% de la population occidentale) qui se traduit par une irrégularité du rythme cardiaque, souvent dans le sens d'une tachycardie. Sa fréquence augmente avec l'âge pour atteindre 5 à 15% chez les plus de 80 ans. Elle est également plus fréquente chez les patients qui présentent déjà d'autres problèmes cardiovasculaires. Dans le cas où elle est associée à une pathologie valvulaire (sténose mitrale, prothèse valvulaire), on parle de « fibrillation auriculaire valvulaire »; toutes les autres formes sont regroupées sous le terme « fibrillation auriculaire non-valvulaire ». C'est exclusivement de ces dernières qu'il sera question dans ce rapport (et nous les désignerons simplement par FA).

La FA est une affection souvent discrète, voire asymptomatique ; quand elle se manifeste, c'est généralement par des signes peu spécifiques comme des palpitations, de l'essoufflement ou de la fatigue. Elle peut néanmoins conduire à une décompensation cardiaque. Mais le risque le plus redouté de la FA, surtout chez les patients de > 65 ans, est le risque thrombo-embolique : des caillots de sang se forment dans la cavité de l'oreillette gauche et peuvent être éjectés, via les artères cérébrales, vers le cerveau, où ils provoquent un AVC ischémique. C'est pour cette raison que les patients à haut risque sont souvent placés sous traitement anticoagulant (voir point 2.2).



### Deux catégories d'Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) :

- les **AVC ischémiques** ou « **thromboses** » : interruption de l'apport de sang artériel (oxygéné) dans une zone du cerveau. Dans le cas de la FA, ce sont des caillots formés au niveau de l'oreillette lors de la fibrillation qui sont lâchés dans la circulation sanguine et viennent bloquer une artère du cerveau. Le terme « thrombose » (qui désigne un caillot formé sur place) n'est donc pas tout à fait adéquat en cas de FA puisqu'il s'agit en réalité d'une « **embolie** » (caillot provenant d'ailleurs, du cœur en l'occurrence). Dans la pratique, on ne fait pas toujours cette distinction et on parle de « **complication thrombo-embolique** » de la FA.
- les **AVC hémorragiques** ou « **hémorragies (intra-)cérébrales** » : épanchement de sang dans le cerveau suite à une petite déchirure d'une artère (p.ex. à cause d'une hypertension) ou à la rupture d'un anévrisme. Quand la coagulation du sang est entravée par un traitement anticoagulant, le risque d'hémorragie cérébrale est augmenté.

## 2.2. Estimation du risque thrombo-embolique

L'évaluation du risque thrombo-embolique est une étape obligée chez tout patient porteur d'une FA. Partout dans le monde, cette évaluation se fait à l'aide d'une échelle de risque spécifique appelée **CHA2DS2-VASc**. Il s'agit d'un score cumulatif qui repose sur la présence ou non des principaux facteurs de risque. CHA2DS2-VASc est un acronyme regroupant les initiales des facteurs de risque mesurés (voir Tableau 1).

**Tableau 1 – Calcul du score CHA2DS2-VASc**

	CHA2D S2- VASc
Insuffisance cardiaque congestive (en particulier les dysfonctions systoliques modérées à sévères du ventricule gauche, arbitrairement définies par une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 40\%$ )	1
Hypertension	1
Age >74 ans	2
Diabète	1
Antécédents d'AVC, d'accident ischémique transitoire (AIT) ou de problèmes thrombo-emboliques	2
Atteinte vasculaire (antécédents d'infarctus du myocarde, plaque aortique complexe, atteinte artérielle périphérique)	1
Age entre 65 et 74 ans	1
Sexe féminin	1

*Les scores de risque sont obtenus en additionnant les points (1 ou 2) correspondant à chaque facteur de risque. Pour les femmes, le facteur « sexe » ne doit pas être pris en considération dans l'évaluation du risque s'il est le seul facteur présent.*

Par rapport à l'ancien score CHADS2, utilisé jusque 2009, CHA2DS2-VASc comprend trois facteurs de risque supplémentaire : un âge compris entre 65 et 74 ans (CHADS2 débutait à >74 ans), une atteinte vasculaire connue et le sexe féminin. Ce dernier facteur ne doit toutefois pas être pris en compte s'il est le seul positif (une femme qui n'a aucun des autres facteurs de risque n'a donc pas un score de 1 mais de zéro).

CHA2DS2-VASc est plus sensible que CHADS2, mais cette sensibilité accrue augmente inévitablement aussi le risque de surdiagnostic.



### 3. EFFICACITÉ DES ANTICOAGULANTS ORAUX DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE

Le traitement anticoagulant des patients avec FA fait appel aux **anticoagulants oraux**, comprenant les deux classes déjà citées : les **antagonistes de la vitamine K (AVK)** et les **'nouveaux anticoagulants oraux' (NOAC)**. Ils agissent en bloquant certaines protéines sanguines spécifiques de la cascade de la coagulation.

Il existe une autre catégorie de médicaments agissant sur la coagulation du sang : les antiplaquetaires, dont le chef de file est l'aspirine. Ils ne sont pas abordés dans ce rapport. En effet, cette classe médicamenteuse, dont les mécanismes d'action sont différents (inhibition de l'agrégation des plaquettes sanguines, première étape de la formation d'un caillot), ne sont plus recommandés par l'*European Society of Cardiology* (ESC) pour les patients avec FA. Néanmoins, dans 10 à 15% des cas, ils sont utilisés *en combinaison* avec les anticoagulants oraux, lorsque le patient avec FA présente des comorbidités qui requièrent leur emploi (insuffisance coronaire, stent ou artériopathie périphérique).

#### 3.1. Les antagonistes de la vitamine K

Les antagonistes de la vitamine K (ou antivitamines K - AVK) ont été pendant des décennies le traitement de référence pour la prise en charge des affections thrombo-emboliques veineuses (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire), ainsi que pour la prévention des problèmes thrombo-emboliques chez les patients avec FA. Leur action s'exerce via une inhibition de l'action de la vitamine K, dont l'intervention est nécessaire à la synthèse de plusieurs facteurs de la coagulation.

L'usage des AVK est assez compliqué en raison de certaines de leurs caractéristiques :

- **une longue durée d'action** : 48 h pour l'acenocoumarol, 2 à 5 jours pour la warfarine et 1 à 2 semaines pour la phenprocoumone. Ceci implique que leur arrêt (en vue d'une intervention chirurgicale p.ex.) doit être programmé longtemps à l'avance. En contrepartie, l'avantage de cette longue demi-vie est que **le patient reste protégé même s'il oublie une prise.**
- **une marge thérapeutique étroite** : les taux sanguins d'AVK sont assez instables et la dose efficace nécessaire pour prévenir la formation de caillots est proche de celle qui peut induire des saignements. Les patients sous AVK doivent être soumis à un monitoring mensuel de leur niveau de coagulation (hémostase). Ceci se fait à l'aide d'un test sanguin appelé INR (*International Normalised Ratio*). L'INR doit être maintenu entre des valeurs de 2 et 3. Si l'INR est < 2, le risque d'AVC ischémique augmente, tandis que si l'INR est > 3, le risque d'hémorragie augmente. Idéalement, les patients doivent rester au moins 70% du temps entre 2 et 3.
- **de nombreuses interactions** avec d'autres médicaments (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens) et certains aliments (alcool, légumes de la famille des choux, thé vert,...).

