



HAL
open science

Utilisation des bases de l'Assurance Maladie pour l'analyse de l'utilisation et de la sécurité des anticoagulants oraux dans la fibrillation auriculaire

Géric Maura

► **To cite this version:**

Géric Maura. Utilisation des bases de l'Assurance Maladie pour l'analyse de l'utilisation et de la sécurité des anticoagulants oraux dans la fibrillation auriculaire. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2018. Français. NNT : 2018BORD0234 . tel-02937443

HAL Id: tel-02937443

<https://theses.hal.science/tel-02937443>

Submitted on 14 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Ecole doctorale Sociétés, Politique, Santé Publique

Spécialité Pharmacologie option Pharmaco-épidémiologie, pharmacovigilance

Par Géric MAURA

**Utilisation des bases de l'Assurance Maladie pour l'analyse
de l'utilisation et de la sécurité des anticoagulants oraux
dans la fibrillation auriculaire**

Sous la direction de : Antoine PARIENTE

Soutenue le 15 Novembre 2018

Membres du jury :

M. OGER, Emmanuel
Mme GILARD, Martine
M. LE CORRE, Pascal
M. BERDAÏ, Driss
Mme KAGUELIDOU, Florentia
Mme LAPORTE, Silvy
M. PARIENTE, Antoine

Professeur, Université de Rennes 1
Professeur, Université de Bretagne Occidentale
Professeur, Université de Rennes 1
Docteur, CHU de Bordeaux
Docteur, Université Paris-Diderot Paris 7
Docteur, Université Jean Monnet-Saint-Étienne
Professeur, Université de Bordeaux

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur
Directeur

“Ce qui distingue d'emblée le pire architecte de l'abeille la plus experte, c'est qu'il a construit la cellule dans sa tête avant de la construire dans la ruche.”

Karl Marx (1818-1883)

“In an ideal world, most decisions would be based on randomized experiments. (...) Unfortunately, randomized experiments are often unethical, impractical, or simply too lengthy for timely decisions. The next best thing to a randomized experiment is an observational study that closely mimics a randomized experiment. Though causal inferences from observational data are risky, the best available evidence for decision-making will often come from well designed and properly analyzed observational studies. Because there is no alternative to observational studies, we need to keep improving them.”

Miguel Hernan, Professor of Epidemiology,
Harvard-MIT Division of Health Sciences & Technology Faculty

Made in Paris, Praha, Roma and Alès

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Emmanuel OGER
Madame le Professeur Martine GILARD
Monsieur le Professeur Pascal LE CORRE
Madame le Docteur Florentia KAGUELIDOU
Madame le Docteur Silvy LAPORTE
Monsieur le Docteur Driss BERDAÏ

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous en remercie sincèrement, Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Antoine Pariente

Antoine, trouver les mots pour te remercier sera sans doute une des tâches les plus ardues de cette thèse ; en plus de l'encadrement, des conseils, du soutien, il y a avec toi ce que n'auront jamais les autres, une immense humanité, un profond respect et une authentique humilité qui sont un exemple pour tous. Cette thèse n'a d'abord été possible que parce que tu as accepté de la diriger. Mercis pour hier, aujourd'hui et demain.

*Au directeur de la de la stratégie, des études et des statistiques
de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie,*

Monsieur Claude Gissot

Au responsable du Département études de santé publique,
Monsieur le Docteur Alain Weill

Je vous remercie de m'avoir permis d'effectuer ma thèse dans le cadre de mes fonctions d'expert de santé publique et de votre confiance.

Messieurs les Professeurs François Alla et Joshua J. Gagne

Un immense merci pour vos idées, vos conseils et votre aide au cours de cette thèse.

*Aux membres du Département études de santé publique
de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie,*

Pour la Santé publique, fierté et résistance, bonheurs et Amitié aussi,

Mesdames les docteurs Cécile Billionnet et Anke Neumann,

Mes autres directrices de thèse : merci (encore et toujours) !

Monsieur Pierre-Olivier Blotière,

Merci pour tes conseils, tes relectures et ton soutien.

Aux horcrux, aux meilleurs ami(e)s,

À toutes celles et à tous ceux qui, de près ou de loin,
« anticoagulent » les caillots sur la route de mon quotidien

Titre : Utilisation des bases de l'Assurance Maladie pour l'analyse de l'utilisation et de la sécurité des anticoagulants oraux dans la fibrillation auriculaire

RESUME

La fibrillation auriculaire (FA), trouble du rythme le plus fréquent et dont la prévalence augmente rapidement avec l'âge, touche environ un million de patients en France. La prescription d'un traitement anticoagulant oral (ACO) est recommandée pour la prévention des accidents thromboemboliques artériels chez tous les patients atteints de FA avec au moins un facteur de risque thromboembolique. Depuis 2012 ont été progressivement mis sur le marché de nouveaux anticoagulants oraux dit anticoagulants oraux d'action directe (AOD) indiqués dans la FA non valvulaire, en alternative aux anticoagulants oraux antivitamines K (AVK) pour lesquels une sous-prescription et un défaut d'observance ont été largement décrits. A la différence des AVK, les AOD ont une posologie simplifiée (dose standard ou réduite) qui ne nécessite pas d'être ajustée à l'aide d'un contrôle biologique régulier. L'objectif de cette thèse était, dans le cadre du programme de travail du Département études de santé publique de la Caisse nationale de l'Assurance maladie, d'étudier à partir des bases de données médico-administratives françaises l'utilisation et la sécurité des ACO en situation réelle de soins chez les patients atteints de FA.

Après un rappel des enjeux du traitement pharmacologique par ACO des patients avec FA et de l'intérêt de l'étude de cette thématique au sein de la Cnam, la première partie de cette thèse aborde l'analyse de l'utilisation des ACO en France. Le premier travail de cette partie a permis de construire un algorithme visant à identifier la FA chez les patients débutant un traitement par ACO et pour lesquels aucun diagnostic de FA n'était retrouvé dans les données médico-administratives. Le deuxième travail a porté sur l'évaluation de l'adhésion au traitement ACO via la mesure de l'observance du traitement AOD (dabigatran et rivaroxaban) et la comparaison de la persistance à ces deux traitements AOD *versus* AVK chez les patients débutant un traitement. L'étude a montré qu'au cours de l'année suivant l'initiation au moins un patient sur trois arrêteait son traitement et que la persistance des traitements AOD n'était pas meilleure que celle des AVK. Le dernier travail de cette partie a décrit l'utilisation du traitement ACO chez les patients avec FA entre 2011 et 2016 après l'arrivée des AOD. Il a montré une amélioration de la couverture anticoagulante bien que 1 patient sur 3 était encore sans traitement ACO. De plus, parmi les patients débutant un traitement par AOD, de potentielles situations de mésusage ont été décrites dont l'initiation de doses d'AOD réduites et potentiellement insuffisantes, suggérant un signal de sous-dosage avec les AOD.

La deuxième partie de cette thèse porte sur la sécurité des AOD comparativement aux AVK. Les résultats d'une analyse en symétrie de séquences réalisée pour cette évaluation ont suggéré que l'initiation d'un traitement par AOD pourrait être associée à la survenue rare d'hospitalisations pour atteintes toxiques aiguës du foie et à la survenue plus fréquente de troubles gastro-intestinaux ayant conduit à l'instauration de traitements symptomatiques.

L'ensemble de ces résultats a permis de mettre en évidence la nécessité d'améliorer le recours au traitement ACO et son observance chez les patients traités pour FA, malgré les attentes suscitées par la mise sur le marché des AOD. Ces résultats ont aussi permis d'identifier des problématiques émergentes spécifiques à l'utilisation des AOD comme les possibles situations de sous-dosage et la survenue d'effets indésirables non hémorragiques dont l'exploration devra être poursuivie.

Les résultats ont été partagés au fil du temps avec l'Agence nationale de sécurité du médicament. Les résultats des travaux sur l'adhésion au traitement ACO ont été intégrés dans le dossier de réévaluation des ACO par la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé ainsi que dans les entretiens confraternels réalisés auprès des prescripteurs hospitaliers par les médecins conseils de l'Assurance maladie.

Mots clés : Fibrillation auriculaire ; anticoagulants oraux ; anticoagulants oraux directs ; antivitamines K ; données de remboursements ; bases de données médico-administratives françaises

Title: Patterns of use and safety of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: findings from the French national healthcare databases

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia whose prevalence increases with age and is estimated to be around 1 million people in France. Oral anticoagulant (OAC) therapy is recommended as lifetime treatment for long-term prevention of arterial thromboembolic events in AF patients with at least one thromboembolic risk factor. From 2012, direct oral anticoagulants (DOAC) were gradually introduced in France for stroke and systemic embolism prevention in patients with nonvalvular AF, as a more convenient alternative to vitamin K antagonists (VKA) for which underprescribing and high rates of discontinuation have been frequently reported. Compared to VKA, DOAC therapy avoids the need for regular laboratory monitoring of patients and also allows a simplified dosing regimen with a standard and a reduced dose only. As part of the work programme of the Department of Studies in Public Health, French National Health Insurance (*Caisse Nationale de l'Assurance Maladie*), the aim of this dissertation was to assess the patterns of use and safety of OAC therapy in real-life setting using the French healthcare databases.

The first part of this dissertation focuses on the French OAC patterns of use. First, an algorithm combining inpatient and outpatient claims data was developed to identify AF in outpatients initiating OAC and for whom no diagnosis of AF was found in the French claims data.

Second, 1-year dabigatran and rivaroxaban adherence rates were estimated in nonvalvular AF patients and 1-year non-persistence rates were compared between patients initiating dabigatran or rivaroxaban *versus* VKA. Results showed that at least 1 in 3 dabigatran or rivaroxaban new users was found to be non-adherent to treatment. Treatment persistence among dabigatran or rivaroxaban treatment was not found to be better compared to VKA therapy. Third, the impact of DOAC introduction was described by assessing the trend in overall OAC use in AF patients and potential inappropriate initiations of DOAC therapy. OAC therapy use was found to have improved following the introduction of DOAC therapy in France between 2011 and 2016 but remained suboptimal with 1 in 3 patients with AF not treated by OAC therapy. Several situations of inappropriate use of DOAC were identified including potential undertreatment by inappropriate dosing that may concern nearly 1 in 3 DOAC new users.

The second part of this dissertation focuses on the comparative safety of DOAC therapy *versus* VKA therapy. To this end, a sequence symmetry analysis was performed to assess the potential association between DOAC initiation and the onset of four types of non-bleeding adverse events (renal, hepatic, skin, and gastrointestinal). Results of this study suggest that DOACs are associated with rare but severe liver injury and more frequent gastrointestinal disorders. A low risk of kidney injury with DOAC therapy can also not be excluded.

Overall, these results highlight the need to improve OAC coverage and adherence in patients with AF despite the introduction of DOAC therapy. These findings advocate to further investigate the potential risk of DOAC underdosing at initiation and the continuous monitoring of the non-bleeding adverse events of DOAC therapy.

The French medicine agency was provided with these results over time and some of them were used by the Transparency Committee of the French National Authority for Health for the re-evaluation of the clinical added value of DOAC products in 2017. Key messages on DOAC adherence were transmitted to hospital prescribers during medical information interviews performed by physician representatives of the French National Health Insurance.

Keys words: Atrial fibrillation; oral anticoagulants; direct oral anticoagulants; vitamin K antagonists; claims data; French national healthcare databases

Bordeaux Population Health Research Center ; INSERM U1219, Equipe « Pharmaco-épidémiologie et impact des médicaments sur les populations », Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, Bordeaux, France

LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS

AAP:	AntiAgrégant Plaquettaire
ACO :	Anticoagulant Oral
AIT :	Accident Ischémique Transitoire
ALD :	Affection de Longue Durée
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOD :	Anticoagulant Oral Direct
ASMR :	Amélioration du service médical rendu
ATC :	<i>Anatomical Therapeutic Chemical classification system</i>
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
AVK :	AntiVitamines K
BDMA :	Bases de Données Médico-Administratives
CCAM :	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10 :	Classification Internationale des Maladies 10 ^{ème} révision
CICr :	Clairance à la Créatinine
CNAM-TS :	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
Cnam :	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie
DESP :	Département études de santé publiques
ECR :	Essai clinique Contrôlé Randomisé
EGB :	Echantillon Généraliste de Bénéficiaires
EP :	Embolie Pulmonaire
FA :	Fibrillation Auriculaire
HAS :	Haute Autorité de Santé
HBPM :	Héparines de Bas Poids Moléculaire
IC :	Intervalle de Confiance
INR :	<i>International Normalized Ratio</i>
MCO :	Médecine, Chirurgie, Obstétrique et odontologie
NACO :	Nouveaux AntiCoagulants Oraux
NIR :	Numéro de sécurité sociale
PJC :	Proportion de Jours Couverts
PMSI :	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PTG :	Prothèse Totale de Genou
PTH :	Prothèse Totale de Hanche
SMR :	Service Médical Rendu
SNDS :	Système National des données de santé
SNIIRAM :	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance maladie
SSA :	Analyse en symétrie de séquences (<i>Sequence Symmetry Analysis</i>)
TEA :	Thrombo-Embolique artériel
TTR :	<i>Time in Therapeutic Range</i>
TVP:	Thrombose Veineuse Profonde

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	4
RESUME	6
ABSTRACT	7
LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS	8
TABLE DES MATIERES	9
INDEX DES TABLEAUX.....	11
INDEX DES FIGURES	12
1. INTRODUCTION.....	13
1.1. Les anticoagulants oraux dans la fibrillation auriculaire	13
1.1.1. La fibrillation auriculaire : épidémiologie et impacts pour les patients et le système de santé	13
1.1.2. Les anticoagulants oraux dans la fibrillation auriculaire : pharmacologie et évaluations chez les patients avec fibrillation auriculaire	14
1.1.3. Les anticoagulants oraux dans la fibrillation auriculaire : les enjeux de leur utilisation en « vie réelle »	24
1.2. Utilisation des bases de données de santé françaises pour l'évaluation pharmaco-épidémiologique des traitements anticoagulants oraux	26
1.2.1. Les bases de données de santé, outil de l'évaluation pharmaco-épidémiologique	26
1.2.2. Les bases de données de santé françaises	30
1.2.3. Utilisation des bases médico-administratives françaises pour l'évaluation pharmaco-épidémiologique des anticoagulants oraux	34
1.3. Objectifs de la thèse	37
2. UTILISATION DES BASES DE L'ASSURANCE MALADIE POUR L'ANALYSE DE L'UTILISATION DES ANTICOAGULANTS ORAUX DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE	39
2.1. Identification de la fibrillation auriculaire dans les bases de données médico-administratives françaises.....	39
2.1.1. Problématique	39
2.1.2. Identification de la fibrillation auriculaire chez les patients débutant un traitement anticoagulant oral à partir des bases de données médico-administratives françaises.	40
2.1.3. Conclusion	62
2.2. Adhésion (observance, persistance) au traitement anticoagulant oral.....	63
2.2.1. Problématique	63
2.2.2. Résumé des articles.....	64
2.2.3. Articles publiés	67
2.2.4. Discussion des principaux résultats.....	108
2.2.5. Conclusion	111

2.3. Utilisation des anticoagulants oraux en France entre 2011 et 2016	112
2.3.1. Problématique	112
2.3.2. <i>Reporting</i> anticoagulants oraux	113
2.3.3. Utilisation du traitement anticoagulant oral chez les patients présentant une fibrillation auriculaire après l'introduction des anticoagulants oraux directs : étude d'utilisation à partir des bases de données médico-administratives françaises, 2011-2016.	115
2.3.4. Conclusion	149
3. UTILISATION DES BASES DE L'ASSURANCE MALADIE POUR L'ANALYSE DE LA SECURITE DES ANTICOAGULANTS ORAUX DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE	150
3.1. Problématique.....	150
3.2. Etude sur des effets indésirables non-hémorragiques des anticoagulants oraux directs à partir des bases médico-administratives françaises : une analyse en symétrie de séquences ...	151
3.2.1. Résumé de l'article	151
3.2.2. Article publié : <i>Non-bleeding Adverse Events with the Use of Direct Oral Anticoagulants: a Sequence Symmetry Analysis.</i>	153
3.3. Discussion des principaux résultats	175
3.4. Conclusion.....	177
4. CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	178
REFERENCES.....	183
ANNEXES.....	206
Annexe 1. Publications et communications.....	207
Annexe 2. Rapport « Anticoagulants oraux en vie réelle en France à partir des données de l'Assurance Maladie: résultats sur l'adhésion au traitement en vie réelle, point sur le suivi des remboursements et éléments bibliographiques sur le signal de sous-dosage. » adressé à l'ANSM le 27 Avril 2017.....	210
Annexe 3. Communiqué de presse commun Assurance maladie – Société française de cardiologie : « adhésion insuffisante aux traitements anticoagulants oraux ».	224
Annexe 4. Nouveaux anticoagulants oraux et prise en charge de la maladie thromboembolique chez les patients atteints de cancer, demande de l'Institut National du Cancer.....	226
Annexe 5. Rapport «Anticoagulants oraux directs et effets indésirables non hémorragiques : résultats d'une analyse de symétrie de séquences » adressé à l'ANSM le 17 Avril 2018.....	231
Annexe 6. Matériels supplémentaires des publications.....	256

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1. Présentation des anticoagulants oraux.

