

Plan d'actions de l'ANSM sur les anticoagulants oraux directs en 2013-2014

Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroxaban) et Eliquis (apixaban) sont de nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD), communément appelés NACO, dont le mode d'action diffère de celui des antivitamines K (AVK). Ces médicaments ont une autorisation de mise sur le marché européenne. Ils sont autorisés pour prévenir la survenue d'accidents thromboemboliques, notamment les accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire¹, ainsi que le traitement et la prévention de la maladie thromboembolique veineuse.

L'Agence des médicaments européenne (EMA) et l'ANSM sont particulièrement vigilantes à la surveillance de ces nouvelles molécules. En effet, bien que la prescription des AOD paraisse plus simple que celle des AVK puisqu'ils ne nécessitent pas en routine de surveillance biologique, les risques de mésusage et de iatrogénie restent importants, et leur utilisation peut être associée, comme pour tout anticoagulant, à la survenue de complications hémorragiques spontanées ou provoquées parfois graves. L'absence d'antidote spécifique ou de recommandations validées par des données cliniques concernant la réversion rapide de leur activité anticoagulante, ainsi que l'absence de tests biologiques validés et disponibles en pratique courante pour mesurer cette activité, est ainsi préoccupante dans certaines situations. C'est le cas devant, notamment, un saignement majeur, un surdosage, ou, dans un contexte d'urgence, en cas de nécessité de pratiquer un geste chirurgical ou invasif à risque hémorragique.

De ce fait, l'EMA et l'ANSM ont mis en place une surveillance renforcée de ces produits. A ce jour, cette surveillance ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque de ces produits.

Les publicités relatives aux AOD font l'objet d'une évaluation particulièrement étroite, dans le cadre du contrôle a priori, assuré par l'ANSM, des publicités destinées aux professionnels de santé.

L'ANSM a communiqué à plusieurs reprises sur les risques liés aux AOD. Son plan d'actions a pour but de rappeler les différentes informations sur les AOD mises en ligne depuis leur prise en charge en 2012 dans la prévention des accidents thromboemboliques en cas de fibrillation auriculaire² et de préciser les prochains points d'étapes en termes de réunions de travail, de mise en place d'études et d'information relatives à ces spécialités.

L'ANSM rendra en effet disponibles sur son site de manière régulière les informations découlant de ces différentes étapes.





¹ Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque.

² Le dabigatran (Pradaxa), inhibiteur direct de la thrombine et le rivaroxaban (Xarelto), inhibiteur direct du facteur Xa, étaient auparavant indiqués dans la prévention des événements thromboemboliques veineux postintervention chirurgicale programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Informations relatives aux anticoagulants oraux directs (AOD) mises en ligne sur le site de l'ANSM



Ces informations ont été mises sur le site depuis la mise à disposition des AOD dans la prévention des accidents thromboemboliques en cas de fibrillation auriculaire.

- ① **Point d'information** sur l'utilisation des AOD dans la fibrillation auriculaire (avril 2012)
- ① **Rapport thématique** sur l'état des lieux et la surveillance des anticoagulants en France en 2012 (juillet 2012)
- ① [Actualisation du rapport sur les anticoagulants en France : Etat des lieux en 2014 et recommandations de surveillance" \(22/04/2014\)](#)  (1956 ko)
- ① **Point d'information** rappelant la nécessité d'utiliser ces médicaments dans le strict cadre des conditions de leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), à savoir leurs indications thérapeutiques et contre-indications, posologies, mises en garde et précautions d'emploi ainsi que leurs interactions médicamenteuses. Ce point d'information a été diffusé à l'occasion de la publication par la Haute Autorité de Santé (HAS) en juillet 2013 d'une fiche de bon usage des AOD dans la fibrillation auriculaire non valvulaire (août 2013)
- ① **Lettre aux professionnels de santé** sur les risques hémorragiques liés à l'utilisation des AOD rappelant les règles de bon usage en lien avec les recommandations issues de l'EMA (septembre 2013)
- ① **Point d'information** sur la surveillance des anticoagulants oraux (septembre 2013)
- ① [Questions/réponses sur les Anticoagulants et les nouveaux anticoagulants \(octobre 2013\)](#)
- ① [Indications et posologies \(usuelles et adaptées aux situations à risque\) des anticoagulants oraux directs \(17/03/2014\)](#)  (62 ko)
- ① [Point sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux – Communiqué de presse \(27/11/2013\)](#)  (55 ko)
- ① [Evolution des ventes des anticoagulants oraux en France de janvier 2008 à septembre 2013 \(27/11/2013\)](#)  (1424 ko)
- ① [Les caractéristiques des patients traités par NACO et leur prise en charge médicale : une étude de l'Assurance maladie \(27/11/2013\)](#)  (914 ko)
- ① [Les anticoagulants bénéfiques cliniques et risques iatrogéniques - Présentation pour la conférence de presse \(02/12/2013\)](#)  (59 ko)
- ① [PRADAXA® et XARELTO® Des anticoagulants sous surveillance \(27/11/2013\)](#)  (179 ko) - Présentation pour la conférence de presse
- ① [Fibrillation auriculaire non valvulaire - Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K : apixaban \(Eliquis®\), dabigatran \(Pradaxa®\) et rivaroxaban \(Xarelto®\) - Fiche BUM- HAS](#)