#### 3.2. Nouveaux AntiCoagulants Oraux (NOAC)

Depuis une dizaine d'années est apparue la nouvelle classe d'anticoagulants appelée NOAC. Leur action s'exerce directement sur les facteurs de la coagulation sanguine (et non sur leur synthèse comme dans le cas des AVK), ce qui rend leur utilisation beaucoup plus 'souple' : leur action débute rapidement après la prise et est rapidement réversible à l'arrêt de l'administration. Certains NOAC agissent en bloquant l'action de la thrombine (*Direct Thrombin Inhibitors*: dabigatran), d'autres via un blocage du facteur Xa (*Factor Xa Inhibitors* : rivaroxaban, apixaban et edoxaban). Leurs durées d'action sont comprises entre 7h et 17h. Comme leurs taux sanguins et leurs effets sont prévisibles, il n'est pas nécessaire de monitorer le niveau de coagulation des patients. **En contrepartie, une observance stricte au traitement est indispensable, étant donné la réversibilité rapide de l'effet anticoagulant.**



L'**insuffisance rénale sévère** (clairance créatinine <15 ml/min) est une **contre-indication** à l'usage de cette classe thérapeutique. En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance créatinine entre 15 et 30 ml/min), des doses réduites sont prévues.

À noter que les NOAC ne sont pas utilisés chez les patients porteurs de valves cardiaques mécaniques, chez qui ils sont moins efficaces que les AVK, qui restent les anticoagulants de référence pour ces patients.

### 3.3. Efficacité comparée des AVK et des NOAC

Le Tableau 2 reprend les principaux résultats des essais cliniques contrôlés randomisés (RCT) comparant les NOAC et les AVK. Pour résumer, on peut dire que, globalement, **les NOAC sont d'une efficacité équivalente aux AVK** en ce qui concerne la **prévention des AVC ischémiques**. Sur le plan de la **sécurité**, le risque hémorragique des NOAC est significativement inférieur pour les hémorragies cérébrales, même si en termes absolus cette différence est très faible : entre 0,20 et 0,31% par année. En ce qui concerne les saignements digestifs, il y a en moyenne un léger désavantage pour les NOAC avec les doses standard : différence entre -0,10 et + 0,51 % par année.

Il est important de noter que ces RCT portent **sur le court terme** (approximativement 2 ans) et que les seules données à plus long terme dont nous disposons au sujet des NOAC proviennent d'études observationnelles (qui sont scientifiquement moins probantes).

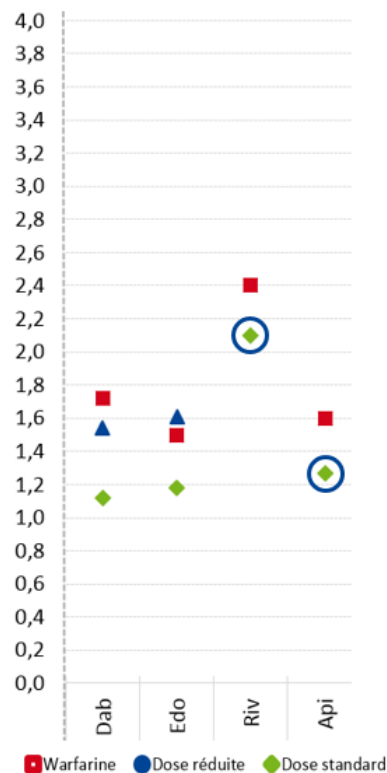
**Tableau 2 – Risques relatifs des principaux *outcomes* des RCT comparant les NOAC aux AVK**

	Risque relatif (95%CI)				
	AVC et autres événements thrombo-emboliques ( <i>primary outcome</i> )	AVC ischémique	AVC hémorragique	Hémorragie intestinale	gastro-
<b>Dabigatran 110 *</b>	0,89 (0,73–1,09)	1,11 (0,89-1,40)	0,31 (0,17-0,56)	1,10 (0,86-1,41)	
<b>Dabigatran 150</b>	0,65 (0,52–0,81)	0,76 (0,60-0,98)	0,26 (0,14-0,49)	1,50 (1,19-1,89)	
<b>Rivaroxaban</b>	0,88 (0,75-1,03)	0,94 (0,75-1,17)	0,67 (0,47-0,93)	1,54 (1,19-1,78)	
<b>Apixaban</b>	0,78 (0,66-0,95)	0,92 (0,74-1,13)	0,51 (0,35-0,75)	0,89 (0,70-1,15)	
<b>Edoxaban 30 *</b>	1,07 (0,87-1,31)	1,41 (1,19-1,67)	0,33 (0,22-0,50)	0,67 (0,53-0,83)	
<b>Edoxaban 60</b>	0,79 (0,63-0,99)	1,00 (0,83-1,19)	0,54 (0,38-0,77)	1,23 (1,02-1,50)	

*Pour le dabigatran, les données proviennent de Connolly et al. ; pour le rivaroxaban, de Patel et al. ; pour l'apixaban, de Granger et al. et pour l'edoxaban, de Giugliano et al. ; « AVC et autres événements thrombo-emboliques » comprend les AVC ischémiques et hémorragiques, ainsi que les Accidents Ischémiques Transitoires (AIT). °Δ = (NOAC-VKA). \* dose réduite. Les définitions des *outcomes* peuvent varier d'un RCT à l'autre. Nous avons considéré qu'il était inapproprié de réaliser une méta-analyse de ces RCT étant donné les différences méthodologiques entre les études et l'hétérogénéité des caractéristiques de base des participants.*



**Figure 1 – Risque thrombo-embolique absolu avec les NOAC versus les AVK**



Source : RCT phase 3 comparant les NOAC aux AVK (dabigatran : Connolly et al.<sup>1</sup> ; rivaroxaban : Patel et al.<sup>2</sup> ; apixaban : Granger et al.<sup>3</sup> et edoxaban, de Giugliano et al.<sup>4</sup>). Dans les études sur le dabigatran et l'edoxaban, un tiers des patients ont reçu une dose standard, un tiers une dose réduite et un tiers la warfarine.   
◉ Dans les études sur le rivaroxaban et l'apixaban, seuls les résultats combinés des doses standard et réduites de NOAC étaient un outcome prédéfini. Dans l'étude rivaroxaban, 20,7% des patients ont reçu la dose réduite et dans l'étude apixaban, 4,7% des patients ont reçu la dose réduite.