Tableau 2. Efficacité et sécurité comparatives des anticoagulants oraux d'action directe (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) *versus* antivitamines K.

INDEX DES FIGURES

Figure 1. Evolution trimestrielle du nombre de patients débutant un traitement par AOD ou AVK entre janvier 2011 et septembre 2017 (données inter-régimes, source SNIIRAM).

Figure 2. Evolution trimestrielle du nombre de patients débutant un traitement par AOD, par molécule d'AOD, ou AVK en 1ère intention entre janvier 2011 et septembre 2017 (données inter-régimes, source SNIIRAM).

Figure 3. Prévalences trimestrielles des traitements AOD et AVK entre janvier 2012 et septembre 2017 (données inter-régimes, source SNIIRAM).

1. INTRODUCTION

1.1. Les anticoagulants oraux dans la fibrillation auriculaire

1.1.1. La fibrillation auriculaire : épidémiologie et impacts pour les patients et le système de santé

La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie cardiaque la plus commune. Ce trouble du rythme supraventriculaire peut être suspecté cliniquement mais n'est caractérisé qu'à l'électrocardiogramme. Il coexiste souvent avec des facteurs de risque et des pathologies cardiovasculaires comme l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, le diabète, l'obésité et l'insuffisance rénale. Ces derniers augmentent à leur tour le risque de complications associées à l'arythmie. Plusieurs types cliniques de FA peuvent être distingués, cette thèse traitera des patients présentant ou considérés comme présentant une FA permanente chronique. Celle-ci est définie comme la FA « *acceptée par le patient et son médecin* », en dehors de tout épisode aigu et/ou nécessitant une intervention visant le contrôle du rythme cardiaque [1,2].

La FA affecterait 33,5 millions d'individus dans le monde. Les prévalences de la FA sont les plus élevées en Europe et aux États-Unis et sont généralement moins élevées dans les pays en voie de développement [2,3]. La prévalence et l'incidence de la FA augmentent partout dans le monde, avec le vieillissement des populations et l'allongement de l'espérance de vie. Cependant, l'amélioration du dépistage expliquerait également une partie de cette augmentation comme le suggèrent les données de l'étude *Framingham Heart Study* recueillies entre 1958 et 2007 [4]. La FA pourrait cependant être asymptomatique chez au moins un tiers des patients, en particulier chez les sujets âgés et/ou avec insuffisance cardiaque. Elle est ainsi souvent sous-diagnostiquée ou diagnostiquée tardivement, à l'occasion de la survenue d'une complication [2,5].

La FA est associée à une surmortalité [6,7]. Le risque de décès lié à la maladie est plus élevé chez les femmes, pour lesquelles la prévalence de la FA est toutefois plus faible [2]. La gravité de la FA est aussi liée au risque d'insuffisance cardiaque par altération du remplissage ventriculaire et dépend de la cardiopathie sous-jacente [1].

En France, entre 600 000 et un million de personnes seraient atteintes de FA et l'incidence de la maladie est estimée entre 110 000 et 230 000 nouveaux cas par an. La prévalence de cette pathologie augmente avec l'âge : près de 70 % des patients ont plus de 75 ans et la prévalence est supérieure à 10 % chez les personnes âgées de plus de 80 ans [8]. En 2008, 412 000 patients avaient été hospitalisés avec un diagnostic de FA ; cet effectif avait augmenté de 26 % entre 2005 et 2008 [9].

La FA est un facteur de risque indépendant de survenue d'accidents thromboemboliques artériels (TEA) : l'accident vasculaire cérébral (AVC) et l'embolie systémique artérielle. Ils surviennent à la suite de la migration d'un thrombus intra-auriculaire formé par stase sanguine, conséquence de l'altération de la contraction cardiaque. La FA augmente également la sévérité des AVC. En France, 31 346 décès par AVC ont été comptabilisés en 2013 avec, entre 2008 et 2013, une diminution globale du taux standardisé de mortalité par AVC a diminué de 13,1 % malgré de grandes disparités régionales et des différences selon le sexe et l'âge [10].

En 2014, 141 652 personnes domiciliées en France avaient été hospitalisées pour AVC ou accident

ischémique transitoire : 110 438 pour AVC (71 % AVC ischémique, 25 % AVC hémorragique dont 64 % d'hémorragies intracérébrales) et 32 632 pour accident ischémique transitoire (AIT). Les trois quart de ces patients étaient âgés de 65 ans et plus et les hommes étaient hospitalisés six ans plus tôt que les femmes en moyenne (70,4 *versus* 76,7 ans) [11].

La qualité de vie des patients avec FA peut être détériorée par rapport à des sujets en bonne santé du fait notamment de la survenue de divers symptômes (palpitations, dyspnée, difficultés de sommeil, détresse psychosociale, etc.) [12]. L'étude *Global Burden of Disease 2013 Study* a évalué à partir des données de 188 pays le fardeau associé aux complications de la FA comme les AVC, objectivé par l'indicateur d'années de vie ajustées sur l'incapacité (DALYs, *disability-adjusted life years*). Les résultats montrent une progression de ce fardeau depuis 1990 avec des valeurs proches chez les hommes et chez les femmes et voisines de 23 DALYs mais des évolutions différentes selon le sexe [13].

Au-delà de ses conséquences pour l'individu, la FA (et ses complications) engendre des coûts élevés de prise en charge médicamenteuse, qui augmentent avec sa prévalence. Les coûts directs liés à cette prise en charge représentaient ainsi environ 1 % du total des dépenses de santé au Royaume-Uni, et entre 6 et 26 milliards de dollars US aux États-Unis en 2008 [2]. Avec environ 610 000 nouveaux AVC par an, le coût annuel des AVC chez les patients avec FA est estimé aux États-Unis à 34 milliards de dollars [14]. En France, le coût moyen de la prise en charge hospitalière d'un épisode d'AVC est de l'ordre de 5 000 à 30 000 euros, l'importance du coût dépendant de la gravité de l'accident [15]. Suite au plan national AVC 2010-2014, il a été montré une amélioration de la prise en charge aiguë des patients ayant une ischémie cérébrale notamment en termes de recours à la thrombolyse [16].

L'ensemble des données présentées précédemment souligne toute l'importance du défi que représente la prise en charge de la FA pour les systèmes de santé et encourage l'évaluation économique de programme de dépistage systématique de la FA dans les populations à risque [2].

1.1.2. Les anticoagulants oraux dans la fibrillation auriculaire : pharmacologie et évaluations chez les patients avec fibrillation auriculaire

La prise en charge de la FA permanente commence par l'identification, la prévention et le traitement des facteurs de risque et pathologies associés, notamment cardiovasculaires. Le contrôle de la fréquence cardiaque et du rythme cardiaque fait partie intégrante de cette prise en charge et a pour but de réduire les symptômes associés à la FA. A cet effet, le traitement pharmacologique peut faire appel à l'utilisation de bêtabloquants, d'inhibiteurs calciques non-dihydropyrimidiques, d'hétérosides cardiotoniques, et de divers antiarythmiques dont l'amiodarone. L'efficacité des traitements antiarythmiques prescrits au long cours pour le maintien du rythme sinusal et la réduction de récurrences d'épisodes de FA est modeste et le choix d'un antiarythmique doit être fait en premier lieu en fonction du profil de sécurité de ces molécules [2].

Au-delà de cette prise en charge destinée à réguler le trouble du rythme, l'enjeu principal du traitement médicamenteux de la FA reste la prévention de la survenue des événements TEA par un traitement anticoagulant oral (ACO). L'évaluation pharmaco-épidémiologique de ces traitements dans la prise en charge de la FA est l'objet de cette thèse.

1.1.2.1. Pharmacologie des anticoagulants oraux

a) Les antivitamines K

Jusqu'en 2010, les antivitamines K (AVK) étaient les seuls représentants de la classe des ACO. Les caractéristiques de ces traitements sont résumées dans le **Tableau 1**. Leurs propriétés antithrombotiques ont été mises en évidence dans les années 1920 par la médecine vétérinaire et ils ont d'abord été utilisés comme raticides avant que leur utilisation soit étendue à la médecine humaine dès 1954 [17].

Leur particularité vient de l'importante variabilité inter- et intra-individuelle de leur effet pharmacologique. Cette dernière s'expliquerait en partie par l'existence des facteurs génétiques tel que le polymorphisme affectant le gène de l'enzyme hépatique qui les métabolise, le cytochrome P-450 2C9 (CYP2C9) ou encore celui de leur cible pharmacologique, la vitamine K époxyde réductase (VKORC1). En conséquence, la posologie d'AVK est strictement individuelle et la dose d'équilibre d'un patient doit être déterminée en adaptant la dose initiale probatoire en fonction de la mesure standardisée du temps de coagulation, l'*International Normalized Ratio* (INR égal à 1 chez un sujet sain sans anticoagulation). L'anticoagulation des patients doit ainsi faire l'objet d'un suivi biologique régulier par le dosage de l'INR qui doit atteindre des valeurs cibles thérapeutiques (entre 2 et 3 pour les patients avec FA sans valves cardiaques) obtenues par ajustements posologiques. Les contrôles de l'INR, fréquents en début de traitement, sont progressivement espacés en quelques semaines jusqu'à un intervalle maximal d'un mois. Il est souvent difficile d'obtenir des INR dans la fourchette thérapeutique cible. Le temps dans l'intervalle thérapeutique ou *time in therapeutic range (TTR)* est ainsi utilisé pour calculer le pourcentage de temps passé en zone thérapeutique en fonction des valeurs de l'INR [18,19].

Les AVK sont fortement liés aux protéines plasmatiques, éliminés par voie rénale et subissent un fort passage hépatique [20,21]. De nombreuses interactions médicamenteuses ont été décrites avec ces produits, d'autant plus qu'ils sont d'usage ancien [22]. A celles-ci s'ajoutent des interactions alimentaires qui participeraient également à la difficulté d'obtenir et garder un INR stable [23–25].

De par leur effet pharmacologique, les AVK sont aussi caractérisés par un risque d'effets indésirables hémorragiques, effets les plus fréquents de cette classe pharmacologique, avec notamment la survenue d'hémorragies intracrâniennes [26].

En plus d'être indiqués dans la prévention des événements TEA chez les patients avec FA, les AVK sont indiqués dans la prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués, en relais de l'héparinothérapie et dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) ainsi que dans la prévention de leurs récives, en relais de l'héparine.

Il faut enfin souligner, concernant ces médicaments, la particularité française que constitue la prescription très majoritaire de la fluindione (PREVISCAN®). Alors que les composés coumariniques, et principalement la warfarine (COUMADINE®), sont les AVK les plus prescrits dans le reste du monde, ce dérivé de l'indanedione était utilisé chez près de 80 % des patients qui initiaient un AVK en France au dernier trimestre 2012 [27]. Du fait d'un risque immuno-allergique au cours des six premiers mois d'un traitement par fluindione, l'agence nationale de sécurité du médicament et des

produits de santé (ANSM) a récemment encouragé les prescripteurs à privilégier la prescription d'AVK de la famille des coumariniques lors d'une initiation de traitement par AVK [28].

b) Les anticoagulants oraux directs

Dès 2008, de nouveaux anticoagulants oraux ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM). En raison de leurs propriétés pharmacologiques, ils ont été renommés anticoagulants oraux non-AVK d'action directe ou anticoagulants oraux directs (AOD, en anglais *non-vitamin K antagonists oral anticoagulants*, NOAC ou *direct oral anticoagulants*, DOAC). Ils sont subdivisés en deux sous-classes, les inhibiteurs directs de la thrombine ou anti-IIa, avec une molécule disponible à ce jour, le dabigatran étextilate (PRADAXA®), et les inhibiteurs directs du facteur Xa ou anti-Xa, avec quatre représentants à ce jour, le rivaroxaban (XARELTO®), l'apixaban (ELIQUIS®), l'edoxaban (LIXIANA®) [29] et le bétrixaban (BEVYXXA®) [30]. Les travaux réalisés au cours de la thèse se sont restreints à l'étude des AOD commercialisés en France à savoir le dabigatran, le rivaroxaban et, pour une partie des études, l'apixaban, disponible plus tardivement dans l'indication FA que les deux premiers (janvier 2014 *versus* juillet 2012, respectivement).

Les principales caractéristiques de ces trois AOD sont présentées dans le **Tableau 1** [31–33]. Les AOD ont été développés comme une alternative aux AVK sans marge thérapeutique étroite et avec un effet anticoagulant prédictible. Ils partagent ainsi avec eux deux indications : la prévention des événements TEA chez les patients avec FA, non valvulaire uniquement, et le traitement des TVP/EP ainsi que la prévention de leur récurrence. Ils sont également indiqués dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETE) en chirurgie programmée pour prothèse totale de genou (PTG) ou de hanche (PTH). Cette indication constituait d'ailleurs l'indication initiale de leur AMM, avant son extension aux deux indications précédentes pour lesquelles des dosages d'AOD plus élevés ont été commercialisés. Ils ont pour contre-indications communes l'hypersensibilité, un saignement évolutif cliniquement significatif, la présence de lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur et l'insuffisance hépatique ou atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.

Une importante différence et particularité des AOD, comparativement aux AVK, vient de leurs modalités d'utilisation combinant une prescription à dose fixe et l'absence de nécessité de surveillance biologique de routine. Les tests d'hémostase courants ne reflètent d'ailleurs pas le niveau d'anticoagulation obtenu chez un patient sous AOD [34,35]. Ces médicaments présentent également pour avantage d'avoir un délai d'action rapide. En revanche et contrairement aux AVK, ils ont une demi-vie beaucoup plus courte et ont été commercialisés sans antidote. Depuis 2016, un antidote spécifique du dabigatran a été commercialisé en France [36] et un antidote spécifique pour les anti-Xa va être prochainement commercialisé [37].

Tableau 1. Présentation des anticoagulants oraux.