Suivi de pharmacovigilance

Dans le cadre de leur surveillance française mais aussi européenne³, l'analyse des données de pharmacovigilance sera programmée à l'ordre du jour de différents groupes de travail et commissions :

- **Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) le 12 novembre 2013**

Au cours de cette réunion a été présenté, un bilan de pharmacovigilance reprenant l'ensemble des données de sécurité depuis le début de la commercialisation du dabigatran et du rivaroxaban, réalisé par les centres de pharmacovigilance en charge de l'évaluation de ces dossiers.

Cette revue n'a pas mis en évidence de nouveau signal de pharmacovigilance majeur. A l'issue de cette réunion, il a été décidé de mettre en place un suivi semestriel, dont le suivant a été présenté en mai 2014.

[Synthèse du Comité technique de pharmacovigilance du 12 novembre 2013 sur les nouveaux anticoagulants oraux \(NACO\) Pradaxa et Xarelto. \(29/01/2014\) !\[\]\(a03a7eb2f4046e1d3c76772003e549ea_img.jpg\) \(172 ko\)](#)

- **Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) de février 2014**

Au cours de cette réunion a été présenté un bilan de pharmacovigilance reprenant l'ensemble des données de sécurité depuis le début de la commercialisation d'apixaban. Cette revue n'a pas mis en évidence de nouveau signal de pharmacovigilance majeur.

[Compte rendu de séance - Comité technique de pharmacovigilance CT012014023 \(24/06/2014\)](#)

- **Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) de mai 2014**

Au cours de cette réunion a été présenté un bilan de suivi de pharmacovigilance portant sur une période de 6 mois suivant la précédent bilan. Les conclusions de cette réunion seront disponibles sur le [site de l'ANSM](#) (rubrique Publications)

- **Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé le 26 novembre 2013**

Le bilan de pharmacovigilance présenté préalablement au CTPV sera étudié par cette Commission. Les données de surveillance européenne des AOD seront également exposées à cette occasion.⁴

[Compte-rendu - Séance du 26/11/2013 - Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé \(07/02/2014\) !\[\]\(b792654f2cef9719eabeb6c5be00811e_img.jpg\) \(175 ko\)](#)

[Débats de la commission de suivi du bénéfice risque](#)

- **Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé le 8 avril 2014**

Présentation et discussion du rapport concernant les anticoagulants en France : Etat des lieux en 2014 et recommandations de surveillance.

- **Commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé le 1^{er} juillet 2014**

Présentation et discussion des résultats des deux études de pharmaco-épidémiologie menées conjointement avec la CNAMTS.

³ Le suivi régulier du profil de sécurité des AOD au niveau européen repose sur l'évaluation des données de sécurité disponibles dans les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR). Ces spécialités font également l'objet d'un plan de gestion de risques comprenant le suivi des risques identifiés et potentiels de ces spécialités ainsi que des études observationnelles.

⁴ Un point de suivi est en effet prévu à l'EMA respectivement en octobre 2013 (Pradaxa et Xarelto) et en décembre 2013 (Eliquis).

Par ailleurs, des études sont en cours ou à venir dans le cadre des plans de gestion des risques (PGR) européens. Ces plans, présentés sur le site de l'ANSM et sur le site l'EMA, sont ici détaillés :

▪ **Le PGR de Pradaxa (dabigatran)⁵ comprend :**

- des études observationnelles et pharmacocinétique chez des patients recevant du dabigatran dans le cadre d'une chirurgie orthopédique ;
- des études observationnelles sur registre chez des patients atteints d'une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) ;
- étude de mésusage multicentrique à partir de bases de données anglaises, françaises et danoises ;
- des enquêtes qui seront menées auprès des prescripteurs et des patients afin d'évaluer l'efficacité des documents du plan de minimisation du risque à destination des prescripteurs et des patients ;
- des études d'utilisation chez les patients traités pour une FANV ;
- une étude de cohorte chez les patients admis aux urgences pour des saignements gastro-intestinaux ou urogénitaux chez les patients traités pour une FANV ;
- une étude de cohorte visant à comparer l'efficacité et la sécurité du dabigatran par rapport à la warfarine chez les patients traités pour une FANV.

▪ **Le PGR de Xarelto (rivaroxaban)⁶ comprend :**

- des études de cohorte internationales non-interventionnelles sur registre visant à évaluer la sécurité d'emploi de Xarelto dans les conditions réelles d'utilisation comparativement au traitement standard ;
- une étude de surveillance active des prescriptions en Angleterre ;
- des études d'utilisation menées sur des bases de données en Allemagne, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni ;
- enquêtes de satisfaction et de qualité de vie chez les patients patients traités par Rivaroxaban suite à un traitement par AVK ;
- des enquêtes auprès des prescripteurs et des patients afin d'évaluer l'efficacité des documents du plan de minimisation du risque à destination des prescripteurs et des patients.