Une analyse critique des méthodologies utilisées dans les différents RCT suggère que ceux-ci comportent **un risque substantiel de biais en faveur des NOAC** :

- Les essais cliniques ont été menés dans 40 à 50 pays dont les niveaux de qualité des soins sont très variables, notamment la Chine, l'Inde, la Bulgarie, Taïwan, l'Ukraine ou les Philippines. Ceci est particulièrement important en ce qui concerne les patients traités par warfarine, chez qui le maintien d'un INR correct est crucial.
- Même si on doit pouvoir s'attendre à ce que le monitoring de l'hémostase soit très strict dans le cadre d'un essai clinique, on constate que le traitement des patients assignés au bras AVK des RCT a été sous-optimal, en particulier dans l'étude ROCKET-AF où un TTR<sup>a</sup> de 55% a été rapporté.
- Le taux élevé de drop-outs est problématique, en particulier pour les études ROCKET-AF (rivaroxaban 23%), ARISTOTLE (apixaban 25%) et ENGAGE (edoxaban 34%), et ceci tant dans les bras NOAC que dans les bras AVK.
- Dans l'étude RE-LY (dabigatran), il n'y a pas eu de double aveugle pour l'ajustement des doses chez les patients assignés au bras warfarine (l'INR était connu et la dose de warfarine ajustée en fonction). De plus, des corrections ont été apportées aux résultats de cette étude à deux reprises pendant les années suivantes. Même si, selon les auteurs, les nouvelles données n'ont pas modifié les conclusions originales, ceci pose question sur l'intégrité des données de cette étude.

<sup>a</sup> TTR : expression en % du temps pendant lequel un patient a un niveau d'anticoagulation adéquat, c'est-à-dire des valeurs d'INR entre 2 et 3.



- En décembre 2014 – quatre ans après la fin de l'étude ROCKET-AF – la Food and Drug Administration US (FDA) a fait retirer du marché l'appareil de mesure qui avait été utilisé dans cette étude parce que les valeurs d'INR qu'il fournissait n'étaient pas fiables. Selon les auteurs de ROCKET-AF, l'emploi de cet appareil n'a pas influencé les résultats précédemment publiés. Mais plusieurs autres auteurs ont fait valoir qu'ils n'avaient pas été autorisés à procéder à une revue indépendante de ces données.
- Dans toutes les études, on note une proportion importante d'utilisation combinée d'anticoagulants oraux et d'aspirine (ASA), allant de 29% dans ENGAGE, jusque 40% dans RE-LY. Cet usage combiné double le risque hémorragique, ce qui correspond à une augmentation de 2% en termes absolus. On ne sait pas si la combinaison ASA+NOAC est aussi néfaste que la combinaison ASA+AVK.

## 4. EN PRATIQUE: ANTICOAGULER OU NON EN CAS DE FA ?

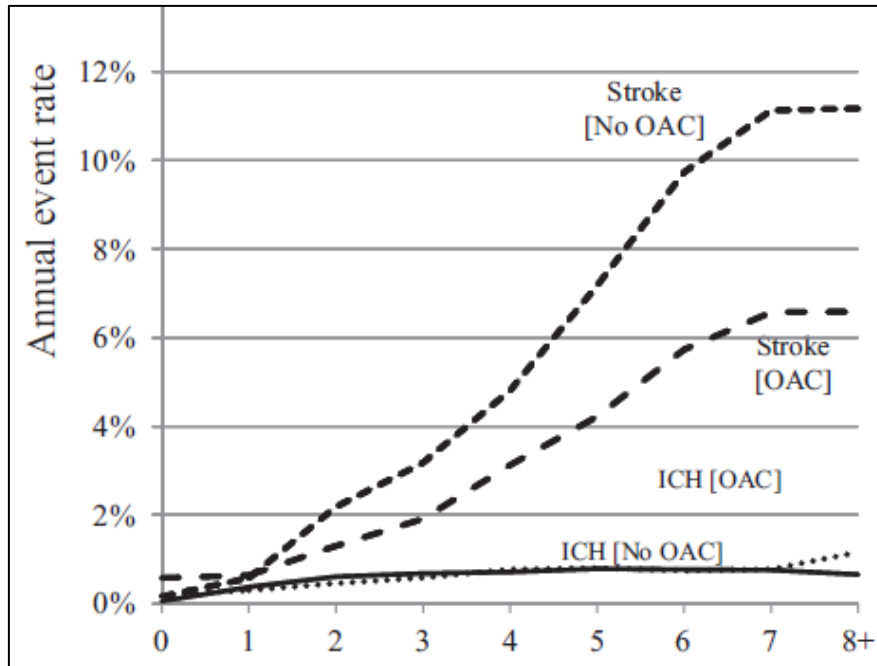
### 4.1. Trouver l'équilibre entre le risque d'AVC ischémique et le risque d'AVC hémorragique

Le praticien qui prend en charge un patient avec une FA redoute avant tout la survenue d'un AVC ischémique, ce qui justifie qu'il lui prescrive un traitement anticoagulant. Mais ce traitement introduit à son tour le risque – tout aussi redoutable – d'hémorragie, et en particulier d'hémorragie cérébrale (AVC hémorragique). Ce risque est estimé à 0,1 – 0,7% par an (cf Tableau 3). D'après les RCT, il semble légèrement moins important pour les NOAC que pour les AVK.

Le concept de **bénéfice clinique net des anticoagulants** a été introduit pour exprimer le bénéfice réel que le patient retire du traitement. Il se mesure par la différence entre le taux d'AVC ischémiques prévenus par l'anticoagulation et le taux d'AVC hémorragiques attribuables à l'anticoagulation. Comme ce dernier est assez constant quel que soit le score CHA2DS2-VASc du patient, le bénéfice clinique net de l'anticoagulation dépend principalement du score CHA2DS2-VASc. Ceci est illustré dans la Figure 2 : le taux d'AVC ischémique (*stroke*) augmente en fonction du score CHA2DS2-VASc, passant de 0% à presque 12% par an chez les patients sans traitement anticoagulant, et jusque 7% chez les patients avec traitement anticoagulant. Par contre, le risque d'hémorragie intracrânienne (ICH) reste stable avec ou sans traitement.



Figure 2 – Relation entre le score CHA2DS2-VASc et le taux d'AVC ischémiques et d'hémorragies intracrâniennes



Source: Friberg et al. X-axis: score CHA2DS2-VASc. Stroke= AVC ischémique. OAC= anticoagulant. ICH= hémorragie intracrânienne (terme qui inclut les hémorragies intracérébrales (AVC hémorragiques) et les hémorragies méningées). Les données de cette figure proviennent de l'observation d'une cohorte de patients suédois avec FA hospitalisés en 2005-2008 (n=182.678).

Plusieurs registres de patients dans le monde indiquent qu'une part substantielle des patients avec FA à haut risque thrombo-embolique ne reçoivent pas de traitement anticoagulant (sous-traitement) tandis que certains patients à bas risque s'en voient prescrire un (sur-traitement).