	Antivitamines K	Anticoagulants oraux d'action directe		
Molécules (code ATC, Spécialités, laboratoire)	Dérivés coumariniques : warfarine (B01AA03, COUMADINE 2mg, 5mg®, Bristol-Myers Squibb) acénocoumarol (B01AA07, SINFROM 4mg®, MINISINFROM 1mg®; Serb) Dérivé de l'indanedione : fluindione (B01AA, PREVISCAN 20mg®, Merck Serono)	dabigatran (B01AE07, PRADAXA 75mg, 110mg et 150 mg, Boehringer Ingelheim) Seuls les dosages 110mg et 150mg sont homologués en Europe pour l'indication FA	rivaroxaban (B01AF01, XARELTO 10, 15 et 20 mg, Bayer Healthcare)	apixaban (B01AF02, ELIQUIS 2,5 et 5 mg, Bristol-Myers Squibb)
Mécanisme d'action	Inhibition des facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX, X) et des protéines inhibitrices C et S	Inhibiteur direct de la thrombine	Inhibiteur direct du facteur Xa de la coagulation	
Demi-vie d'élimination	≥35 heures (warfarine), ≥31 heures (fluindione), 8 à 11h (acénocoumarol)	12-17 heures	5 à 13 heures	9 à 14 heures
Élimination	Mixte, majoritairement rénale (à 60 % pour acénocoumarol)	Rénale à 80 %	Mixte, rénale à 35 %	Mixte, rénale à 27 %
Indication selon libellé de l'AMM (dans l'indication de la FA)	Cardiopathies emboligènes: prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire dont la FA, certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.	Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de FA <u>non valvulaire</u> et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire, âge ≥75 ans, hypertension artérielle, diabète, insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA≥ II).		
Posologie (dans l'indication de la FA)	Variable, posologie individuelle minimale suffisante pour assurer un INR cible (2-3)	150mg x2 par jour <u>ou</u> 110mg x 2 par jour si âge≥ 80 ans ou prise concomitante de vérapamil. <u>Contre-indication spécifique :</u> insuffisance rénale sévère et porteurs de prothèses valvulaires cardiaques	20mg par jour <u>ou</u> 15mg par jour si insuffisance rénale modérée ou sévère	5mg x2 par jour <u>ou</u> 2,5mg x 2 par jour si au moins 2 des facteurs suivants : âge≥80 ans ; poids corporel ≤60 kg ; créatinine sérique ≥1,5 mg/dL
Remboursement (France)	< 1990	Juillet 2012	Juillet 2012	Janvier 2014
Interactions pharmacocinétiques	Multiplés médicaments dont inducteurs ou inhibiteurs des cytochromes P450 <u>Contre-indication :</u> miconazole, AINS pyrazolés, aspirine à doses anti-inflammatoires ou antipyrétiques en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodénal, millepertuis	Inhibiteurs puissants du transporteur intestinal glycoprotéine P. <u>Contre-indication médicamenteuse :</u> kétoconazole, ciclosporine, itraconazole, dronédarone et autres anticoagulants	Inhibiteurs puissants du transporteur intestinal glycoprotéine P Inducteurs ou inhibiteurs puissants des cytochromes P450 3A4 hépatiques <u>Contre-indication médicamenteuse :</u> autres anticoagulants	
Surveillance biologique	Oui, mesure de l'INR	Non	Non	Non
Antidote	Vitamine K	Anticorps monoclonal idarucizumab (PRAXBIND®)	Non	Non

Les AOD présentent des profils pharmacodynamiques et surtout pharmacocinétiques qui diffèrent individuellement, notamment en termes de métabolisme et d'élimination. Les modalités de prescription sont donc propres à chaque AOD et varient selon l'indication. Ces différences portent notamment sur le nombre de prises par jour, les possibilités d'utilisation en fonction du niveau d'insuffisance rénale et les critères de réduction posologique en fonction des comorbidités des patients [19,38] :

- il est recommandé de réduire la dose du dabigatran à 110 mg chez les patients âgés de 80 ans ou plus ou chez ceux traités de façon concomitante par du vérapamil ; de plus, une réduction doit être envisagée après l'évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement chez les patients âgés de 75 à 80 ans, présentant une insuffisance rénale modérée (soit une clairance à la créatinine [ClCr] entre 30 et 50 ml/min, estimée selon Cockcroft & Gault), une gastrite, une œsophagite, un reflux gastro-œsophagien ou encore chez ceux présentant un risque augmenté de saignement ;
- il est recommandé de réduire la dose du rivaroxaban à 15 mg chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30 à 49 ml/min) ou sévère (ClCr 15 à 29 ml/min) ;
- l'apixaban 2,5 mg « doit être prescrit chez les patients présentant au moins deux des caractéristiques suivantes, âge \geq 80 ans, poids corporel \leq 60 kg, ou créatinine sérique \geq 1,5 mg/dL, ou chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr 15-29 mL/min) ».

En cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min), le dabigatran est contre-indiqué et les deux autres AOD sont à manier avec prudence et nécessitent une adaptation posologique. Le rivaroxaban et l'apixaban ne sont pas recommandés en cas d'insuffisance rénale terminale. La surveillance de la fonction rénale demeure un paramètre important pour ces médicaments du fait de leurs caractéristiques pharmacocinétiques et du risque de survenue d'effets indésirables hémorragiques accru en cas de détérioration de la fonction rénale. Le RCP du dabigatran est le plus explicite au sujet de cette surveillance. La fonction rénale doit être évaluée avant l'initiation du traitement et pendant le traitement lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée (notamment en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments), et même au minimum une fois par an pendant le traitement voire plus fréquemment dans les situations cliniques le justifiant chez les patients âgés de plus de 75 ans et/ou présentant une insuffisance rénale légère à modérée.

Les AOD sont aussi impliqués dans des interactions médicamenteuses liées d'une part à leur absorption intestinale via le transporteur glycoprotéine P (P-gp), cible d'inducteurs et inhibiteurs médicamenteux et d'autre part à leur métabolisme hépatique par les cytochromes P450 3A4, pour les mêmes raisons [25,39].

De par leur activité pharmacologique, leur effet indésirable le plus fréquent est, comme attendu, la survenue d'hémorragies, notamment digestives [40].

Enfin, il a été démontré pour le dabigatran une variabilité des concentrations plasmatiques susceptibles d'induire des variations du niveau d'anticoagulation auxquelles est corrélée la fréquence de survenue des AVC et des hémorragies [41].

1.1.2.2. Evaluation des traitements anticoagulants oraux dans la prévention des évènements thromboemboliques artériels chez les patients avec fibrillation auriculaire

a) Antivitamines K *versus* antiagrégants plaquettaires

Plusieurs essais cliniques contrôlés randomisés (ECR) ont démontré la supériorité de la warfarine *versus* placebo et *versus* antiagrégants plaquettaires (AAP) dans la prévention de l'AVC chez les patients atteints de FA. On peut citer parmi les plus importants d'entre eux les essais BARAAF, ACFA, SPAF, SPINAF et AFASAK [42–46]. Dans une méta-analyse de ces essais combinés à d'autres essais randomisés, un traitement équilibré de warfarine permettait la réduction du risque d'AVC de 4,3 % à 1,1 % (1,4 % pour l'aspirine) chez des patients sans traitement à risque intermédiaire d'évènement TEA et de 12 % à 4 % (10 % pour l'aspirine) chez des patients à haut risque [47]. Une autre méta-analyse recoupant 29 essais avec divers comparateurs a confirmé ces résultats : réduction de 64 % (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] de [49 %-74 %]) du risque relatif d'AVC comparativement au placebo et une réduction du risque relatif de 39 % [22 %-52 %] comparativement aux AAP [48]. Dans cette méta-analyse, l'augmentation du nombre d'hémorragies majeures extracrâniennes associées au traitement antithrombotique était inférieure ou égale à 0,3 % par an, faible selon les auteurs. La warfarine a également été comparée aux AAP les plus récents, y compris à la combinaison aspirine et clopidogrel dans l'étude ACTIVE-W [49]. La warfarine était significativement plus efficace que cette bithérapie d'AAP dans la prévention des AVC, sans augmentation significative du risque hémorragique. De plus, le risque de saignement était plus élevé dans le groupe bithérapie d'AAP chez les patients préalablement traités par warfarine. La littérature sur les preuves de l'efficacité du traitement ACO dans la prévention des complications TEA de la FA est donc abondante.

Il ne fait plus de doute aujourd'hui que le traitement ACO est efficace dans cette indication et supérieur aux AAP dont l'aspirine bien qu'il ait fallu attendre 2012 pour que l'utilisation des AAP soit déconseillée par les recommandations européennes de prise en charge de la FA [50,2]. Si le risque d'hémorragie intracrânienne associé aux ACO est souvent mis en avant, le taux apparaît comme faible dans les essais cliniques avec la warfarine, proche de 0,5 % par an [19].

Enfin, aucune étude randomisée n'a évalué la fluindione *versus* placebo, autre AVK ou AOD chez les patients avec FA. L'AMM initiale aurait été octroyée en 1971 sur la base d'études cliniques non comparatives, d'études pharmacocinétiques et de rapports d'experts [51].

b) Anticoagulants oraux directs *versus* antivitamines K

Les AOD ont été évalués au cours d'ECR sur de grands effectifs chez des patients éligibles au traitement ACO et ayant une FA non valvulaire [29,52–54].

Les principaux résultats des essais du dabigatran (RE-LY), rivaroxaban (ROCKET-AF), apixaban (ARISTOTLE) en termes d'évènements TEA, hémorragiques et de mortalité toutes causes sont présentés dans le **Tableau 2**.

En résumé, les AOD ont été au moins aussi efficaces et sûrs que la warfarine à dose ajustée au cours de ces études. Le taux d'hémorragies intracrâniennes était réduit alors que le taux d'hémorragies gastro-intestinales était augmenté pour les AOD *versus* warfarine (sauf apixaban, absence de différence). Ils ont tous montré une tendance à la réduction de la mortalité toutes causes,

uniquement significative pour l'apixaban dont les résultats d'essais étaient supérieurs aux deux autres AOD pour les événements cités ci-dessus.

Certaines différences entre les divers essais de ces trois AOD sont à souligner :

- un risque de base de TEA plus élevé chez les patients de l'essai ROCKET du rivaroxaban au regard du score de risque clinique CHADS₂ (valeur moyenne : 3,5 pour ROCKET-AF *versus* 2,1 pour l'essai RE-LY et ARISTOTLE) ;
- une non-inclusion différentielle entre les essais pour les patients selon leur niveau d'insuffisance rénale : exclusion si ClCr inférieure à 30 ml/min pour les essais RE-LY et ROCKET-AF, si inférieure à 25 ml/min pour ARISTOTLE ;
- une réalisation en ouvert pour l'essai RE-LY ; les autres ont été conduits en double insu ;

Par ailleurs, les résultats de l'essai RE-LY apportaient deux spécificités :

- la détection d'un risque potentiellement accru d'événements ischémiques myocardiques (infarctus du myocarde ou syndrome coronarien aigu), risque confirmé par une méta-analyse des divers essais sur le dabigatran [55] ;
- une obtention d'AMM pour le dabigatran qui, sur la base des résultats de l'essai, ont conduit à retenir, aux États-Unis, des posologies aux doses de 150 mg et de 75 mg (pour les patients ayant une clairance de la créatinine de 15-30 ml/min /1,73 m²), mais aux doses de 150 mg et 110 mg, sur jugement clinique, dans l'Union européenne.

Enfin, les patients avec pathologies sévères des valves (RE-LY) ou valve cardiaque prothétique (ROCKET-AF et ARISTOTLE) ont été exclus des essais. Le seul essai ayant évalué un AOD chez les patients avec FA porteurs de valves mécaniques est l'essai RE-ALIGN. Il fut arrêté prématurément après l'inclusion de 252 patients en raison d'un excès d'événements TEA et hémorragiques chez les patients du groupe dabigatran *versus* warfarine [56].

c) Recommandations de la Société européenne de cardiologie

Les recommandations de la Société européenne de cardiologie 2012 ont introduit les AOD dans l'arsenal pharmacologique de la prise en charge de la FA et ses complications.

Elles ont été ensuite mises à jour en 2016. Cette dernière version stipule que les antiagrégants n'ont plus leur place en monothérapie dans la prévention des AVC chez les patients avec FA. Elles indiquent que le traitement ACO, AVK ou AOD, doit être prescrit chez tous les patients à risque d'AVC, risque mesuré à l'aide du score clinique de prédiction du risque thrombotique artériel, le score CHA₂DS₂VASc. Ainsi tous les hommes avec un score CHA₂DS₂VASc supérieur ou égal à 2 et toutes les femmes avec un score CHA₂DS₂VASc supérieur ou égal à 3 doivent recevoir un traitement ACO. Le traitement ACO ne doit pas être prescrit en cas de score CHA₂DS₂VASc égal à 0 et peut être discuté pour les patients restants. Contrairement à la version de 2012, le score clinique de prédiction du risque hémorragique, HAS-BLED (risque élevé si score HAS-BLED supérieur ou égal à 3), ne doit plus être utilisé pour exclure les patients candidats à l'anticoagulation mais uniquement pour guider les prescripteurs dans l'appréciation du risque hémorragique et l'identification de facteurs de risque modifiables chez ces derniers. Enfin, les recommandations précisent que patients éligibles à un traitement AOD doivent le recevoir en première intention *versus* AVK et que les patients atteints de sténose mitrale modérée à sévère ou avec valves cardiaques mécaniques doivent recevoir un traitement AVK [2].

Tableau 2. Efficacité et sécurité comparatives des anticoagulants oraux d'action directe (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus antivitamines K.

Patients	AOD	Essai clinique, effectif (N)	Efficacité versus warfarine*	Sécurité versus warfarine*	Mortalité toutes causes
Analyse principale					
	Dabigatran 150 mg	RELY, N= 6 076 vs 6 022 [52]	Supérieur (-34 %)	Non inférieur	Non inférieur
	Dabigatran 110 mg	RELY, N= 6 015 vs 6 022 [52]	Non inférieur	Supérieur (- 20 %)	Non inférieur
	Rivaroxaban	ROCKET-AF, N=14 264 [53]	Non inférieur	Non inférieur	Non inférieur
	Apixaban	ARISTOTLE, N=18 201 [54]	Supérieur (-21 %)	Supérieur (-31 %)	Supérieur (-11 %)
Sous-groupes					
Age ≥75					
	Dabigatran 150 mg	Sous-analyse de RELY, 40 % ≥ 75 ans [57]	Supérieur (-33 %)	Non inférieur, tendance supérieur	NA
	Dabigatran 110 mg		Non inférieur	Non inférieur	NA
	Rivaroxaban	Sous-analyse de ROCKET-AF, 44 % ≥ 75 ans [58]	Non inférieur	Non inférieur	NA (Non inférieur en composite efficacité)
	Apixaban	Sous-analyse de ARISTOTLE, 31 % ≥ 75 ans [59]	Supérieur (-29 %)	Supérieur (-36 %)	Non inférieur
Sexe (Femme versus homme)					
	Dabigatran	Absence de données retrouvées	NA	NA	NA
	Rivaroxaban	Absence de données retrouvées	NA	NA	NA
	Apixaban	ARISTOTLE [60]	Non inférieur	Non inférieur	Supérieur (-37 %)
Maladie rénale chronique					
	Dabigatran 150 mg	RELY, N=3 374 ; résultats pour CrCl<50ml/min [61]	Supérieur (-32 %)	Non inférieur	Non inférieur
	Dabigatran 110 mg		Non inférieur	Non inférieur	Non inférieur
	Rivaroxaban	ROCKET-AF, N=2 950, 20,7 % ; résultats pour CrCl=30-49 mL/min [62]	Non inférieur	Non inférieur	NA (Non inférieur en composite efficacité)
	Apixaban	ARISTOTLE, N=2 067, 14 %; résultats pour CrCl≤50ml/min (Cockcroft-Gault)[63]	Non inférieur	Supérieur (-50 %)	Non inférieur
Traitement warfarine bien contrôlé (résultats pour quartile du TTR le plus élevé)					
	Dabigatran 150 mg	RELY, N=1 482, 1 514 vs 1 509 [64]	Non inférieur	Non inférieur	Non inférieur
	Dabigatran 110 mg		Non inférieur	Non inférieur	Non inférieur
	Rivaroxaban	ROCKET-AF, N=13 997 [65]	Non inférieur	Inférieur (+25 %)	NA
	Apixaban	ARISTOTLE, N=4 552 [66]	Non inférieur	Supérieur (-25 %)	Non inférieur

* Efficacité : résultats pour le composite AVC ou embolie artérielle systémique ; Sécurité : résultats pour saignements majeurs tels que définis dans les essais cliniques pivots
AOD : anticoagulant oral direct ; AVK : antivitamine K ; CrCl : clairance à la créatinine ; TTR : *time in therapeutic range* ; vs : *versus*

1.1.2.3. Evaluation et place des anticoagulants oraux d'action directe dans la prévention des événements thromboemboliques artériels chez les patients avec fibrillation auriculaire en France

L'AMM des AVK en France remonte à plusieurs décennies [51]. Leur service médical rendu (SMR) a toujours été considéré comme important. Leur niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR) n'a initialement pas été évalué par la Commission de transparence (CT) de la Haute autorité de santé (HAS), conformément aux modalités d'évaluation de l'époque.

Entre 2008 et 2016, quatre AOD ont fait l'objet d'une évaluation initiale par la même commission, qui leur a octroyé un SMR important et une ASMR de niveau V (absence d'ASMR) dans l'indication de prévention des événements TEA chez les patients avec FA. Fin 2014, une première réévaluation des trois AOD commercialisés en France (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) a amené aux modifications suivantes :

- la dégradation du SMR du dabigatran d'important à modéré, dans l'ensemble de ses indications, synonyme d'une baisse de son remboursement à 35 % ; le SMR des autres AOD était maintenu au niveau important ;
- la préconisation de la prescription des AOD en 2^e intention après les AVK dans la prévention des AVC et des embolies systémiques dans l'indication FA (rationnel : absence d'antidote et de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation) ;
- la modification du niveau d'ASMR pour l'apixaban dans l'indication FA vers un niveau plus élevé d'ASMR IV (rationnel : meilleur niveau de preuve dans la démonstration de son intérêt *versus* warfarine).