▪ **Le PGR d'Eliquis (apixaban)⁷ comprend :**

- des études d'utilisation en Suède et aux Pays-Bas visant à décrire le profil d'utilisation de l'apixaban sur les 3 premières années d'utilisation.

Analyse de données de vente et de remboursement et études pharmaco-épidémiologiques

En parallèle de la présentation de ces données de pharmacovigilance, des analyses de données de vente et d'utilisation relatives aux AOD ont été rendues publiques et sont disponibles sur le site de [l'Agence](#).


Deux études pharmaco-épidémiologiques en collaboration avec la CNAMTS sont d'autre part en cours, et ont pour but d'étudier les risques liés à l'utilisation des AOD, notamment en ce qui concerne les risques hémorragiques.

▪ **Données de vente**

Il s'agit de l'analyse par l'ANSM des données de vente décrivant l'évolution trimestrielle des différents anticoagulants oraux (AOD et AVK) afin de décrire leur évolution trimestrielle sur la période de 2008 à 2013.

Une analyse comparative des données de vente des AOD et des AVK au niveau européen pourra également être effectuée en parallèle pour les principaux marchés européens.

① [Evolution des ventes des anticoagulants oraux en France de janvier 2008 à septembre 2013 \(27/11/2013\)](#)

 [\(1424 ko\)](#)

▪ Données d'utilisation

Il s'agit en particulier de l'analyse, à partir des données de l'Assurance maladie (Echantillon généraliste des bénéficiaires des données du SNIIR-AM⁸ et les données exhaustives), du profil des patients recevant des AOD (caractéristiques socio-démographiques, coprescriptions, switch d'une classe thérapeutique à une autre, éventuellement occurrence de certains évènements cliniques...). Ce travail a été réalisé en collaboration avec la CNAMTS.

- ① [Les caractéristiques des patients traités par NACO et leur prise en charge médicale : une étude de l'Assurance maladie \(27/11/2013\)](#)  (914 ko)

⁵ <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/PRADAXA-75mg-gelule-PRADAXA-110mg-gelule-PRADAXA-150mg-gelule>

⁶ <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/XARELTO-10-mg-comprime-pellicule-XARELTO-15-mg-comprime-pellicule-XARELTO-20-mg-comprime-pellicule>

⁷ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002148/WC500107726.pdf (pages 55 et 62)

⁸ Système National d'informations Inter-régimes de l'Assurance Maladie.

Une actualisation trimestrielle de ces données sera faite par la suite.

- **Deux études pharmaco-épidémiologiques menées conjointement avec la CNAMTS ont été réalisées en utilisant deux méthodes complémentaires**

- Une étude de cohorte pilotée par l'ANSM

Cette étude a pour but de comparer, à partir des données de l'Assurance maladie (base de données exhaustive du SNIIRAM) les événements hémorragiques ainsi que les événements cardiovasculaires à type d'AVC, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde, entre les patients traités par AOD en relais d'un traitement par AVK et ceux restés sous AVK.

- Une étude de cohorte pilotée par la CNAMTS

Cette étude prospective évalue la survenue des événements hémorragiques et cardiovasculaires chez des patients pour lesquels un traitement par AVK ou AOD est initié.

Les résultats de ces deux études ont fait l'objet d'une présentation en Commission de suivi du bénéfice/risque du 01 Juillet 2014 et sont à présent disponibles sur le site de l'Agence

L'ensemble des résultats obtenus sera mis en perspective des données européennes et internationales disponibles.

Groupe de travail Médicaments du système cardiovasculaire et médicaments indiqués dans la thrombose

Ce groupe de travail au sein de l'ANSM s'est réuni de manière exceptionnelle en octobre 2013.

A cette occasion, les sociétés savantes médicales concernées (SFAR, SFH/GEHT, SFMU⁹) ont été entendues sur les différentes préoccupations liées aux AOD notamment sur :

- les risques de mésusages et de iatrogénie hémorragique,
- la réversion rapide de l'activité anticoagulante des AOD ainsi que le suivi biologique dans certaines situations (saignement majeur, surdosage, contrôle de l'observance, réalisation dans un contexte d'urgence d'un geste chirurgical ou invasif à risque hémorragique, etc.).

D'autres sociétés savantes médicales seront entendues prochainement, notamment la SFC¹⁰ qui n'a pas pu dépêcher un représentant à cette réunion.

A l'issue de ces auditions, les discussions, notamment des mesures complémentaires à mettre en place sont ouvertes et des points d'étape sont faits aux réunions ultérieures du groupe de travail.

Au regard de l'ensemble des nouvelles données, le [rapport sur l'état des lieux et la surveillance des anticoagulants d'avril 2014](#) sera actualisé annuellement, tout particulièrement en ce qui concerne les AOD.

⁹ Respectivement : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Société Française d'Hématologie/Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose, Société Française de Médecine d'Urgence.

¹⁰ Société Française de Cardiologie