## 4.2. Sur-traitement

Les guidelines internationaux recommandent de ne pas prescrire une anticoagulation lorsque le score CHA2DS2-VASc = zéro.

Dans le présent rapport, il a été impossible d'évaluer précisément combien de patients avec un score CHA2DS2-VASc = 0 reçoivent un traitement anticoagulant de longue durée en Belgique parce que les données de l'Agence Inter mutualiste (IMA) ne contiennent pas d'informations relatives au diagnostic. Les données 2013-2014 d'INTEGO (réseau de médecins généralistes en Flandre) suggèrent que cela concerne 15% des patients, mais avec une tendance à la baisse quand on les compare avec les données précédentes issues de la même source. Toutefois il n'est pas certain que les données d'INTEGO puissent être simplement extrapolées à la population belge.

## 4.3. Sous-traitement

Les guidelines internationaux recommandent de prescrire une anticoagulation chez les patients dont le score CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  (hommes) et  $\geq 3$  (femmes).

D'après les données d'INTEGO (2013-2014), une anticoagulation a été initiée chez 74,5% des patients ayant un score CHA2DS2-VASc  $\geq 2$ , ce qui est une progression par rapport aux années précédentes. Il semble aussi que les traitements soient mis en route plus précocement qu'auparavant. Mais les mêmes données montrent aussi que ce taux retombe à 50% après 1 an, ce qui signifie qu'une bonne partie des traitements sont stoppés pour des raisons qui n'apparaissent pas dans les données.

Les patients âgés avec FA ne sont pas souvent placés sous anticoagulants alors que leur score CHA2DS2-VASc est élevé. En général, les raisons invoquées sont l'âge *per se*, ou le fait que ces patients sont plus à risque de chutes (et donc d'hémorragies). Il est vrai que les informations probantes à leur sujet sont insuffisantes étant donné que les RCT enrôlent peu de patients de plus de 85 ans. Il se peut aussi que le patient refuse le traitement proposé, ou qu'il le stoppe inopinément. Une récente étude observationnelle menée aux Pays-Bas montre pourtant que le risque de saignement sous AVK n'augmente que très modérément après 80 ans, alors que le risque





thrombo-embolique augmente de façon substantielle. En Belgique, les données de l'IMA indiquent une tendance à mettre en œuvre davantage de traitements anticoagulants **chez les patients âgés avec FA** : la proportion de personnes de plus de 80 ans recevant des anticoagulants est passée de 29,6% en 2005-2011 à 35,6% en 2012-2014.

Il est également encourageant de constater que le délai entre le diagnostic de FA et la mise sous anticoagulants a nettement diminué ces dernières années. D'après les données INTEGO, il a fallu en moyenne 8 ans pour que 50% des patients ayant reçu un diagnostic de FA en 2007 et ayant un score CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  soient traités de façon chronique ; ce délai est passé à 4 ans en 2010-2012, et à 1 an en 2013-2014.

**Les chiffres semblent donc indiquer que, de façon générale, il y a eu ces dernières années une conscientisation des médecins à la nécessité des traitements anticoagulants chez les patients porteurs de FA. On peut penser que l'introduction des NOAC y a contribué.**

#### 4.4. Cas particulier : les patients avec un score CHA2DS2-VASc = 1 (pour les hommes) et = 2 (pour les femmes)

**Pour les patients avec un score CHA2DS2-VASc égal à 1 (hommes) et 2 (femmes)**, le risque d'AVC ischémique que l'on cherche à éviter est, selon notre analyse, du même ordre de grandeur que le risque d'AVC hémorragique engendré par les anticoagulants (voir Tableau 3). En ce qui concerne les populations occidentales<sup>b</sup>, ces patients se situent dans une zone grise où le risque d'AVC ischémique est de 0,56% par an (0,08% – 1,03%), et celui d'AVC hémorragique sous anticoagulants entre 0,10 et 0,70% par an. Étant donné que ces chiffres sont du même ordre de grandeur, il est difficile de déterminer s'il y a un bénéfice clinique net à les placer sous anticoagulants.

---

<sup>b</sup> Les populations asiatiques ont des risques d'AVC ischémique beaucoup plus élevés : pour des scores CHA2DS2-VASc=1, ce risque est en moyenne de 2,22% (0,84% -3,59%)



**Tableau 3 – Risques absolus d'AVC ischémiques et hémorragiques associés à la prise d'anticoagulants oraux chez les patients CHA2DS2-VASc = 1 (hommes) ou = 2 (femmes).**

Risque annuel (%)	0	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90	1,00	1,1	1,2
Risque d'AVC ischémique		[Bar chart showing increasing risk from 0% to 1.2%]											
AVC hémorragique dans les études originales sur les AVK		[Bar chart showing risk from 0% to approximately 0.75%]											
AVC hémorragique dans le bras AVK des études (RCT) NOAC		[Bar chart showing risk from 0% to approximately 0.75%]											
AVC hémorragique dans le bras NOAC des études (RCT) NOAC		[Bar chart showing risk from 0% to approximately 0.55%]											

Sources: AVC ischémiques chez les patients CHA2DS2-VASc=1 résultant d'une méta-analyse d'études de cohortes de patients occidentaux ; les taux proviennent de séries de patients FA hospitalisés qui ne recevaient pas d'anticoagulation. Étant donné la tendance mondiale à la baisse des AVC, il est probable que les taux actuels soient plus bas que ces estimations. AVC hémorragiques des RCT originaux des AVK (combinés pour tous les scores de risque). Les données des RCT des NOAC sont résumées dans la Figure 1 et le Tableau 2.

Notre analyse montre qu'il n'est pas certain que les patients CHA2DS2-VASc = 1 (hommes) ou = 2 (femmes) retirent un bénéfice du traitement anticoagulant. Même si les guidelines internationaux recommandent d'envisager la possibilité de placer ces patients sous anticoagulants, nous ne souscrivons pas à cette recommandation étant donné qu'il s'agit d'un traitement purement préventif qui comporte des risques importants et qui n'est pas étayé par des preuves scientifiques fiables.

Plus encore qu'en médecine curative, la décision de démarrer un traitement préventif chez un patient doit être étayée par le plus haut niveau de preuve issu des RCT que ce choix n'expose pas le patient à plus de tort que de bien.