En 2015, le dabigatran a été réévalué par la HAS à la demande du laboratoire (avis de décembre 2016), ce qui a conduit à la restauration d'un SMR de niveau important, « *dans l'attente de la prochaine réévaluation* » et malgré « *le maintien du rapport efficacité/effets indésirables moyen* ».

En février 2018, la CT a publié les conclusions d'une nouvelle réévaluation menée en 2017 et ayant inclus les résultats d'études observationnelles dont celles demandées lors de l'évaluation initiale des AOD. En conséquence, les modifications suivantes ont été apportées :

- passage des AOD en première intention au même niveau que le traitement AVK dans l'indication de FA, en précisant que « *le choix entre ces deux familles d'anticoagulants sera fait au cas par cas en tenant compte d'un nombre important de critères, notamment de l'âge, du poids, de l'état de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance et de la préférence du patient après information adaptée* » ;
- nouvelle dégradation du SMR du dabigatran (ramené à nouveau au niveau « modéré »), en précisant que l'impact de l'utilisation de son antidote en termes de morbi-mortalité par rapport à la prise en charge non spécifique habituelle ne pouvait « *être estimé à partir des données cliniques disponibles* » [51].

1.1.3. Les anticoagulants oraux dans la fibrillation auriculaire : les enjeux de leur utilisation en « vie réelle »

1.1.3.1. Utilisation et adhésion au traitement anticoagulant oral

Comme décrit précédemment, les différents écueils du traitement AVK ont amené à une sous-prescription du traitement ACO dans la FA et un défaut d'adhésion au traitement ACO par les patients. Le risque hémorragique du traitement ACO et la peur qu'il suscite sont également des raisons de ce défaut d'utilisation [67,68]. Du fait de la fréquence d'utilisation des AVK, du caractère pharmacodynamique de ses effets indésirables, et des difficultés potentielles de stabilisation de l'anticoagulation, les hémorragies liées aux AVK constituaient l'un des effets indésirables graves les plus fréquents parmi l'ensemble des effets indésirables graves rapportés [69]. En France, en 2007, une étude conduite par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance mesurant l'incidence des hospitalisations en lien avec les effets indésirables des médicaments avait montré que les AVK avaient la plus forte incidence d'hospitalisations pour effet indésirable (12,3 %) [70]. L'ANSM s'est engagée dans un programme de prévention de l'iatrogénie liée aux médicaments ACO depuis 1999, aussi bien auprès des patients que des professionnels de santé concernés. En 2012, l'ANSM concluait que si la consommation des médicaments AVK avait considérablement augmenté avec environ 900 000 patients traités par an, l'incidence des hospitalisations pour événements indésirables liés aux AVK était, quant à elle, restée stable [71].

Les conséquences de l'absence d'anticoagulation orale ou des arrêts de traitement chez les patients avec FA à risque d'AVC ont été bien décrites en termes d'évènements indésirables de santé [72]. Les AOD ont été développés pour remédier au recours insuffisant aux ACO. Les objectifs de leur développement étaient de permettre une prescription facilitée par des schémas posologiques plus simples et une absence de surveillance biologique rapprochée des patients. Ces mêmes avantages devaient en outre permettre une meilleure utilisation par les prescripteurs et les patients qui se voient dispensés de suivi biologique et ne doivent plus s'adapter à de multiples ajustements posologiques.

A contrario, les AOD disponibles ont une demi-vie courte et raccourcie comparativement aux AVK. Cette caractéristique, intéressante en cas de survenue d'évènement hémorragique ou de situation à risque hémorragique accrue, conditionne leur efficacité à une observance stricte, avec possiblement une moindre tolérance clinique en cas d'oubli de dose [73], en particulier *versus* AVK. De plus, l'absence de suivi biologique peut être considérée comme un frein au contrôle de l'observance du traitement par le médecin et éloigne les patients du système de soins. Or, le défaut d'adhésion aux traitements préventifs chroniques concernerait près de la moitié des patients indépendamment de leur âge, sexe ou de la pathologie sous-jacente pour laquelle ils sont traités [38,74].

Malgré sa simplification par rapport aux AVK, la prescription des AOD nécessite une adaptation posologique en fonction de certaines comorbidités ou comédications des patients (**Tableau 1**). Ainsi, chacun des trois AOD commercialisés en France est disponible sous deux dosages dans l'indication de prévention des évènements TEA dans la FA non valvulaire, un dosage standard (dabigatran 150 mg, rivaroxaban 20 mg, apixaban 5 mg) et un dosage réduit (dabigatran 110 mg, rivaroxaban 15 mg, apixaban 2,5 mg). Il existe en outre un dosage plus faible réservé à la prévention des ETEV après pose de PTG et de PTH, pour le dabigatran (75 mg) et le rivaroxaban (10 mg). Les critères de réduction de dose diffèrent entre chacun des trois AOD en lien avec les critères d'inclusion de leurs essais cliniques respectifs.

Pour l'ensemble de ces raisons, les modalités de prescription des AOD nécessitent aussi une attention particulière du prescripteur. Les modalités de prescription et d'utilisation de ces médicaments en situation réelle de soins, attendues comme meilleures comparativement à celles des AVK, constituent donc un objet d'évaluation important. Le respect de ces modalités conditionne en effet la « *transposabilité* » à la pratique clinique courante du bénéfice de ces traitement tel que mesuré dans leurs essais cliniques respectifs *versus* warfarine.

1.1.3.2. Profil de sécurité en situation réelle de soins

La *transposabilité* à la pratique clinique courante des résultats des ECR des AOD *versus* AVK dans la prévention des AVC chez les patients avec FA a été et reste toujours l'objectif d'un très grand nombre d'études observationnelles [75,76]. Elles reflètent l'utilisation de ces médicaments dans la population générale de patients non sélectionnés. Ces études ont été majoritairement réalisées à partir de bases de données de santé, notamment à partir des bases de remboursements nord-européennes et nord-américaines, mais aussi avec la constitution de registres *ad hoc*, dont ceux des sociétés savantes. La mise en commun et la comparaison des résultats des nombreuses études publiées sont rendues difficile d'une part par la nature diverse des données utilisées et d'autre part par les enjeux méthodologiques inhérents aux études observationnelles. Les résultats d'essais cliniques sont apparus généralement transposables à la pratique clinique courante, les études observationnelles réalisées concluant majoritairement à une efficacité et une sécurité des AOD au moins égales à celles des AVK [75].

La quasi-totalité des études s'est concentrée sur les deux types d'évènements évalués au cours des ECR, les évènements TEA d'une part, et les évènements hémorragiques d'autre part. En termes de sécurité, les AOD représentent une classe thérapeutique nouvelle pour laquelle le recul est encore insuffisant dans l'absolu, et faible comparé à celui des AVK. Le plan de gestion de suivi des risques européen accompagnant l'AMM des divers AOD mentionne ainsi la nécessité de surveiller d'autres effets indésirables non hémorragiques, et en particulier le risque de syndrome coronarien aigu avec le dabigatran et le risque d'hépatotoxicité avec les trois AOD disponibles en France [51]. En particulier, l'identification de nouveaux effets indésirables rares et ou passés inaperçus lors des ECR doit être envisagée comme pour tout médicament. Celle-ci amènera potentiellement à mettre en évidence des effets propres à chaque AOD comme ce fut par exemple le cas des effets immuno-allergiques observés sous fluindione. La recherche d'effets indésirables, non hémorragiques ou ne justifiant pas une hospitalisation, ne doit ainsi pas être négligée, et l'utilisation croissante des AOD tout comme leur possible extension à de nouvelles indications cardiovasculaires encouragent l'étude continue de leur profil de sécurité.

1.1.3.3. Maîtrise médicalisée des soins

Malgré l'attribution d'une absence d'ASMR en évaluation initiale, les AOD ont été commercialisés à un prix supérieur à celui des AVK. Cet écart de prix a eu des conséquences économiques importantes sur le financement du traitement médicamenteux de la FA en France, conséquences majorées en France par une adoption rapide et massive des AOD [77]. Cet écart de prix pose plus généralement la question générale de l'accès des patients aux nouveaux traitements,

bien que les répercussions pour les patients soient différentes en fonction des systèmes de santé. Ainsi en France, les AOD sont pris en charge par la sécurité sociale à hauteur de 65 % (sauf pour le dabigatran, désormais remboursé à 35 %) et, en plus de l'intervention des complémentaires de santé, les patients avec FA peuvent bénéficier d'une affections de longue durée (ALD) dite « exonérante » au titre de trouble du rythme de type FA [78].

Lors de leur commercialisation, le coût mensuel d'un traitement par AOD était en France de 75,78 € (72,21 € pour Eliquis®) *versus* 12,5 € pour celui des AVK en incluant le suivi biologique par INR. Ce prix dit « facial » doit être interprété avec précaution car il ne tient pas compte des négociations confidentielles ayant lieu au Comité économique des produits de santé lors de la fixation du prix des médicaments (remises effectuées par les laboratoires dans le cadre d'avenants conventionnels, accords prix-volume, etc.), des négociations des prix hospitaliers, ainsi que de la réduction des coûts attribuables aux hospitalisations pour AVC et hémorragies attendue si les résultats des ECR sont bien transposés à la pratique clinique. Cela relève de l'évaluation médico-économique en pharmaco-économie, ce qui sort du champ de cette thèse et de sa spécialité d'étude qu'est la pharmaco-épidémiologie. Ce point ne sera donc pas développé dans les travaux présentés mais on terminera ici sur quelques données économiques. Ainsi, selon une évaluation interne à l'Assurance Maladie à partir des remboursements des patients au régime général *stricto sensu*, les coûts des traitements AOD et AVK, exprimés en cumuls annuels mobiles, s'élevaient respectivement en mars 2017 à environ 310 millions *versus* 28 millions d'euros, toutes indications confondues.

Deux évaluations médico-économiques françaises des AOD *versus* AVK dans la prévention des AVC chez les patients avec FA en France ont été retrouvées dans la base Medline® [79,80]. Celle ayant inclus les trois AOD à ce jour disponibles et publiée en 2014 concluent que la warfarine et l'apixaban sont les deux choix de traitement optimaux [80]. La littérature internationale s'accorde globalement quant à elle sur le fait que les AOD sont coût-efficaces dans cette indication par rapport aux AVK [81,82], malgré des résultats discordants chez les patients les plus âgés [83]. De plus, pour le traitement AVK, les cliniques d'anticoagulation gérées par les pharmaciens se sont avérées rentables par rapport aux soins habituels et le génotypage des gènes CYP2C9 et VKORC1 s'est montré utile pour déterminer une dose initiale optimale [81].

1.2. Utilisation des bases de données de santé françaises pour l'évaluation pharmaco-épidémiologique des traitements anticoagulants oraux

1.2.1. Les bases de données de santé, outil de l'évaluation pharmaco-épidémiologique

1.2.1.1. Définitions

La pharmaco-épidémiologie est l'étude de la distribution et des déterminants des événements liés au médicament dans les populations humaines, réalisée en appliquant les connaissances issues de la pharmacologie, et les méthodes et les raisonnements issus de l'épidémiologie. Elle a pour but de décrire, expliquer, contrôler et prévoir les utilisations et les effets bénéfiques ou indésirables des médicaments dans ces populations [84].

Les données de santé « en vie réelle » ou observationnelles peuvent être définies comme toutes données obtenues en dehors du contexte d'un cadre expérimental, notamment par opposition aux données issues des ECR. Elles sont générées au cours du suivi habituel des malades dans le cadre de

la pratique clinique de routine, un contexte généralement dénommé « situation réelle de soins ». Les moyens de collecte de ces données sont en fait multiples (études observationnelles rétrospectives ou prospectives, registres, remboursements des soins médicaux, objets connectés, web, etc.), tout comme leurs finalités (information, soin, gestion comptable, recherche scientifique, etc.) [85,86]. De plus en plus, l'évaluation pharmaco-épidémiologique du médicament fait appel à des bases de données médico-administratives électroniques. Les données volumineuses que ces bases contiennent sont issues d'informations informatisées et collectées dans le cadre du recours aux soins des populations. Elles sont aujourd'hui souvent qualifiées à l'aide de la désignation de *big data* qui en souligne le caractère « massif » [87,88]. Cette expression devenue générique est appliquée à des données aussi diverses que celles issues de la finance et ou de la téléphonie, de telle sorte qu'il n'est pas toujours facile de savoir à quoi elle renvoie précisément. Une définition souvent citée réunit des critères initiaux dits des trois « V » (volume, vitesse, variété) auxquels se sont progressivement ajoutés trois autres « V » (valeur, variabilité et véracité). Les *big data* sont donc des données représentant de grandes quantités d'information, rapidement mises à jour et rapidement utilisables, mais hétérogènes et dont la « conformité » en terme de saisonnalité, qualité et pertinence clinique doit être prise en compte et évaluée [88].

Au sein des données informatisées utilisables pour l'évaluation en santé en général et pour l'évaluation pharmaco-épidémiologique en particulier, on distingue les données de santé (*health data*) informatisées de nature administrative (*administrative data*), médicale à savoir les dossiers médicaux informatisés (*electronic health record*) ou encore constituant un mélange des deux premières pouvant être désigné par le terme « données médico-administratives ». Quand le but premier de l'enregistrement de ces informations est de permettre de procéder au remboursement des soins de santé pour les patients assurés, on parlera de données administratives de remboursement (*claims data, insurance data* ou *reimbursement data*) [89–91]. Dans la littérature, les bases de données correspondantes sont souvent désignées sans référence précise à la nature des données qu'elles contiennent par « base ou système national de données de santé » (*national healthcare database* ou *national research database*) voire, avec le risque de confusion possible en épidémiologie, par le terme inapproprié de registres (*registry*) pour les bases nord-européennes [92].

1.2.1.2. Bases de données de santé informatisées : exemples, avantages et inconvénients

Parmi les bases de données de santé informatisées les plus connues et utilisées en pharmaco-épidémiologie, on peut citer celles des programmes gouvernementaux d'assurance maladie *Medicaid* (personnes et familles à faible revenu et disposant de peu de ressources) et *Medicare* (personnes d'au moins 65 ans, de moins de 65 ans et handicapées, ou atteintes d'insuffisance rénale terminale), ou de la *Veterans' Health Administration* aux États-Unis [93,94] ; les bases du nord de l'Europe [95] et la base *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) qui est quant à elle une base médicale de données de soins primaires issus de médecins généralistes [96].

La présentation des bases de données utilisées en pharmaco-épidémiologie ne peut se faire sans évoquer les regroupements et réseaux de bases de données qui concentrent aujourd'hui les efforts de la communauté internationale des pharmaco-épidémiologistes [97]. Le principe des réseaux de bases de données de santé est la mise en commun des données de santé « anonymisées » issues de bases d'origine différente et leur restructuration ou réorganisation suivant un modèle commun (*common data model*). Pour une étude donnée, ceci permet l'exploitation directe des informations

de chaque base ainsi réorganisée à l'aide d'un unique script informatique développé au sein d'un centre de coordination. L'avantage de cette approche est d'assurer la parfaite similitude des analyses réalisées dans chacune des bases, sans pour autant qu'un transfert des données sources soit nécessaire. Ces réseaux, en accroissant de manière importante la quantité et la diversité des données et donc des patients, ont pour objectif principal d'accélérer et d'améliorer la détection de signaux de sécurité des médicaments. Les deux initiatives les plus reconnues restent le système de surveillance post-AMM « *Sentinel* » (193 millions de personnes) [98,99], lancé en 2008 aux Etats-Unis et financé par la *Food and Drug Administration* (FDA) et le projet « *EU-ADR* » [100], financé par l'Union européenne la même année associant huit bases de quatre pays européens : Danemark, Italie, Pays-Bas et Royaume-Uni (30 millions de personnes). On peut également citer les regroupements de bases issues du projet européen *Arrhythmogenic potential of drugs* - ARITMO avec six bases de cinq pays, Allemagne, Danemark, Italie, Pays-Bas et Royaume-Uni (29 millions de personnes), du projet international de l'*Asian Pharmacoepidemiology network* - ASPEN, regroupant Australie, Corée, Japon, Taiwan, Suède et Etats-Unis (200 millions de personnes) [101] et du projet canadien du *Canadian Network for Observational Drug Effect Studies* -CNODES [102] avec les données des sept provinces canadiennes et celles des bases américaine '*MarketScan*' et du Royaume-Uni '*CPRD*' (plus de 100 millions de personnes).