David Sackett, fondateur de l'Evidence-Based Medicine

#### 4.5. Remarques complémentaires

- Depuis le début des années 2000, **les prescriptions d'anticoagulants sont en constante augmentation en Belgique**. Actuellement, presque 2,5% de la population reçoit une médication anticoagulante (toutes indications confondues). Depuis l'introduction des NOAC pour la FA en 2012, cette hausse s'est accélérée, à tel point que trois ans plus tard, les NOAC représentaient 60% des parts de marché de l'anticoagulation à long terme. En 2014 – donc seulement quelques années après leur introduction – les NOAC généraient un chiffre d'affaires mondial de 5,8 milliards de dollars US. En Belgique, ceci se traduit par des coûts supplémentaires de 100 millions d'euros (estimation 2016) pour l'INAMI.
- La hausse des prescriptions de NOAC, tant en Belgique qu'à l'étranger, a notamment été orientée par une **évolution des guidelines internationaux, qui ont progressivement élargi les indications de l'anticoagulation**. Limitées au début à la seule FA chronique, ces indications ont ensuite inclus les FA paroxysmiques et les flutters, pour finalement prendre aussi en considération un nombre croissant de patients asymptomatiques présentant une FA découverte fortuitement. Par ailleurs, par leur choix de remplacer le score CHADS2 par le CHADS2-VASc, les guidelines ont arbitrairement diminué de moitié (passant de 2% à 1% de risque annuel absolu) le seuil de risque



thrombo-embolique à partir duquel prescrire un traitement anticoagulant.

- **L'implication de l'industrie pharmaceutique** dans la rédaction des guidelines et les **conflits d'intérêt** au sein des *Guidelines Development Groups* sont préoccupants. Ainsi, le guideline de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) pour la prise en charge de la FA est un document de 90 pages qui s'accompagne d'un supplément (en ligne) de 47 pages listant les déclarations d'intérêt des membres du groupe de travail<sup>c</sup>. Il est complété par un « guide pratique » publié par l'ESC et rédigé en collaboration avec les firmes productrices de NOAC « de manière à assurer l'exactitude et l'intégrité des données » (sic). Tout comme nous, certains auteurs dénoncent cette complaisance des guidelines, en leur reprochant de ne pas mentionner suffisamment les incertitudes entourant l'usage des anticoagulants chez les patients à bas risque thrombo-embolique et de favoriser les NOAC par rapport aux AVK.
- Malgré tout ce qui précède, durant la préparation de ce rapport, les autorités belges ont décidé de rembourser un quatrième NOAC, l'edoxaban.

## 5. LA SURVEILLANCE DU PATIENT SOUS ANTICOAGULANTS

### 5.1. Surveillance de l'hémostase du patient

Du point de vue du patient, le principal avantage des NOAC est de ne pas se voir imposer, pour le restant de ses jours, les **prises de sang répétées** et les nombreux réajustements de dose que nécessitent les AVK. Cet argument a joué un rôle central dans les campagnes de marketing de lancement des NOAC. Il reste néanmoins une nécessité de surveiller la fonction rénale et d'effectuer des visites de contrôle tous les 3 à 6 mois pour vérifier l'observance thérapeutique, les effets secondaires et les co-médications.

Les données de l'IMA montrent que les patients sous NOAC ont, en médiane, 8 visites par an chez le généraliste (IQR 5-13), comparées à 17 (IQR 9-24) pour ceux sous AVK. En termes de fréquence des tests d'hémostase, les patients sous AVK ont en médiane 19 (14-27) contrôles d'INR par an ; pour ceux sous NOAC, ces contrôles ne sont en principe pas nécessaires.

### 5.2. Surveillance de l'observance thérapeutique

Malgré l'apparente facilité d'usage des NOAC par rapport aux AVK, les RCT ne montrent guère de différence dans les **taux d'observance**. Pour les AVK, les arrêts de traitement en cours d'étude vont de 16,6% à 35,5% et pour les NOAC, de 20,7% à 34%. Les données belges de l'IMA vont dans le même sens, **avec 20 à 30% de discontinuation des traitements**. Dans le cas des NOAC, ceci pourrait s'expliquer par le fait que le patient qui n'est plus astreint à une visite de contrôle régulière se sent moins 'surveillé' et s'autorise plus facilement des libertés avec ce traitement préventif dont il ne perçoit physiquement aucun bénéfice.

<sup>c</sup> [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Guidelines/DOI/DOI\\_Summary\\_2016\\_AFIB.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/DOI/DOI_Summary_2016_AFIB.pdf)



Malheureusement, ce laxisme peut avoir des conséquences plus importantes avec les NOAC qu'avec les AVK. En effet, les NOAC ayant une courte demi-vie, **manquer même une seule dose peut réduire la protection contre les AVC**. De plus, deux des NOAC disponibles en Belgique nécessitent une prise bi-quotidienne, ce qui est un facteur de risque de moindre observance.

### 5.3. Vers un nouveau risque de sous-traitement ?

Même si on peut probablement porter au crédit des NOAC la conscientisation des médecins à la nécessité de prescrire un traitement anticoagulant à leurs patients porteurs de FA, l'introduction de cette nouvelle classe thérapeutique pourrait aussi, en contrepartie, avoir **engendré une nouvelle forme de sous-traitement**.

En effet, peu après l'introduction des NOAC sur les marchés européen et américain, un grand nombre d'incidents hémorragiques ont été signalés à l'EMA et à la FDA. Cela a mené à une réduction des doses utilisées. Des données récentes provenant du Royaume-Uni, de France et d'Allemagne indiquent qu'en pratique, **ces doses réduites sont plus souvent prescrites que les doses étudiées dans les RCT**. Cela semble également vrai pour la Belgique : d'après les données de l'IMA, **43% des patients reçoivent la dose réduite**. Pourtant, excepté pour le dabigatran et l'edoxaban, les doses réduites de NOAC n'ont été évaluées que sur de petits nombres de patients dans des RCT. **Il n'est donc pas prouvé que leur efficacité et leur sécurité par rapport aux AVK puissent être extrapolées à partir des RCT**.

Ceci est d'autant plus inquiétant que **la prescription des NOAC n'est pas assortie d'une nécessité de monitoring de l'hémostase**. Il n'existe pas de test de routine qui – à l'instar de l'INR pour les AVK – permette de monitorer avec précision les niveaux d'hémostase du patient sous NOAC. Il n'y a donc aucun moyen pour le médecin prescripteur de vérifier que son patient est correctement protégé (ni trop, ni trop peu).<sup>d</sup> Les données de l'étude RE-LY (dabigatran) suggèrent pourtant que, même dans le cadre strict d'un RCT, **jusque 20% des patients sont en dehors des concentrations optimales** de 35 à 300 ng/ml.

**La prescription de doses réduites dont on ne connaît pas bien les profils d'efficacité, combinée à l'indisponibilité de monitoring en routine, ont pour conséquence qu'un nombre substantiel de patients sous NOAC ne reçoivent pas un traitement anticoagulant optimal.**

### 5.4. Réversibilité de l'action anticoagulante et antidotes

La courte demi-vie des NOAC est souvent considérée comme un avantage en cas de saignement ou de chirurgie. Toutefois, l'action anticoagulante des AVK peut être assez aisément interrompue par l'administration de vitamine K, ce qui coûte environ 10 €. Pour les NOAC, des agents antagonistes spécifiques ont récemment été développés. L'idarucizumab, anticorps monoclonal du dabigatran, est commercialisé au prix de 2.687 € pour un traitement. Pour les autres NOAC, un autre antagoniste (andexanet) a été développé ; il n'est pas encore disponible en Belgique.

<sup>d</sup> En 2014, une analyse réalisée par le BMJ avait révélé que le monitoring du dabigatran était possible en pratique et permettait de réduire le risque

hémorragique par rapport aux AVK, mais que la firme productrice (Boehringer Ingelheim) avait évité de rendre cette information publique parce qu'elle aurait pu affaiblir son principal argument de marketing.



## 6. ASPECTS ÉCONOMIQUES

### 6.1. Remboursement des NOAC en Belgique

Les NOAC sont remboursés en Belgique depuis 2009, d'abord dans la seule indication de prévention des thromboses veineuses après chirurgie de la hanche ou du genou et ensuite pour la prévention des thromboses veineuses en général. À partir de 2012, les NOAC ont obtenu l'indication de prévention de l'AVC ischémique chez les patients avec FA.

Lors de la préparation de ce rapport (fin 2015), trois NOAC étaient remboursés pour ces différentes indications en Belgique : le dabigatran

(Pradaxa®), le rivaroxaban (Xarelto®) et l'apixaban (Eliquis®). Un quatrième a été admis entretemps, l'edoxaban (Lixiana®), remboursé depuis le 1<sup>er</sup> octobre 2016.

Les conditions de remboursement des NOAC sont assez restrictives et ne sont pas toujours compatibles avec les guidelines internationaux (voir Tableau 4). Par exemple, pour un patient de 60 ans diabétique, hypertendu et porteur d'une FA, le médecin n'a pas d'autre choix que de prescrire un AVK, les NOAC n'étant pas remboursés.

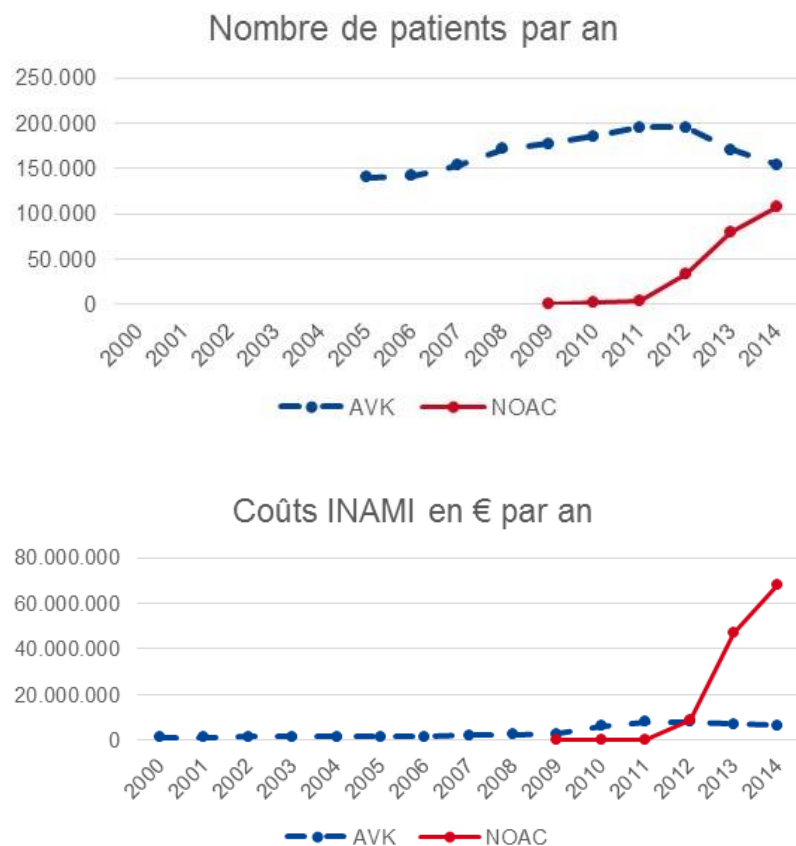
**Tableau 4 – Conditions de remboursement des NOAC dans la fibrillation auriculaire en Belgique (1<sup>er</sup> mai 2016)**

	<65 ans	65-74 ans	≥75 ans
	Prévention secondaire	Prévention secondaire	
<b>OU</b>	FE <40%	FE <40%	
<b>OU</b>	Insuffisance cardiaque NYHA ≥2	Insuffisance cardiaque NYHA ≥2	
<b>OU</b>		Diabète	<b>Pas d'exigences supplémentaires</b>
<b>OU</b>		Atteinte coronaire	
<b>OU</b>		<b>Hypertension</b>	

Source : INAMI (<https://www.riziv.fgov.be/webprd/appl/pssp/ssp/cns2/pages/DemandFormStandard.asp>). FE: fraction d'éjection ventriculaire gauche. Prévention secondaire = prévention après AVC ischémique ou embolie systémique. NYHA: Classification fonctionnelle de la New York Heart Association qui classe les patients en insuffisance cardiaque en 4 catégories sur la base de leurs limitations dans l'activité physique.

La Figure 3 montre que l'usage des anticoagulants a nettement augmenté en Belgique à partir de 2012, c'est-à-dire au moment du début du remboursement des NOAC pour l'indication de FA. Les données de l'INAMI montrent que, entre 2004 et 2015, le nombre de patients sous anticoagulants a presque doublé avec, à partir de 2012, une proportion croissante de NOAC au détriment des AVK. Pendant cette même période, les dépenses de l'INAMI pour les anticoagulants ont été multipliées par 60, passant de 1,6 à 95,3 millions €. On estime que, dans les années à venir, les dépenses annuelles de l'INAMI pour les NOAC atteindront 100 millions €. Ces montants sont basés sur les prix officiels et ne prennent pas en considération les ristournes, qui restent confidentielles pour des raisons de secret commercial. (D'après le Rapport INAMI MORSE 2015, les compensations

budgétaires pour la classe de médicaments ATC B dans le cadre de la convention art.81 et art. 81bis sont globalement de 29,1%.) Ces dépenses ne tiennent pas non plus compte des éventuelles économies réalisées suite à l'utilisation des NOAC au lieu des AVK.

**Figure 3 – Dépenses annuelles de l'INAMI pour les anticoagulants**

Source: Pharmanet, INAMI. Les données de 2015 ne sont pas encore complètement disponibles. Une extrapolation à partir des données de 11 mois permet d'estimer les dépenses pour les AVK à 6,1 millions €, et pour les NOAC à 89,2 millions €.

## 6.2. Évaluations économiques

Notre revue de littérature des évaluations économiques s'est basée sur 41 études provenant de 17 pays différents. Les plus anciennes datent de 2011, et 24 d'entre elles avaient été publiées en 2014 ou 2015 (pour les détails des études, voir rapport scientifique section 8.3).