Ces bases de données ont en commun un certain nombre d'avantages généraux pour l'évaluation pharmaco-épidémiologique, parmi lesquels on peut citer :

- la présence d'un grand nombre de patients permettant l'évaluation d'évènements rares et dont la constitution assure souvent une représentativité géographique d'une part (région, pays entier ou au-delà en cas d'approche multi-bases), et étendue à des groupes de population peu ou pas représentés dans les ECR d'autre part ;
- l'inclusion de données collectées en temps réel de manière systématique et indépendamment des objectifs de recherche, permettant d'une part d'éviter certains biais présents dans d'autres données comme les données déclaratives et d'autre part de faire une utilisation le plus souvent rapide de données récentes et recueillies exhaustivement ;
- un recul important avec des historiques d'enregistrement portant parfois sur plusieurs décennies, permettant l'évaluation longitudinale rapide d'évènements de santé nécessitant d'être étudiés à long terme ;
- un faible coût de production si l'on compare à volume égal aux données des études de terrain sachant que le plus souvent, les données incluses dans ces bases permettent d'avoir des informations détaillées sur les patients, leurs épisodes de soins et leurs coûts [87,94,103].

Parmi les limites générales communes à ces bases de données informatisées, on peut citer la complexité des données, la variabilité de leur structure en fonctions des particularités du système de santé et des évolutions de celui-ci au cours du temps, le relatif manque d'information médicale, les difficultés d'accès et d'utilisation ainsi que la représentativité pour certaines bases en lien avec le système assurantiel. La validité des analyses longitudinales peut ainsi être limitée par des changements dans les modes de prise en charge générale des patients par le système assurantiel. [88]. La limite principale pour la recherche en pharmaco-épidémiologie de l'utilisation des bases de données dites de remboursement réside donc dans la validité incertaine des informations cliniques qu'elles contiennent. Il faut rajouter pour certaines bases de données, l'absence de connaissance de l'indication d'une prescription, l'absence quasi-totale d'information concernant les traitements reçus en cours d'hospitalisation, et l'absence d'information concernant les résultats des explorations

paracliniques. La description détaillée des données, la validation des événements mesurés dans les bases par retour au dossier patient [104–108], l'enrichissement des données administratives par des données médicales et le soin apporté au protocole d'étude des données issues de ces bases sont donc autant de prérequis indispensables à leur utilisation optimale [88,109,110].

1.2.1.3. Etudes observationnelles et bases de données de santé : niveau de preuve scientifique et place dans la décision en santé publique

Les études basées sur les données des ECR, d'autant plus si elles ont une forte puissance et ne présentent pas de biais majeur, sont considérées comme offrant le meilleur niveau de preuve scientifique par les principales agences de santé [111,112].

Cependant, l'utilisation des données de santé en vie réelle, lorsqu'elles sont analysées dans le cadre d'un protocole d'étude rigoureux avec l'interprétation précautionneuse correspondante des résultats obtenus, conduit également à l'obtention de résultats scientifiques de haut niveau de preuve [113–115]. L'attribution systématique aux études observationnelles d'un faible niveau de preuve par opposition aux ECR est aujourd'hui obsolète. Il a en effet été démontré que les résultats de ces deux types d'études bien conduites ne différaient pas [116,117]. Pourtant, des publications d'études observationnelles aux résultats entachés de biais classiques mais majeurs viennent régulièrement jeter la suspicion sur la qualité et le niveau de preuve à associer à l'ensemble des études observationnelles, dont les études pharmaco-épidémiologiques. Un des exemples les plus tristement célèbres dans cette perspective est celui apporté par la démonstration observationnelle d'une réduction du risque cardiovasculaire associée à l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause. Une réduction de 30 % du risque de maladie coronaire était retrouvée dans de nombreuses études observationnelles [118], jusqu'à la publication des résultats de l'essai clinique randomisé « *Women's Health Initiative* » qui retrouva, pour ce risque, une augmentation de 29 % [119]. Cette discordance de résultats a été par la suite facilement expliquée [120,121], et a fait cas d'école pour l'explication du biais de déplétion des susceptibles et du biais de temps immortel, aux effets particulièrement redoutables [122]. A ce risque de biais s'ajoute celui des biais de sélection et de confusion. Les biais de confusion revêtent une importance particulière sur bases de données administratives pour lesquelles on ne dispose d'aucune information pour des variables cliniques importantes et pour les habitudes de vie. L'important volume d'informations de ces bases a cependant permis, avec les progrès des capacités computationnelles informatiques, de généraliser l'emploi de méthodes statistiques permettant de prendre en compte de façon robuste les biais de confusion liés aux variables mesurées et non mesurées [123–127].

A condition de prendre en compte le biais de temps immortel, le schéma d'étude observationnelle basé sur l'inclusion de nouveaux utilisateurs du médicament et utilisant un comparateur actif demeure, lorsque qu'il est possible, celui qui mime le plus le schéma d'étude des ECR [128], pouvant aller jusqu'à l'émulation d'un *target trial* [129,130], ce qui assure un très haut niveau de preuve scientifique aux résultats produits.

De plus en plus d'études pharmaco-épidémiologiques sont ainsi conduites et publiées, et de plus en plus sont demandées par les autorités de santé après la mise sur le marché d'un nouveau médicament. L'extension de leur utilisation est souhaitable dans le domaine de la pharmaco-surveillance, afin de compléter l'arsenal permettant d'assurer la veille sanitaire concernant le médicament, et de diminuer les risques de voir survenir des crises sanitaires comme aux Etats-Unis

avec le VIOXX® [131,132] ou en France avec le MEDIATOR® [133,134]. Par ailleurs, lorsque les ECR n'existent pas, ne sont pas faisables, ou présentent des limites importantes (faible effectif, courte durée de suivi, groupe de patients exclus, questions éthiques, urgence de besoins thérapeutiques, etc.) [135,136], les études observationnelles pharmaco-épidémiologiques sont une alternative ou un complément pour obtenir des informations sur l'utilisation, l'efficacité et la sécurité des médicaments [137]. Elles sont également génératrices de nouvelles hypothèses dans ces trois sous-domaines de la pharmaco-épidémiologie et sont devenues un outil de décision en santé publique de plus en plus utilisé [114,138].

1.2.2. Les bases de données de santé françaises

1.2.2.1. Bref historique et évolution de l'utilisation des bases de données de santé françaises

Pour des raisons historiques de création, les bases de données de santé françaises ont été jusqu'à encore récemment désignées comme les bases de données de l'Assurance Maladie. Si l'idée visionnaire et la création des bases de données par l'Assurance Maladie remontent respectivement à la fin des années 1980 et au début des années 2000, il faut attendre l'affaire MEDIATOR® en 2009 pour voir la montée en charge de l'utilisation de ces données à des fins de recherche, bien que leur exploitation existait déjà, surtout à l'échelle régionale [139]. En effet c'est l'étude menée par la Caisse nationale de l'Assurance maladie (Cnam, alors Caisse nationale de l'Assurance Maladie des travailleurs salariés, CNAM-TS) mettant en évidence une association entre l'exposition à l'anorexigène benfluorex et les hospitalisations pour cardiopathies valvulaires et remplacement valvulaire qui a initié une prise de conscience de l'intérêt de ces données pour la surveillance du médicament et la santé publique plus largement. Cette prise de conscience s'est accompagnée d'une refonte de la surveillance du médicament en France. La CNAM-TS constitue alors dès 2010 une équipe dédiée à la réalisation de ce type d'études, le Département études de santé publique (DESP) piloté par les Dr Philippe Ricordeau et Alain Weill, en collaboration avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé devenue Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). L'ANSM va par la suite développer sa propre capacité d'analyse à l'aide de la Cnam, qu'elle complètera en finançant dès 2015 deux plateformes universitaires de pharmaco-épidémiologie, la plateforme DRUGS-SAFE (*DRUGS Systematised Assessment in real-life Environment*), dirigée par le Pr Antoine Pariente (CHU de Bordeaux) et la plateforme PEPS (Pharmaco-épidémiologie des produits de santé) dirigée par le Pr Emmanuel Oger (CHU de Rennes), toutes deux consortium d'équipes de recherche. Parallèlement, les équipes de recherche Inserm, notamment à Bordeaux et Toulouse, utiliseront largement l'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB). Ce dernier est réglementé par l'arrêté ministériel du 20 juin 2005 et résulte d'un échantillonnage au 1/97e sur le numéro de sécurité sociale ou NIR des bénéficiaires de l'Assurance maladie, qu'ils soient ouvreurs de droit ou ayants droit. Il contient les principales caractéristiques administratives et sociodémographiques des bénéficiaires, qu'ils aient ou non perçu des remboursements de soins, ainsi que les prestations versées par l'Assurance maladie et les informations relatives aux séjours hospitaliers. L'EGB a été créé à des fins de recherche pour la réalisation d'études longitudinales sur le suivi de la consommation de soins et des taux de recours aux soins [140].

La loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016 a permis la création en avril 2017 du système national de données de santé (SNDS), comprenant les données des bases existantes complétées des causes de décès collectées par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales décès de l'Inserm. A terme, il comprendra des données issues des organismes complémentaires et des maisons départementales des personnes handicapées. La loi prévoit une large ouverture de ces données à tous ceux voulant les utiliser à des fins de recherche, d'étude ou d'évaluation présentant un caractère d'intérêt public, notamment en supprimant l'exigence d'un décret en Conseil d'Etat pour recueillir le NIR. Cette loi distingue, en fonction du risque de ré-identification des patients, les données agrégées, qui sont rendues disponibles directement en *open data*, et les données individuelles dites «ré-identifiantes», qui sont accessibles soit de manière permanente par les organismes ayant une mission de service public (Cnam, ANSM, Santé publique France, etc.), soit sur projet après qu'une demande d'accès spécifique a été traitée par l'Institut national des données de santé à la suite de l'examen du projet par un comité scientifique indépendant. Cette loi va donc permettre d'accroître encore l'utilisation des bases de données de santé françaises par tous les acteurs de la recherche dont celle sur le médicament, avec notamment l'accès aux données par les organismes privés dont les industries du médicament.

1.2.2.2. Présentation des bases de données de santé françaises

a) Littérature

La description des bases de données de santé françaises dans la littérature s'est longtemps cantonnée à l'article de Tuppin *et al* de 2010 [141] et de Moulis *et al* de 2014 [142]. En 2017, deux nouveaux articles, un des équipes bordelaises INSERM U1219 et Bordeaux *PharmacoEpi*, INSERM CIC1401 [143] et un de la Cnam [144], sont venus compléter la description de ces bases. Pris ensemble, ces articles permettent de donner une idée précise de l'architecture des bases mais aussi des éléments du système de soins français, permettant d'en comprendre le contenu. Le paragraphe ci-dessous présente brièvement et schématiquement le contenu actuel des bases en développant les caractéristiques utiles à la compréhension des travaux de cette thèse.

b) Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie et Programme de médicalisation des systèmes d'information

Les bases de données de santé françaises sont organisées autour d'un élément central, le NIR de chaque individu, à savoir son numéro d'inscription au répertoire des personnes physiques. Un NIR est attribué par l'INSEE à chaque personne résidant sur le territoire français. L'universalité du système d'Assurance maladie français a permis l'existence de ces bases couvrant l'ensemble des personnes vivant en France. La constitution des bases reflète ainsi son organisation spécifique tant au niveau du circuit de l'information que dans la subdivision des données, par régime spécifique d'Assurance maladie, selon le secteur professionnel des bénéficiaires. Le régime le plus important est le régime général (environ 50 millions de bénéficiaires) [144]. Les données de ce dernier sont celles utilisées dans cette thèse pour des raisons de complétude optimale entre 2006 et 2016. De manière générale, la manipulation des données passe par l'utilisation de divers codes détaillés ci-dessous, avec les classifications correspondantes.

Jusqu'en 2017 avec la création du SNDS qui les a complétées, ces bases de données de santé françaises étaient constituées par le lien réalisé, via le NIR, entre la base du « Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie » (SNIIRAM) et la base du « Programme de médicalisation des systèmes d'information » (PMSI) [143,144].

La base de données SNIIRAM contient des données individuelles et « *anonymisées* » sur l'ensemble des remboursements de dépenses de santé des personnes résidant sur le territoire français, pour les soins ambulatoires et ceux réalisés dans les établissements de santé privés. On y retrouve des données sociodémographiques : la date de naissance, le sexe, le statut vital et également le fait que l'assuré bénéficie de la couverture maladie universelle complémentaire. Cette dernière constitue un indicateur socio-économique important car, accordée sur conditions de ressources, elle permet la prise en charge gratuite de la part complémentaire des dépenses de santé de l'assuré. Cette information est pertinente pour les patients d'âge inférieur à celui de la retraite. Au-delà de cet âge, l'utilisation d'un indice socio-économique écologique est encore possible de façon pertinente [145]. Il s'agit d'un indice de défavorisation au niveau communal calculé à partir de données socio-économiques issues du recensement que sont le revenu fiscal médian par unité de consommation, la part des diplômés de niveau baccalauréat dans la population de 15 ans ou plus non scolarisée, la part des ouvriers dans la population active de 15 à 64 ans, et la part des chômeurs dans la population active de 15 à 64 ans. Cet indicateur ne fait pas partie des données « natives » du SNIIRAM ; il est proposé et calculé au sein du DESP à la Cnam.

La base de données SNIIRAM contient aussi des informations administratives sur les professionnels de santé, dont les prescripteurs. Pour les médecins libéraux, la spécialité médicale (par exemple médecins généralistes, cardiologues, orthopédistes, etc.) est notamment disponible. Cette information n'est pas disponible pour les médecins salariés, principalement médecins hospitaliers. Au sein de la base SNIIRAM, le référentiel médicalisé regroupe les données médicales des patients pour les types de prise en charge suivants : ALD dites « exonérantes », soins et arrêts continus de plus de 6 mois, invalidité ainsi que les accidents du travail et maladies professionnelles. Ces données sont principalement des diagnostics relatifs à la pathologie justifiant la prise en charge par l'Assurance maladie, comme par exemple ceux validés par les médecins conseils de l'Assurance maladie et conditionnant l'attribution du statut d'ALD. Ces diagnostics sont codés selon la dixième édition de la classification internationale des maladies (CIM-10).

Parmi les remboursements de soins, une partie importante des données concernent les remboursements des médicaments. Les informations de remboursements sont ainsi disponibles pour trois types de médicaments dans les bases de données françaises : les médicaments remboursables délivrés en pharmacie de ville, les médicaments dits « *en sus* des groupes homogènes de séjour », directement remboursés aux hôpitaux par l'Assurance maladie, et enfin les médicaments rétrocédés dans les pharmacies à usage intérieur des hôpitaux publics. Ces derniers comprennent principalement les médicaments faisant l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation, ainsi que les médicaments en double circuit ville-hôpital comme les antiviraux contre l'hépatite B et C et ceux contre le virus de l'immunodéficience humaine. Un système de codes permet l'identification de ces divers médicaments dans la base SNIIRAM : le code commun de la classification *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), le code identifiant de présentation (CIP) pour les médicaments de ville, et le code UCD pour « unité commune de dispensation » pour les médicaments rétrocédés et *en sus* des groupes homogènes de séjour. Pour chaque délivrance de médicament en ville, le code CIP fournit des informations détaillées sur la spécialité : nom commercial du produit, principe actif, dosage de chaque unité de prise, nombre d'unités par boitage, et voie d'administration. Les données

de remboursements d'actes de biologie, d'imagerie, de soins infirmiers, de kinésithérapie ainsi que les données de remboursements de consultations et d'actes médicaux, codés selon la dernière version en vigueur de la Classification commune des actes médicaux (CCAM), sont également présentes dans la base de données SNIIRAM [144].