Bien qu'une dose journalière de NOAC coûte 10 fois le prix d'une dose journalière d'AVK (2,85 € pour les NOAC contre 0,28 € par jour pour les AVK – prix 2016), le calcul du coût pour le restant de la vie du patient n'est, selon les modèles publiés, pas beaucoup plus élevé pour les NOAC que pour les AVK quand on tient compte des coûts liés au monitoring et aux effets secondaires. Par conséquent, étant donné que les RCT arrivent à la conclusion que les NOAC sont légèrement plus efficaces que les AVK, **les évaluations économiques internationales concluent que les NOAC sont coût-efficaces.**

Au niveau belge, nous avons retenu 3 modèles économiques dans lesquelles les données des RCT ont été extrapolées à la durée de vie d'un patient belge. Les auteurs concluent que les NOAC permettent de gagner **entre 1 et 4 mois de vie en bonne santé** par rapport aux AVK. Ils estiment que les ICER (rapport coût-efficacité incrémentiel) se situent entre 2.807 € et 13.564 € par année gagnée de vie en bonne santé.

On ne peut toutefois pas exclure que ces modèles économiques soient trop **optimistes**. En effet, les RCT sur les NOAC comprennent un certain nombre de biais en leur faveur (voir 3.3). De plus, ces modèles se basent sur une utilisation des NOAC dans les conditions très strictes d'un RCT, qui ne correspondent pas à la qualité du suivi et à l'observance aux traitements que l'on peut obtenir dans la vie réelle, ni au fait que les médecins les prescrivent plus souvent aux doses réduites. Il faut également souligner les incertitudes concernant l'efficacité et la sécurité à long terme de cette classe médicamenteuse. **À ce stade, il n'est donc pas prouvé qu'à un horizon de temps correspondant à l'espérance de vie des patients avec FA (de l'ordre de 10 ans ou plus), les NOAC soient cliniquement meilleurs que les AVK.**



## 7. CONCLUSIONS

### 7.1. 1e question : anticoaguler ou pas en cas de FA ?

- Pour les patients avec un **score CHADS2-VASc = 0** (y compris les femmes sans autre facteur de risque), les guidelines internationaux recommandent formellement de ne pas prescrire une anticoagulation.
- Pour les patients avec un **score CHADS2-VASc  $\geq 2$  (hommes) et  $\geq 3$  (femmes)**, les guidelines internationaux recommandent formellement de prescrire une anticoagulation.
- Pour les patients avec un **score CHA2DS2-VASc = 1 (hommes) et = 2 (femmes)**, le risque d'AVC ischémique que l'on cherche à éviter est du même ordre de grandeur que le risque d'AVC hémorragique engendré par les anticoagulants. Selon notre analyse, le traitement anticoagulant n'est pas recommandé pour ces patients. Il n'y a pas de consensus entre experts sur ce point.

### 7.2. 2e question : AVK ou NOAC ?

#### 7.2.1. Avantages des NOAC sur les AVK

- En termes de **prévention des AVC ischémiques** chez les patients avec FA, on peut considérer que les NOAC et les AVK sont d'une **efficacité similaire**.
- Sur le plan des **risques**, l'avantage dans les résultats des RCT en faveur des NOAC se chiffre en dixièmes de pourcents : les NOAC présentent un risque hémorragique significativement inférieur pour les hémorragies cérébrales, mais en termes absolus cette différence est très faible (-0,20 à -0,31% par an), et un risque légèrement accru de saignements digestifs (+0,51 à -0,10% par an).
- Le **monitoring de l'hémostase** n'est plus nécessaire pour les NOAC mais il reste impératif de surveiller la fonction rénale et l'observance au traitement.

- Sur le plan **coût-efficacité**, une extrapolation des données des RCT à la population belge montre que le gain avec les NOAC serait de **1 à 4 mois** de vie en bonne santé par rapport aux AVK. C'est sur cet avantage fort ténu, et sur le fait que les estimations de coût sur la vie entière ne seraient que légèrement plus élevés pour les NOAC, que la littérature conclut que ces derniers sont coût-efficaces par rapport aux AVK. Mais cet avantage présuppose que les NOAC soient utilisés dans les mêmes conditions que dans les RCT, alors qu'en réalité, leur usage dans la pratique courante semble différent, et que les résultats des RCT pour les NOAC soient également valables sur le long terme. De plus, la question des biais potentiels en faveur des NOAC présents dans les RCT n'est pas tout à fait tirée au clair.

#### 7.2.2. Désavantages des NOAC par rapport aux AVK

- Un inconvénient majeur des NOAC est que **l'on ne connaît pas encore leurs effets à long terme**, alors que ce sont des médicaments qui devront théoriquement être prescrits pour 10 ans, voire davantage.
- Il était prévu que le fait de ne pas imposer de monitoring de l'hémostase aux patients placés sous NOAC aurait pour conséquence d'améliorer leur adhésion thérapeutique. Pourtant, les **taux d'arrêt de traitement** sont similaires entre les deux classes de médicaments. Selon les données belges de l'IMA, on observe 20 à 30% de discontinuation des traitements pour les deux classes médicamenteuses.
- À cause de la courte durée d'action des NOAC, **l'observance stricte aux prescriptions est plus critique qu'avec les AVK**. En effet, manquer une seule dose de NOAC peut exposer le patient à un risque thrombo-embolique accru, ce qui n'est pas le cas avec les AVK.
- L'absence de monitoring peut tourner au désavantage des NOAC étant donné que **le médecin n'est plus nécessairement au courant de l'adéquation de la dose prescrite**, ce qui peut mener au sous-traitement d'une proportion importante de patients.



- Une proportion substantielle de patients (43% en Belgique) reçoivent **une dose réduite de NOAC, inférieure à celle étudiée dans les RCT**. De plus, même dans un cadre de RCT (RE-LY), on a montré que 20% des patients étaient en dehors des concentrations sanguines optimales. **Il se peut donc que certains patients sous NOAC ne soient en réalité pas mieux protégés que s'ils étaient sous AVK.**

### 7.2.3. Conclusion

Notre analyse montre que, dans les conditions optimales d'un essai clinique, les NOAC ne sont que légèrement supérieurs aux AVK. Le fait que les NOAC ne requièrent pas de monitoring de l'hémostase est un avantage important, qui les rend plus acceptables aux yeux des patients et des médecins. On pouvait donc s'attendre à ce que l'observance thérapeutique en soit améliorée. Force est de constater que cette promesse n'a pas été tenue. L'absence de monitoring a mené à un effet indésirable inattendu : les médecins, méfiants face au risque hémorragique, prescrivent des doses plus faibles de NOAC que celles testées dans les RCT et sont dans l'impossibilité de vérifier que leurs patients sont suffisamment protégés contre le risque d'AVC.

Sur la base de ce constat, il se peut que le léger avantage que les essais cliniques semblent accorder aux NOAC disparaisse dans les conditions réelles de terrain. Auquel cas, leur coût supplémentaire pour notre assurance maladie deviendrait bien difficile à justifier. Une re-négociation du prix des NOAC dans le cadre de l'art. 81/81 bis s'impose donc.

Les NOAC sont un bon choix pour les patients chez qui les AVK ne permettent pas d'obtenir des valeurs d'INR stables ou pour ceux chez qui des prises de sang régulières posent problème, mais à condition qu'ils les reçoivent à une dose appropriée et qu'ils observent scrupuleusement leurs prises quotidiennes ou bi-quotidiennes.





## ■ RECOMMANDATIONS<sup>e</sup>

### *Aux médecins prescripteurs :*

- La prescription d'anticoagulants aux patients avec une FA non-valvulaire et un score CHA2DS2-VASc=1 (♂) ou 2 (♀) doit se faire de façon très prudente parce que ce traitement n'apporte vraisemblablement pas de bénéfice clinique net pour tous ces patients.
- Les patients sous Nouveaux Anticoagulants Oraux (NOAC) doivent, tout autant que ceux sous antivitamines K (AVK), faire l'objet d'un suivi attentif, en particulier en ce qui concerne la fonction rénale et l'observance thérapeutique.

### *Aux producteurs de guidelines :*

- Dans les guidelines, le risque absolu d'accident vasculaire cérébral en lien avec le score CHA2DS2-VASc doit être clairement mentionné, de même que les incertitudes à ce sujet et la probable surestimation du risque chez les patients avec un score CHA2DS2-VASc bas.
- Il faut impliquer des experts en méthodologie dans les *Guideline Development Groups* et y limiter les contributions de l'industrie.

### *Aux autorités :*

- Il n'existe pas d'arguments documentés qui justifient le prix auquel les NOAC sont commercialisés. Le budget consacré par l'INAMI à cette classe médicamenteuse n'est pas connu, mais il est considérablement plus élevé que celui des AVK. Lors des nouvelles négociations entre l'INAMI et l'industrie sur les prix, il faut tenir compte du fait qu'il n'est pas certain que, dans la pratique courante, les patients soient mieux protégés avec les NOAC qu'avec les AVK.

### *Aux chercheurs:*

- Il serait intéressant de réaliser des études sur l'influence que pourraient avoir les pharmaciens et les outils électroniques de type pop-ups dans les Dossiers Médicaux Informatisés pour améliorer l'observance thérapeutique des patients sous traitement anticoagulant.

---

<sup>e</sup> Le KCE reste seul responsable des recommandations.



## ■ RÉFÉRENCES

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
3. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92.
4. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104.





## COLOPHON

Titre :	Anticoagulation et fibrillation auriculaire – Synthèse
Auteurs :	Hans Van Brabandt (KCE), Lorena San Miguel (KCE), Nicolas Fairon (KCE), Bert Vaes (KUL), Séverine Henrard (KUL), Anelia Boshnakova (EIU), Rob Cook (EIU), Rob Davies (EIU), Aditi Karnad (EIU), Alan Lovell (EIU), Cécile Dubois (KCE)
Coordinateur de projet :	Sabine Stordeur (KCE)
Rédaction synthèse :	Karin Rondia (KCE), Gudrun Briat (KCE)
Relecture :	Germaine Hanquet (KCE), Raf Mertens (KCE), Nancy Thiry (KCE)
Experts externes :	Alain Dupont (VUB), Marnix Goethals (Mariaziekenhuis Noord-Limburg), Philippe Hainaut (Cliniques universitaires Saint-Luc), Mark Lamotte (IMS Health), Stephane Steurbaut (VUB), Marc Van de Casteele (RIZIV – INAMI)
Validateurs externes :	Lieven Annemans (UGent), Johan De Sutter (AZMMSJ), Olivier Gurné (Cliniques universitaires Saint-Luc)
Remerciements :	Nous remercions the Southampton Health Technology Assessments Centre (SHTAC) pour leurs commentaires et leurs avis sur le chapitre ‘coût-efficacité’. Nous remercions Dominique Roberfroid (KCE) pour le calcul des du risque global pour la strate CHA2DS2-VASc. Nous remercions Carine Pochet (IMA) pour avoir assuré les analyses sur les données belges (base de données de l’IMA).
Autres intérêts déclarés :	Honoraires ou autres compensations pour la rédaction d’une publication ou la collaboration à un tel travail : Rob Cook (Bazian a été payé par le KCE pour la production du chapitre 8 de ce rapport) Participation à une étude scientifique ou expérimentale en qualité d’initiateur, de chercheur principal (‘principal investigator’) ou de chercheur : Philippe Hainaut (Chercheur principal pour plusieurs essais cliniques sur les NOACs), Olivier Gurné (études RELY et ARISTOTLE), Lieven Annemans (évaluations en économie de santé) Bourse, honoraire ou fonds pour un membre du personnel ou toute autre forme de compensation pour la conduite d’une recherche: Rob Cook (Bazian est financé pour produire des études scientifiques), Olivier Gurné (Bourse annuelle de Bayer pour conduire des recherches cliniques aux Cliniques universitaires Saint-Luc) Consultance ou emploi dans une société, association ou organisation à laquelle les résultats de ce rapport peuvent apporter des gains ou des pertes : Olivier Gurné (consultance pour Boehringer et Pfizer), Lieven Annemans (évaluations en économie de santé) Rémunération pour une communication, subside de formation, prise en charge de frais de voyage ou paiement pour participation à un symposium : Marnix Goethals (participation au congrès BeHRA – inscription sponsorisée), Olivier Gurné (participation aux réunions scientifiques avec Boehringer et Pfizer), Lieven Annemans (évaluations en économie de santé) Présidence ou fonction de responsable au sein d’une institution, d’une association, d’un département ou d’une autre entité pour lequel/laquelle les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Rob Cook (Bazian est responsable de nombreux projets de recherche scientifique)



Autres intérêts possibles qui pourraient mener à un potentiel ou réel conflit d'intérêts : Philippe Hainaut (Conseil consultatif des firmes pharmaceutiques pour les NOACs)

Layout :

Ine Verhulst

**Disclaimer :**

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir <http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise>).**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**

Date de publication :

9 janvier 2017

Domaine :

Health Technology Assessment (HTA)

MeSH :

atrial fibrillation; anticoagulants; secondary prevention; Belgium; cost-benefit analysis; Practice Patterns, Physicians'; Practice Guidelines as Topic

Classification NLM :

QV 193

Langue :

Français

Format :

Adobe® PDF™ (A4)

Dépôt légal :

D/2016/10.273/98

ISSN :

2466-6440

Copyright :

Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »  
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-publications-du-kce>.



Comment citer ce rapport ?

Van Brabandt H, San Miguel L, Fairon N, Vaes B, Henrard S, Boshnakova A, Cook R, Davies R, Karnad A, Lovell A, Dubois C. Anticoagulation et fibrillation auriculaire – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2016. KCE Reports 279Bs. D/2016/10.273/98.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.