La base de données PMSI fournit des informations détaillées sur toutes les hospitalisations en France et actes tarifant réalisés au cours de ces hospitalisations, y compris concernant les données relatives aux consultations et actes externes. Les études réalisées dans cette thèse utilisent principalement les données du champ « médecine chirurgie obstétrique » (MCO). Les informations sont issues des résumés d'unité médicale (RUM), qui réalisent une synthèse du séjour du patient qui doit être conforme au contenu du dossier médical. Ces RUM contiennent l'information médicale du séjour hospitalier d'un patient résumée à l'aide de trois niveaux de diagnostics. La morbidité principale doit y être renseignée au titre du diagnostic principal, qui peut être complété par le diagnostic relié. Depuis 2009, le diagnostic principal du RUM est le problème de santé (maladie, syndrome, symptôme, lésion traumatique ou intoxication le plus souvent) qui a motivé l'admission du patient dans l'unité médicale, qui a été pris en charge pendant le séjour, et qui a été déterminé à la sortie de l'unité. Le diagnostic relié se doit de rendre compte de la prise en charge du patient lorsque le diagnostic principal n'y suffit pas en termes médico-économiques. Il est l'affection motivant la prise en charge indiquée par le diagnostic principal soit, sauf exception, une maladie chronique ou de longue durée ou un état permanent, présent au moment du séjour (exemple : séance de chimiothérapie pour tumeur en diagnostic principal associée à un diagnostic relié indiquant la localisation du cancer). Les diagnostics associés significatifs, enregistrés à la fin du séjour dans l'unité médicale en connaissance de l'ensemble des informations acquises au cours de celui-ci, représentent les affections, symptômes, ou tout autre motif de recours aux soins, coexistant avec le diagnostic principal et constituant des problèmes de santé distincts supplémentaires ou des complications de la morbidité principale ou de son traitement [146]. L'identification des informations médicales dans la base PMSI se fait à l'aide de codes issus de la CIM-10. Les actes médicaux figurant dans le RUM sont codés selon la dernière version en vigueur de la CCAM.

c) Nature et limites des données

Les données des bases françaises sont donc des données administratives à but comptable, destinées au remboursement des assurés, mais enrichies de données issues d'un diagnostic médical. Ces diagnostics sont d'une part ceux présents dans le référentiel médicalisé de la base SNIIRAM, dont les diagnostics d'ALD. Ce sont d'autre part les diagnostics des médecins spécialistes qui émettent les RUM. D'un point de vue pharmaco-épidémiologique, et dans ce document, on parlera ainsi, pour qualifier ces bases, de bases de données médico-administratives (BDMA) françaises. La création du SNDS conforte d'ailleurs cette « catégorisation » car les données existantes ont été enrichies de nouvelles données médicales avec les causes médicales de décès.

En tant que BDMA, ces bases reflètent donc les remboursements de soins mais ne permettent pas, dans le cas des remboursements de médicaments par exemple, de certifier que les patients ont effectivement consommé les médicaments délivrés, ou qu'ils l'aient réellement fait dans le temps suivant le remboursement. Certaines informations médicales sont, par construction, manquantes car ne servant pas au remboursement à proprement dit. C'est le cas par exemple de l'information sur l'indication ou la posologie prescrite des médicaments remboursés. L'information sur les médicaments non remboursés dits *over-the-counter* - OTC disponibles en ville et tous les autres

médicaments délivrés au cours d'une hospitalisation (pris en charge au sein des groupes homogènes de séjour) n'est pas disponible dans les bases.

Les BDMA françaises ne contiennent pas non plus les résultats des examens médicaux, comme les résultats biologiques ou radiologiques, ainsi que des informations cliniques exhaustives comme la taille, le poids, la tension artérielle du patient, ses habitudes alimentaires dont sa consommation d'alcool, son niveau d'exercice physique ou d'exposition exact au tabac ou aux polluants atmosphériques, ou encore ses prédispositions génétiques. Contrairement à d'autres bases, elles ne renferment pas de notes médicales rédigées par les professionnels de santé (texte libre) concernant l'état de santé des patients et les soins prodigués. Néanmoins, qu'il s'agisse de l'indication, de la posologie des traitements aussi bien que de l'identification de certaines données cliniques manquantes, des hypothèses peuvent être faites pour approcher ces informations à l'aide des consommations de soins corrélées à ces données manquantes. Enfin, il est à ce jour impossible de distinguer les spécialités des divers médecins hospitaliers de telle sorte que l'identification des prescripteurs se résume souvent à trois groupes : médecins généralistes, médecins hospitaliers et les divers spécialistes du secteur privé.

S'il serait tentant de résumer les BDMA françaises au lien entre une base de remboursements des soins médicaux ambulatoires (la base SNIIRAM) avec une autre base de remboursements des soins d'hospitalisation (la base PMSI), ce serait en minimiser toute la complexité et en donner une fausse représentation. Cette complexité tient autant à la volumétrie qu'à l'architecture et l'évolution de leurs données depuis leur création dont, rappelons-le encore une fois, le but premier n'était pas et n'est toujours pas la recherche scientifique. La génération des données même est donc susceptible d'être influencée par des objectifs comptables qui s'éloignent des informations originelles du dossier patient [147]. Cette limite doit être prise en compte dans l'interprétation des résultats des études menées sur ces bases, en particulier dans l'identification des comorbidités et la définition des événements d'intérêt. Elle renvoie à la question de la validité des données évoquée dans le paragraphe 1.2.1. L'apprentissage et l'utilisation appropriée de ces bases restent ainsi une tâche ardue. En plus des limites générales de ce type de bases évoquées plus haut, une attention particulière doit être portée à la complétude *a priori* des données, par type de régime et par type de prestation, ainsi qu'à l'identification des individus et aux possibilités de « ruptures » de leur suivi au cours du temps. L'utilisation de ces bases et des résultats qui en émanent requièrent donc en permanence beaucoup de prudence.

1.2.3. Utilisation des bases médico-administratives françaises pour l'évaluation pharmaco-épidémiologique des anticoagulants oraux

Avec l'extension du remboursement des AOD à l'indication chronique de la prévention des AVC en France à l'été 2012, la Cnam, en collaboration avec l'ANSM, a inscrit à son programme de travail 2013 l'évaluation de l'utilisation, de l'efficacité et de la sécurité comparatives des traitements AOD *versus* AVK en situation réelle de soins. Cette décision intervenait dans le contexte de restructuration de la surveillance du médicament en France et de la publication par l'agence américaine du médicament, la FDA, d'une alerte de pharmacovigilance rapportant la survenue de nombreuses hémorragies sous dabigatran aux Etats-Unis [148]. Cette alerte, qui peut aujourd'hui être interprétée comme la traduction d'un phénomène connu appelé *Weber effect* [84], aura d'ailleurs entraîné une vague de suspicion sur ces nouveaux produits dans une partie de la communauté scientifique,

accompagnée d'une forte reprise médiatique qui a pu avoir des conséquences sur les attitudes et la prise en charge des patients [149]. La question économique associée à la commercialisation des AOD et qui a été décrite dans les sections précédentes a également concentré l'intérêt de la Cnam, dans le cadre de la problématique générale de la maîtrise médicalisée des soins, rendue plus complexe par l'arrivée de médicaments coûteux comme les AOD.

Ainsi dès mars 2013, est constituée au sein du DESP de la Cnam, une équipe projet *ad hoc* avec mise en place d'une étude d'utilisation consistant à décrire les conditions d'utilisation des AOD chez les patients débutant un ACO au dernier trimestre 2012 puis au premier semestre 2013. Ce travail aboutira à l'organisation le 27 novembre 2013 de la première (et dernière) communication commune entre ANSM, HAS et Cnam autour des situations de prescription et d'utilisation des AOD en France, situations qualifiées de « préoccupantes » lors de la conférence de presse [71]. Les résultats de cette première étude mettaient en effet en évidence des instaurations de traitement par AOD dans des situations de risque hémorragique, ce qui a permis de rappeler les conditions de bon usage des AOD, alors recommandés en alternative des traitements AVK [150]. En parallèle a été mis en place au DESP un suivi trimestriel puis semestriel du nombre de patients pour lesquels un ACO était remboursé, par type d'ACO et par AOD, en particulier pour les initiations de traitement.

A l'été 2013 est lancé le projet NACORA pour nouveaux anticoagulants oraux (NACO) et risques associés, collaboration Cnam-ANSM visant à évaluer l'efficacité et la sécurité comparatives à court terme des AOD *versus* AVK. Il se constituait de deux études : NACORA switch réalisée à l'ANSM avec l'étude des patients en situation de relai AVK vers AOD, et l'étude NACORA BR ciblant les patients débutant un AOD mais non préalablement traités par ACO (AVK ou AOD). Ces deux études ont été réalisées avec un faible recul en termes d'utilisation des AOD, permettant seulement d'évaluer les risques à trois mois de suivi et avec des effectifs limités. Les deux études ont conclu à l'absence de signal sur la sécurité et l'efficacité à court terme avec les AOD en situation d'initiation ou de relai d'un traitement AVK, comparativement au traitement AVK. Les conclusions du rapport sur les nouveaux utilisateurs étaient les suivantes : « *Les résultats de cette étude observationnelle à partir des bases de données médico-administratives françaises (SNIIRAM-PMSI) sont rassurants quant au bénéfice/risque des Naco à court terme et cohérents avec les résultats des autres études observationnelles publiées à ce jour. Ils ne montrent pas d'excès de risques hémorragique ou thrombotique artériel chez les patients débutant un traitement par NACO (dabigatran et rivaroxaban) versus AVK dans les 90 premiers jours de traitement, et ce dans le contexte français de montée en charge de ces médicaments. En termes de survenue d'AVC ischémiques à 90 jours de traitement, il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les NACO et les AVK chez les patients atteints de fibrillation non valvulaire. En termes de risques, ces résultats ne permettent toutefois pas de conclure s'agissant de l'usage prolongé de ces traitements. Une étude avec un suivi plus long prenant en compte l'observance des traitements est donc nécessaire pour préciser la balance bénéfique/risque des NACO en vie réelle* » [151]. A la suite des études NACORA, la Cnam et l'ANSM ont annoncé qu'elles poursuivraient l'évaluation NACORA à long terme.

Après la publication des études NACORA [27,152] à l'été 2015, la Cnam a décidé de continuer l'étude de l'utilisation des AOD dans l'indication de la FA en l'élargissant aux problématiques d'adhésion au traitement. En effet, en plus du programme de travail commun Cnam-DESP avec l'ANSM, la Cnam a initié sa propre action de maîtrise médicalisée sur les AOD avec la réalisation de plusieurs vagues de visites médicales et entretiens confraternels auprès des prescripteurs. L'objectif

était aussi de délivrer des messages de bon usage aux prescripteurs, messages auxquels seront intégrés les résultats des études menées au DESP concernant l'utilisation des AOD et l'adhésion des patients au traitement AOD dès que disponibles au moment de la réalisation des documents supports des visites.

Ici ont débuté les travaux inclus dans cette thèse. Ces derniers ont été menés strictement dans le cadre du programme de travail du DESP de la Cnam ; les développements qu'ils pouvaient appeler ont été discutés pour pouvoir être intégrés à ce programme.

1.3. Objectifs de la thèse

L'arrivée d'une alternative thérapeutique aux traitements AVK a constitué une évolution thérapeutique importante pour la prévention des AVC chez les patients avec FA, impactant aussi bien les prescripteurs que les patients. Elle s'est accompagnée de diverses attentes dans l'optimisation de l'utilisation de l'anticoagulation orale chez ces patients. Avec le vieillissement de la population et l'augmentation concomitante de la prévalence de la FA, l'utilisation des ACO est encore appelée à croître au cours des années à venir et ce, aussi longtemps qu'ils constitueront la pierre angulaire de la prise en charge médicamenteuse de cette pathologie. Dans le contexte économique actuel, le bon usage des AOD, traitements onéreux, a ainsi constitué un sujet d'étude pour la Cnam. Pour ces raisons, passée la réalisation des études NACORA en réponse aux signaux de pharmacovigilance émis précocement après la commercialisation des AOD, la Cnam a décidé de poursuivre l'évaluation en situation réelle de l'utilisation et de la sécurité des anticoagulants.

L'objectif général de ce travail de thèse était donc la poursuite et l'approfondissement de l'étude, en situation réelle de soins, de l'utilisation et de la sécurité des ACO chez les patients avec FA à partir des BDMA françaises.

Pour atteindre cet objectif, la première étape a été de décrire et analyser l'utilisation des ACO chez les patients avec FA.

1. Dans une première partie nous avons cherché à optimiser l'identification des patients avec FA dans les BDMA françaises en développant un algorithme visant à identifier la FA chez les patients débutant un traitement ACO sans FA directement identifiable à partir des données d'ALD ou d'hospitalisation ;
2. Nous avons ensuite réalisé deux études visant à mesurer d'une part l'adhésion au traitement ACO chez les patients avec FA débutant un traitement ACO à l'aide des indicateurs de l'observance et ses facteurs associés et d'autre part la persistance comparative aux ACO ;
3. Dans une étude d'utilisation, nous avons cherché à décrire l'évolution de la couverture anticoagulante chez les patients avec FA après l'arrivée des AOD dans l'indication associée à la FA ainsi que les potentielles situations d'utilisation inappropriée des ACO.

La seconde étape, pour atteindre cet objectif, a consisté en l'étude de la sécurité des AOD en se focalisant sur les effets indésirables non hémorragiques. Pour cela, nous avons interrogé le service de pharmacovigilance de l'ANSM afin qu'il nous transmette les potentiels signaux de sécurité à explorer issus de la notification spontanée relative aux AOD. Une étude a ainsi été réalisée afin d'investiguer simultanément les différents signaux de sécurité transmis.

Les analyses statistiques de l'ensemble des travaux de cette thèse ont été intégralement réalisées par Cécile Billionnet et Anke Neumann, en plus de leur participation à la réflexion et à la conception générale des études.

Ces études ont fait l'objet de quatre articles scientifiques acceptés et d'un manuscrit soumis, tous dans des revues internationales à comité de lecture. Elles ont également fait l'objet de trois communications orales courtes (*spotlight session*) et de communications affichées, présentées entre 2016 et 2018 au congrès annuel de la Société internationale de pharmaco-épidémiologie (2016,

2017, 2018 International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management) et au congrès du groupe européen sur l'utilisation du médicament (2017 European drug utilisation research group conference).

Les articles publiés et le manuscrit soumis sont présentés dans la suite de ce mémoire de thèse ; les communications orales et affichées sont listées en **Annexe 1** avec les autres travaux, hors thématique de thèse, effectués dans le cadre du travail quotidien d'expert de Santé publique à la Cnam au cours de ces trois dernières années.

2. UTILISATION DES BASES DE L'ASSURANCE MALADIE POUR L'ANALYSE DE L'UTILISATION DES ANTICOAGULANTS ORAUX DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE

2.1. Identification de la fibrillation auriculaire dans les bases de données médico-administratives françaises

2.1.1. Problématique

La question de l'identification de la FA dans les BDMA françaises apparaît comme un début logique à tout travail portant sur l'utilisation des ACO sur ces bases. Cette question s'est posée dès la réalisation des études du projet NACORA [27,152]. L'identification de la FA dans les bases est rendue difficile par la réunion de deux facteurs que sont d'une part l'existence d'autres indications thérapeutiques pour les ACO et d'autre part la nature-même des données disponibles dans les BDMA françaises.

En effet, en plus de la prévention des événements TEA dans la FA, les AOD sont aussi indiqués dans la prévention primaire des ETEV après pose de PTH ou PTG. Les traitements AVK et AOD sont aussi indiqués dans le traitement et la prévention secondaire des TVP/EP, en relai de l'héparine pour les AVK. Or, l'indication des traitements remboursés est absente dans les bases médico-administratives françaises et la prise en charge de la FA et possiblement celle des TVP peuvent être exclusivement ambulatoires. Si, comme pour l'identification de toute pathologie dans ces bases, l'utilisation de l'information à caractère médical est possible, elle ne peut suffire dans le cas de la FA. Les données permettant l'identification de la FA se résument en effet à l'utilisation du code CIM-10 « I48, *Fibrillation et flutter auriculaires* ». Ce dernier peut être recherché, d'une part, au sein des codes diagnostiques principaux et associés des résumés d'hospitalisation de la base PMSI, et d'autre part, dans le référentiel médicalisé de la base SNIIRAM incluant les diagnostics rattachés aux ALD. Cependant, tous les patients avec FA n'ont pas forcément déjà été hospitalisés ou ne sont pas tous en ALD pour FA, rendant l'identification exhaustive des patients avec cette pathologie impossible en l'état actuel des données.

Cette situation a conduit à imaginer une solution *ad hoc* intermédiaire, visant à étendre l'identification des patients FA au-delà de ceux identifiés via le code diagnostique I48 des ALD et des hospitalisations, en utilisant les caractéristiques de ces derniers en termes de remboursements de soins considérés comme « traceurs » d'une FA. L'idée et le travail de construction d'un algorithme identifiant les patients FA au sein du groupe des patients nouvellement traités par ACO dont l'indication n'était pas directement identifiable datent de 2013. Un premier algorithme, basé sur les données des patients débutant un traitement ACO au dernier trimestre 2012, a servi à la réalisation des études NACORA dont les rapports ont été mis en ligne en juillet 2014 sur Ameli.fr.

Le travail de thèse a consisté à reprendre l'algorithme alors construit sur un faible effectif de patients avec un objectif double. D'une part, permettre l'amélioration de l'algorithme en le présentant à l'expertise externe de cliniciens et, d'autre part, tester analytiquement ses performances sur des périodes de temps différentes et des volumes de données plus importants. La

valorisation de l'algorithme développé était un des objectifs affichés du travail de thèse ; la revue de spécialité *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* a été ciblée dans cette perspective, de par son expertise dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie et de l'utilisation des BDMA pour l'évaluation du médicament, et de par sa volonté affichée de favoriser la publication de travaux permettant d'améliorer la validité des résultats obtenus à l'aide de ce type de données [153].

2.1.2. Identification de la fibrillation auriculaire chez les patients débutant un traitement anticoagulant oral à partir des bases de données médico-administratives françaises

2.1.2.1. Résumé de l'article

Billionnet C, Alla F, Bérigaud E, Pariente A, Maura G. Identifying atrial fibrillation in outpatients initiating oral anticoagulants based on medico-administrative data: results from the French national healthcare databases. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017; 26:535-543

Objectif. L'identification dans les BDMA de la FA prise en charge en ambulatoire chez les patients traités par ACO est rendue difficile par l'absence de l'indication des traitements dans ces bases. En plus de l'indication orthopédique justifiant une hospitalisation, les ACO sont également prescrits pour traiter les TVP/EP, possiblement non hospitalisées. Un algorithme a été développé pour identifier la FA dans les BDMA françaises chez les patients débutant un ACO pour lesquels aucun diagnostic de FA n'était retrouvé dans l'historique de leurs données de remboursements à l'aide des données médicales disponibles.

Méthodes. Parmi les patients initiant un ACO en 2013 dans les BDMA françaises, ceux hospitalisés pour des indications orthopédiques ont tout d'abord été exclus. Les patients pour lesquels une FA ou une survenue récente de TVP/EP étaient directement identifiables à partir des diagnostics d'ALD et d'hospitalisation ont été considérés comme des patients avec FA ou TVP/EP « certaines ». Un ensemble de variables dites « traceuses » de la FA *versus* TVP/EP (remboursement de médicaments, actes CCAM, motifs d'hospitalisation, visites chez un spécialiste) a été recherché dans les six semaines précédant l'initiation du traitement ACO chez les patients avec indication FA ou TVP/EP « certaine » puis inclus, avec l'âge et le sexe des patients, dans un modèle de régression logistique discriminant l'indication FA *versus* TVP/EP. Le modèle final, sélectionné en utilisant la comparaison des aires sous la courbe ROC à partir d'un échantillon test tiré aléatoirement, a permis d'obtenir un algorithme identifiant les patients avec FA « probable » parmi les patients initialement sans indication retrouvée dans les bases.

Résultats. Parmi les 256 418 patients débutant un ACO, 37 388 ont été exclus car hospitalisés pour acte orthopédique. Les indications FA et TVP/EP ont été directement identifiées chez 61 329 et 59 859 patients respectivement, laissant 88 488 patients sans indication « certaine ». Les variables retenues dans le modèle final discriminant l'indication FA *versus* TVP/EP (c-index : 0,93) incluaient les caractéristiques démographiques, avoir eu un cardiologue comme prescripteur initial, avoir été hospitalisé pour AVC/AIT, avoir eu des remboursements d'antiarythmiques, de bêtabloquants,

d'autres antihypertenseurs, d'un enregistrement Holter, d'une échocardiographie, de tests de la fonction thyroïdienne et l'absence de remboursement de dosage de D-dimères. En fixant une spécificité de 95 % (sensibilité : 65 %), 41 % des patients initialement sans indication du traitement AOD ont été reclassés en patients avec FA « probable ». Des résultats similaires ont été obtenus en reconstruisant l'algorithme sur 250 159 nouveaux utilisateurs d'ACO en 2014.

Conclusions. Parmi les patients débutant un ACO, sans diagnostic pour FA retrouvé dans les bases, un algorithme combinant les données de remboursements de soins ambulatoires et hospitaliers a permis de reclasser 2 patients sur 5 comme étant traités pour FA. En l'absence de retour possible au dossier médical du patient, la construction de ce type d'algorithme peut constituer une solution utilisable dans les études pharmaco-épidémiologiques pour limiter le biais de sélection lié à l'absence d'indication renseignée dans les BDMA.

2.1.2.2. Article publié : Identifying atrial fibrillation in outpatients initiating oral anticoagulants based on medico-administrative data: results from the French national healthcare databases

Identifying atrial fibrillation in outpatients initiating oral anticoagulants based on medico-administrative data: results from the French National Healthcare databases.

Cécile Billionnet¹, MSc, PhD; François Alla¹, MD, PhD; Éric Bérigaud²; MD Antoine Pariente^{3,4}; Géric Maura^{1,3}, PharmD.

¹ Department of Studies in Public Health, French National Health Insurance, 75 986 Paris Cedex 20, France.

² Service médical, Echelon local du Val-de-Marne, National Health Insurance (CPAM), Créteil, France.

³ Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team PHARMACOEPIDEMIOLOGY, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France

⁴ CHU de Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

Corresponding author: Géric MAURA, Direction de la stratégie, des études et des statistiques - Département des études en santé publique, Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés; 50, Avenue du Pr André Lemierre, 75 986 Paris Cedex 20; Phone +33172602338; geric.maura@cnamts.fr.

Running head: Identification of atrial fibrillation outpatients in claims

Keywords: atrial fibrillation, algorithms, outpatients, database, anticoagulants, France.

Abbreviations: AF (atrial fibrillation); DVT/PE (deep vein thrombosis/pulmonary embolism); OAC (oral anticoagulant); VKA (Vitamin K antagonist); NOAC (Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant); LTD (long-term diseases); ICD (International Classification of Diseases); PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information); SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie).

Conflict of Interest: The authors are employees of the French National Health Insurance (CNAMTS/CPAM) and have no conflicts of interest with the Pharmaceutical Industry.

We confirm that this manuscript has not been published elsewhere; it was the subject of an oral presentation at the EuroDURG 2014 scientific meeting, Groningen, The Netherlands.

All authors have approved the manuscript and agree with submission to *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.

Word count:

Manuscript: 2952 (without abstract and references); abstract: 249; Number of figures: 3; Number of tables: 3; Number of references: 33

Take-Away points

What is already known about this subject?

- Claims databases are increasingly used to prospectively monitor the patterns of use of newly approved medications, as they provide real-time access to health care information on large populations.
- Identifying treatment indications, such as atrial fibrillation, from claims data is challenging when the outpatient indication is not available, as this diagnosis cannot be reliably identified by inpatient data.
- The limited validity of existing algorithms illustrates that more reliable approaches need to be developed to identify AF patients from administrative data, especially considering both claims and hospitalization data.

What this study adds

- An algorithm combining inpatient and outpatient claims data demonstrated good performance to identify atrial fibrillation outpatients from a population of more than 250,000 patients initiating oral anticoagulant therapy in a large nationwide healthcare database;
- The algorithm constitutes a powerful and simple tool for the identification of AF outpatients for whom no diagnostic information is available in administrative databases;
- In observational studies designed to study the use and comparative effectiveness of OAC in AF, this algorithm based on both inpatient and outpatient data should allow more reliable identification of patients presenting this indication from claims databases.

Abstract.

Background. Identifying atrial fibrillation (AF) in outpatients treated with oral anticoagulants (OAC) from claims databases is challenging when the outpatient indication is not available, as OAC are also prescribed for deep vein thrombosis/pulmonary embolism (DVT/PE) that may be treated in the ambulatory setting. An algorithm was developed to identify AF in outpatients initiating OAC from medico-administrative data.

Methods. Among patients initiating OAC in 2013 in the French healthcare databases, those treated for orthopedic indications were excluded. Patients with a history of AF or DVT/PE directly identified from available medical data, mainly hospital discharge diagnoses, were considered to be 'confirmed AF or DVT/PE patients'. Demographics of these patients and their health care utilization data prior to OAC initiation were then included in a logistic regression model discriminating AF *versus* DVT/PE indications. The final model selected, comparing c-index, provided an algorithm identifying AF from among initially unclassified patients assumed to be either AF or DVT/PE outpatients.

Results. Among 256,418 patients initiating OAC, 37,388 were excluded, 61,329 AF and 59,859 DVT/PE patients were directly identified, leaving 88,488 unclassified patients. The final model (c-index: 0.93) included demographics, cardiologist prescriber, hospitalization for stroke, use of antiarrhythmics/beta-blockers/antihypertensive drugs and undergoing a Holter/echocardiography procedure, thyroid function tests, but no D-dimer tests. With a specificity of 95% (sensitivity: 65%), 41% of the unclassified patients were assumed to be AF outpatients. Similar results were obtained on 250,159 new users in 2014.

Conclusion. This algorithm combining inpatient and outpatient claims data performed relatively well to identify AF outpatients initiating OAC.

Introduction

Claims databases, which provide real-time access to health care information on large populations, are increasingly used to prospectively monitor the patterns of use of newly approved medications. The efficiency of this monitoring is highly dependent on the ability to identify health outcomes related to treatment indications.¹⁻⁴

This issue is of prime importance for the early surveillance of non-vitamin K antagonist (VKA) oral anticoagulants (NOACs). NOACs have been launched as therapeutic alternatives to VKAs in the prevention of arterial thromboembolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF), the most common form of sustained cardiac arrhythmia.⁵⁻⁷ Reliable identification of the indication for which NOACs were prescribed to the patients is therefore crucial in order to monitor appropriate use of these drugs or to compare efficacy either between products or *versus* VKAs.

Comprehensive outpatient data are required in claims databases in order to thoroughly identify treatment indications such as AF, as this chronic condition can be diagnosed and treated in an outpatient setting for several years.⁸ However, OAC indications also include a second condition that can be treated in the ambulatory setting: the treatment and prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism (DVT/PE). The lack of outpatient diagnosis data in claims databases is challenging as it can result in selection bias, by including in population study patients not presenting AF or only considering those in whom AF can be easily identified on the basis of in-hospital management.

A recent review of the literature on the validity of existing algorithms illustrates that more reliable approaches need to be developed to allow identification of AF patients from administrative data. This review concluded that these novel approaches should especially consider both claims and hospitalization data instead of simply the patients' medical records in order to increase the sensitivity of the algorithms.⁹

In this context, the aim of this study was to develop an algorithm for the identification of AF *versus* DVT/PE indications in outpatients initiating OAC, using data from the French nationwide health insurance databases, which provides medico-administrative data including both outpatient claims and hospital discharge data, but not the medical indication for each reimbursement.

Material and methods

Data sources

The study was conducted on medico-administrative data from the French national health insurance system (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie, SNIIRAM) database linked to the French hospital discharge database (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information; PMSI).

The SNIIRAM database covers the entire French population (65.3 million inhabitants in 2012) and is divided into several specific schemes including the general scheme *stricto sensu* (around 75% of the population). It contains individualized, anonymous, and comprehensive data on health spending reimbursements. Demographic data include date of birth, gender, and vital status. Drugs are coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification. The medical indication for each reimbursement, including outpatient reimbursements, and medical records (such as smoking status, results of laboratory tests or medical imaging procedures) are not available in the SNIIRAM database. However, information on severe and costly long-term diseases (LTD), for which health expenditures are fully reimbursed, is available providing LTD diagnoses coded according to the International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10).

The PMSI database provides detailed medical information from all French hospitals, including discharge diagnosis ICD-10 codes and medical procedures performed during the hospital stay. The French healthcare databases (SNIIRAM and PMSI databases) have already been described and successfully used in epidemiological and pharmacoepidemiological studies.^{10–14}

Study population

This study was based on the population covered by the French National Health Insurance general scheme *stricto sensu*, i.e. around 50 million people. The study focussed on patients who initiated treatment with OAC (NOAC or VKA) between 1st January 2013 and 31st December 2013. The year 2013 corresponded to the first calendar year in which both VKA and NOAC were available as NOAC were introduced in end-2012 in France for prevention of stroke in AF patients. The index date was the date of the first identified OAC reimbursement during the inclusion period.

Patients were therefore eligible when they had received at least one reimbursement for OAC during the inclusion period and no reimbursement for any OAC during the previous 24 months, had been covered by the general scheme for at least four years before the date of the first identified OAC reimbursement, with no interruption of this cover during this four-year period. Patients who had undergone elective hip or knee replacement surgery or any lower limb orthopedic procedure (OAC indication for primary prevention of venous thromboembolism) during a 6-week pre-index period were excluded.

Development of the algorithm for identification of AF outpatients

Confirmed AF was defined as the presence of one of the following criteria: hospitalization with a diagnosis of AF (discharge diagnosis ICD-10 code I48 in any of the three possible positions: principal, related or associated diagnoses) between 2006 (as far back as the French databases go) and the index date; electrical cardioversion procedure or radiofrequency ablation between 2006 and the index date; AF LTD (ICD-10 code I48) ongoing at the index date.

Confirmed DVT/PE was defined as the presence of one of the following criteria during a 6-week pre-index period: hospitalization with a diagnosis of PE (discharge diagnosis ICD-10 code I26 in any position) or DVT (discharge diagnosis ICD-10 codes I80, I81 or I82, except I80.0 in any position), Doppler ultrasound examinations, CT venography, MR venography or pulmonary scintigraphy.

After exclusion of patients initiating OAC for a lower limb orthopedic indication, two groups of patients were identified according to the above definitions: confirmed AF patients and confirmed DVT/PE patients.

Patients with both confirmed AF and DVT/PE were excluded.

A predictive model was then developed using “confirmed AF vs DVT/PE” as dependent variable and “demographic data” and “health care utilization claims” as independent covariates (see statistical analysis).

Finally, the predictive model was applied to identify AF vs DVT/PE in the remaining unclassified outpatients without confirmed AF or DVT/PE.

Covariates

The covariates considered in this study consisted of the patients’ demographic characteristics, AF risk factors and components of the standard care pathway for the diagnosis and management of AF *versus* DVT/PE. The selection of these covariates was based on information derived from the published literature on the management of AF and DVT/PE.^{5,6,8,15,16} They included age, gender, type of prescriber at index date (private cardiologist *versus* other physicians), and specific claims data during the six weeks preceding the index date. The 6-week pre-index period was defined after several sensitivity analyses as the most relevant period to capture information concerning the indications for initiation of OAC therapy (data not shown).

Claims data included reimbursements for cardiovascular drugs used in the treatment of AF (use or initiation of antiarrhythmics, beta-blockers and other antihypertensive drugs), AF diagnostic procedures (Holter, echocardiography and thyroid function tests), visit to a private cardiologist, hospitalizations for arterial thromboembolic events (ischemic stroke or transient ischemic attack or systemic arterial embolism), and no reimbursements for D-dimer assay, which can be used for the diagnosis of DVT/PE.

Data analysis

Covariates discriminating confirmed AF patients *versus* DVT/PE patients with a p -value < 0.20 (χ^2 tests) were selected as candidates for multivariate analysis. Patients identified as presenting confirmed AF or DVT/PE were randomly divided into a training sample (50% of patients) and a validation sample (the remaining 50%). Multivariate logistic regression was performed using AF as the dependent variable and the selected covariates as explanatory variables to develop the algorithm on the training sample. The training sample was used to estimate logistic regression coefficients, while the validation sample was used to select the best model based on an area under ROC curve (c-index).

The best model was selected according to a step-by-step procedure. First, covariates were sorted in the order in which they were selected for inclusion (0.20 significance level) in the model by using forward selection on the training sample, leading to a set of k retained covariates. Second, following the order obtained in the first step, the k covariates were included one-by-one in the logistic regression model. For each additional covariate included, when the c-index of the current model was significantly higher than that of the previous model, the covariate was selected in the final model. The c-indices for two different models were compared using the test developed by *Hanley and Haijan-Tijaki*¹⁷ (0.05 significance level). Covariates that were collinear with other covariates were excluded or combined, depending on their contribution to the ROC curve. The final logistic model provided the predicted probability P for the patients to have AF. The predictive accuracy of the final model was assessed by determining discrimination (c-indices) and calibration, both evaluated on the validation sample. Calibration was evaluated by plotting the observed proportions of confirmed AF against the predicted proportion of AF for 20 groups of equal size defined by ranges of individual predicted probabilities. Fractional polynomials were applied to the predicted probability P to improve model calibration, which resulted in a final predicted probability P' .¹⁸ The predicted probability for patients to have AF was then calculated for each patient of the unclassified group using estimates from the multivariate logistic model. Patients with a predicted probability above a given cutoff value were assumed to be AF outpatients. Different cutoff values were chosen to obtain fixed values of algorithm sensitivity (e.g. proportion of confirmed AF patients correctly identified as having AF) ranging from 90% to 97.5%, resulting in different specificity values (e.g. percentage of confirmed DVT/PE patients correctly identified as not having AF). All statistical analyses were carried out with SAS software, version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

External validity of the algorithm

External validation based on manual review of the patients' medical records, which would constitute the gold standard, was not possible due to the anonymous nature of the data extracted from the French healthcare database. Consequently, validation of the algorithm based on the 2013 cohort of new OAC users was performed by replicating the analyses in patients who initiated OAC in 2014. When applying the algorithm on the 2014 cohort, the same covariates and dependent variables and the same assessment procedure were used.

Results

Algorithm specifications

Identification of confirmed AF and DVT/PE. In 2013, 256,418 new users of OACs were identified: 37,388 patients treated after lower limb orthopedic procedures were excluded, 61,329 patients were identified as having confirmed AF (86% based on discharge diagnoses, 6% based on specific medical procedures and 27% based on LTD), 59,859 patients were identified as having confirmed DVT/PE (40% based on discharge diagnoses, 92% based on specific medical imaging), and 88,488 outpatients with no identified indication remained unclassified (Figure 1). The sociodemographic data and clinical characteristics of the patients of these three groups are presented in Table 1. NOAC new users represented 50.0%, 32.2% and 55.3% of the patients included in these three groups respectively.

Multivariate logistic regression model. The sociodemographic data and clinical characteristics of the patients of these three groups are presented in Table 1. The distribution of patient characteristics was not significantly different (χ^2 test: $p \geq 0.05$) between training and validation samples (data not shown). The proportion of confirmed AF patients was 50.3% in the training sample and 50.9% in the validation sample. All of the previously defined covariates were eligible for multivariate logistic regression analysis, as all covariates discriminated confirmed AF versus DVT/PE with a p-value < 0.20 (χ^2 tests). The final logistic model included 14 independent covariates (Table 2). The strongest predictors for confirmed AF were use of antiarrhythmic drugs, initiation of beta-blockers, no D-dimer assay and age ≥ 80 versus < 65 years.

The final equation for the predicted probability P' was as follows:

$$P' = \exp(\text{logit}) / (1 + \exp(\text{logit})),$$

$$\text{with logit} = 0.977 + 1.520 \log P + 2.140 P^3.$$

Figure 2 shows the ROC curve obtained from the final model applied to the validation sample. The model presented a c-index of 0.93 [0.92; 0.93], indicating a high level of accuracy. The calibration curve showed good concordance between observed and predicted AF proportions (Figure 3).

Choice of a cutoff value. The sensitivity and specificity for the various cutoff values are presented in Table 3. With a cutoff value providing a specificity of 95% (sensitivity: 63%), the algorithm identified 39% of patients assumed to have AF among the 88,488 initially unclassified patients.

Performance of the algorithm

Among the 250,159 new users of OAC in 2014, 62,310 patients were classified as having confirmed AF, 60,147 patients were classified as having confirmed DVT/PE, and 85,730 patients remained unclassified. With a cutoff value providing a specificity of 95% (sensitivity: 63%), the algorithm classified 40% of the initially unclassified patients as AF outpatients.

Discussion

Principal findings

The algorithm developed in this study by using medico-administrative data demonstrated good performances for the identification of AF outpatients in a large nationwide healthcare database that does not include outpatient indication or medical records. Almost one half of the patients for whom no indication for OAC therapy was identified by means of the available medical data (mainly hospitalization discharge diagnosis or LTD diagnosis ICD-10 codes, I48), were classified as presenting AF on the basis of health care utilization data, after selecting a cutoff associated with a high specificity for the probability of AF predicted by the algorithm. Analysis of data from the 2014 cohort was used for validation and allowed us to confirm the performance of the algorithm.

Strengths

To our knowledge, this is the first published study to develop this type of algorithm, using contemporary medico-administrative data from both inpatient and outpatient settings.⁹ The studies published to date, which used data before the introduction of NOACs, were based on a review of medical records and mostly considered specific populations such as elderly or hospitalized patients.^{9,19} Conversely, in this study, we selected both inpatients and outpatients initiating OAC with no age-related selection criteria as the population source. The choice of covariates entered into the model was based on information derived from the published literature on the management of AF, and after describing the health care utilization of patients identified by using ICD-10 diagnosis codes only.^{5,8,20–22} Besides, the characteristics of this contemporary cohort of initiating OAC therapy for AF appeared to be consistent with those reported in recent published studies on the management of AF.^{21–24}

Our algorithm constitutes a powerful and simple tool for the identification of AF outpatients for whom no diagnostic information is available in administrative databases. The choice to use a

cutoff resulting in high specificity was driven by research objectives as such a tool would be particularly useful for studies on OAC use, effectiveness, or cost-effectiveness assessment, and would be especially adapted to the context of OAC new-user studies, corresponding to the setting in which this algorithm was developed.²⁵ A 95% specificity cutoff was therefore preferred over those with lower specificity but higher sensitivity, as it better ensured that patients classified as AF patients by the algorithm were actually treated for AF indication, which helps to mitigate confounding, mainly selection bias, in such studies.

Limitations

One of the main limitations of this study is that the diagnosis of AF in hospitalized patients or LTD status for AF was considered to be the gold standard, ie, AF identified by I48 ICD-10 codes in the SNIIRAM-PMSI databases, as validation studies based on manual review of the patients' electronic medical records or patient's chart are complex to perform directly on French databases, which are rendered irreversibly anonymous by a complex two-level procedure.¹⁰ The quality of our algorithm is therefore intimately dependent on the quality of these data, especially PMSI data. The ICD-10 code I48 from the PMSI database is a billing code that has not been strictly validated, as no study has previously assessed its ability to accurately identify patients with AF in the PMSI database. However, although miscoding remains a possibility, the quality of the information contained in the French hospital inpatient prospective payment system, introduced progressively from 2004 to 2008, has considerably improved and this database is used by French authorities as the main index for public hospital budget allocations, with the corresponding introduction of internal and external quality control processes. Moreover, PMSI data are currently used by the French Institute for Public Health Surveillance to monitor incidence/prevalence rates of cardiovascular diseases such as myocardial infarction, stroke, heart failure and venous thromboembolism, and the results of these surveys are consistent with results derived from French registries.²⁶⁻²⁹ Recent studies assessing the quality of PMSI data, including ICD-10 codes, to identify healthcare outcomes have shown these data to be reliable for epidemiological purposes.^{30,31} Furthermore, the results of pharmacoepidemiological studies based on data from French healthcare databases were consistent with the results of studies performed on other US and European databases, including studies on nonvalvular-AF patients.^{32,33} Confirmed AF patients were also identified using the LTD diagnosis ICD-10 code I48 from the SNIIRAM database. These LTD codes provide validated medical data, including diagnoses from the ambulatory setting, as a patient can only obtain LTD status when requested by a physician, including a general practitioner. A health insurance physician must then validate the LTD registration. Finally, as the ICD-10 diagnosis code I48 still needs to be validated in French Healthcare databases, our algorithm may not be able to be fully generalized to other medico-administrative databases.

Due to the choice of a cutoff value providing a specificity of 95% (sensitivity: 63%), it is very likely that the remaining unclassified patients are a mixed group of DVT/PE patients and AF patients. Also, other patterns of OAC prescribing such as VKA use for secondary prevention after myocardial infarction or off-label use cannot be excluded in a minority of these unclassified patients.

This algorithm would have performed differently in a cohort comprising both incident and prevalent OAC-treated patients, as some variables of our algorithm, such as initiation of cardiovascular drugs, are likely to be specific to newly diagnosed AF. Similarly, as this algorithm was based on OAC new users, all untreated or undiagnosed cases of AF therefore cannot be identified.

As this algorithm was developed on the basis of mostly inpatient health care claims, its efficiency can be expected to be influenced by the prevalence of the disease in the source population and the modalities of management of AF. For these same reasons, the sensitivity of the algorithm may have been overestimated and, in this case, patients at very low risk would be poorly discriminated. Finally, it is likely that the performance of the algorithm will be different in other databases according to the available data and the specificity of the healthcare setting in the considered country.

Conclusion

In the absence of medical records and outpatient diagnoses in medico-administrative databases, this algorithm provides a simple tool to more accurately identify AF in patients initiating OAC therapy. This study highlights the value of incorporating health care utilization data to determine health outcomes in observational studies based on claims databases, which should provide opportunities for future research.

Acknowledgments

The authors thank Dr Saul, medical translator, for assistance in writing the manuscript.

References

1. Carnahan RM. Mini-Sentinel's systematic reviews of validated methods for identifying health outcomes using administrative data: summary of findings and suggestions for future research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 90–99. doi:10.1002/pds.2318.
2. Mapel DW, Frost FJ, Hurley JS, et al. An algorithm for the identification of undiagnosed COPD cases using administrative claims data. *J Manag Care Pharm JMCP* 2006; 12: 457–465.
3. Niu B, Forde KA, Goldberg DS. Coding algorithms for identifying patients with cirrhosis and hepatitis B or C virus using administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 107–111. doi:10.1002/pds.3721.
4. Gardarsdottir H, Egberts ACG, van Dijk L, Sturkenboom MCJM, Heerdink ER. An algorithm to identify antidepressant users with a diagnosis of depression from prescription data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 7–15. doi:10.1002/pds.1677.
5. Steinberg BA, Piccini JP. Anticoagulation in atrial fibrillation. *BMJ* 2014; 348: g2116–g2116. doi:10.1136/bmj.g2116.
6. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive Summary. *Chest* 2012; 141: 7S–47S. doi:10.1378/chest.1412S3.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
8. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014; 213. doi:10.2147/CLEP.S47385.
9. Jensen PN, Johnson K, Floyd J, Heckbert SR, Carnahan R, Dublin S. A systematic review of validated methods for identifying atrial fibrillation using administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 141–147. doi:10.1002/pds.2317.
10. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Médecine Interne* 2015; 36: 411–417. doi:10.1016/j.revmed.2014.11.009.
11. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique* 2010; 58: 286–290. doi:10.1016/j.respe.2010.04.005.
12. Weill A, Païta M, Tuppin P, et al. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 1256–1262. doi:10.1002/pds.2044.
13. Blin P, Dureau-Pournin C, Foubert-Samier A, et al. Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database. *Eur J Neurol* 2015; 22: 464–471. doi:10.1111/ene.12592.
14. Lugardon S, Roussel H, Sciortino V, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Triptan use and risk of cardiovascular events: a nested-case-control study from the French health system database. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 801–807. doi:10.1007/s00228-007-0332-2.
15. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet* 2016; 388: 3060–3073. doi:10.1016/S0140-6736(16)30514-1.
16. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. In: *The Cochrane Collaboration (ed.) Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2016. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010864.pub2>. Accessed January 9, 2017.
17. Hanley JA, Hajian-Tilaki KO. Sampling variability of nonparametric estimates of the areas under receiver operating characteristic curves: an update. *Acad Radiol* 1997; 4: 49–58.
18. Sauerbrei W, Meier-Hirmer C, Benner A, Royston P. Multivariable regression model building by using fractional polynomials: Description of SAS, STATA and R programs. *Comput Stat Data Anal* 2006; 50: 3464–3485. doi:10.1016/j.csda.2005.07.015.
19. Cotté F-E, Chaize G, Kachaner I, Gaudin A-F, Vainchtock A, Durand-Zaleski I. Incidence and Cost of Stroke and Hemorrhage in Patients Diagnosed with Atrial Fibrillation in France. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: e73–e83. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.022.
20. Lévy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. *The College of French Cardiologists. Circulation* 1999; 99: 3028–3035.

21. Mabo P, Leenhardt A, Jaillon P, et al. Fibrillation atriale, description de la prise en charge par les cardiologues, étude observationnelle. Résultats de l'étude Factual. *Ann Cardiol Angéiologie* 2009; 58: 151–158. doi:10.1016/j.ancard.2009.01.002.
22. Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P, et al. Risk Profiles and Antithrombotic Treatment of Patients Newly Diagnosed with Atrial Fibrillation at Risk of Stroke: Perspectives from the International, Observational, Prospective GARFIELD Registry. Hernandez AV (ed.). *PLoS ONE* 2013; 8: e63479. doi:10.1371/journal.pone.0063479.
23. The FALSTAF Study Group. Influence of age on the prescription of vitamin K antagonists in outpatients with permanent atrial fibrillation in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 32–38. doi:10.1002/pds.1329.
24. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: Extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104: 115–124. doi:10.1016/j.acvd.2010.11.012.
25. Moride Y, Abenhaim L, Yola M, Lucein A. Evidence of the depletion of susceptibles effect in non-experimental pharmacoepidemiologic research. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 731–737.
26. de Peretti C, Nicolau J, Tuppin P, Schnitzler A, Woimant F. Évolutions de la prise en charge hospitalière des accidents vasculaires cérébraux en court séjour et en soins de suite et de réadaptation entre 2007 et 2009 en France [Acute and post-acute hospitalizations for stroke in France: recent improvements (2007-2009)]. *Presse Médicale* 2012; 41: 491–503. doi:10.1016/j.lpm.2012.01.032.
27. French Institute for Public Health Surveillance (InVS). Rapport - Étallonage du PMSI MCO pour la surveillance des infarctus du myocarde - Année 2003. Available at: <http://invs.santepubliquefrance.fr//Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2010/Etallonage-du-PMSI-MCO-pour-la-surveillance-des-infarctus-du-myocarde-Annee-2003/Version-francaise/Rapport-Etallonage-du-PMSI-MCO-pour-la-surveillance-des-infarctus-du-myocarde-Annee-2003>. Accessed October 10, 2016.
28. Tuppin P, Cuerq A, de Peretti C, et al. Two-year outcome of patients after a first hospitalization for heart failure: A national observational study. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107: 158–168. doi:10.1016/j.acvd.2014.01.012.
29. French Institute for Public Health Surveillance (InVS). Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Venous thromboembolism: hospitalized patients and mortality in France in 2010]. Available at: http://invs.santepubliquefrance.fr//beh/2013/33-34/2013_33-34_2.html. Accessed October 10, 2016.
30. Pierron A, Revert M, Goueslard K, et al. Évaluation de la qualité métrologique des données du programme de médicalisation du système d'information (PMSI) en périnatalité : étude pilote réalisée dans 3 CHU [Evaluation of the metrological quality of the medico-administrative data for perinatal indicators: A pilot study in 3 university hospitals]. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique* 2015; 63: 237–246. doi:10.1016/j.respe.2015.05.001.
31. Giroud M, Hommel M, Benzenine E, et al. Positive Predictive Value of French Hospitalization Discharge Codes for Stroke and Transient Ischemic Attack. *Eur Neurol* 2015; 74: 92–99. doi:10.1159/000438859.
32. Bouillon K, Bertrand M, Maura G, Blotière P-O, Ricordeau P, Zureik M. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematol* 2015; 2: e150–e159. doi:10.1016/S2352-3026(15)00027-7.
33. Maura G, Blotière P-O, Bouillon K, et al. Comparison of the Short-Term Risk of Bleeding and Arterial Thromboembolic Events in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Newly Treated With Dabigatran or Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonists: A French Nationwide Propensity-Matched Cohort Study. *Circulation* 2015; 132: 1252–1260. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015710.

Figure legends

Figure 1. Study population flow-chart.

Figure 2. ROC curve for the final multivariate logistic model discriminating AF vs DVT/PE.

Figure 3. Calibration plot for the final multivariate logistic model discriminating AF vs DVT/PE.

Figure 1. Study population flow-chart.

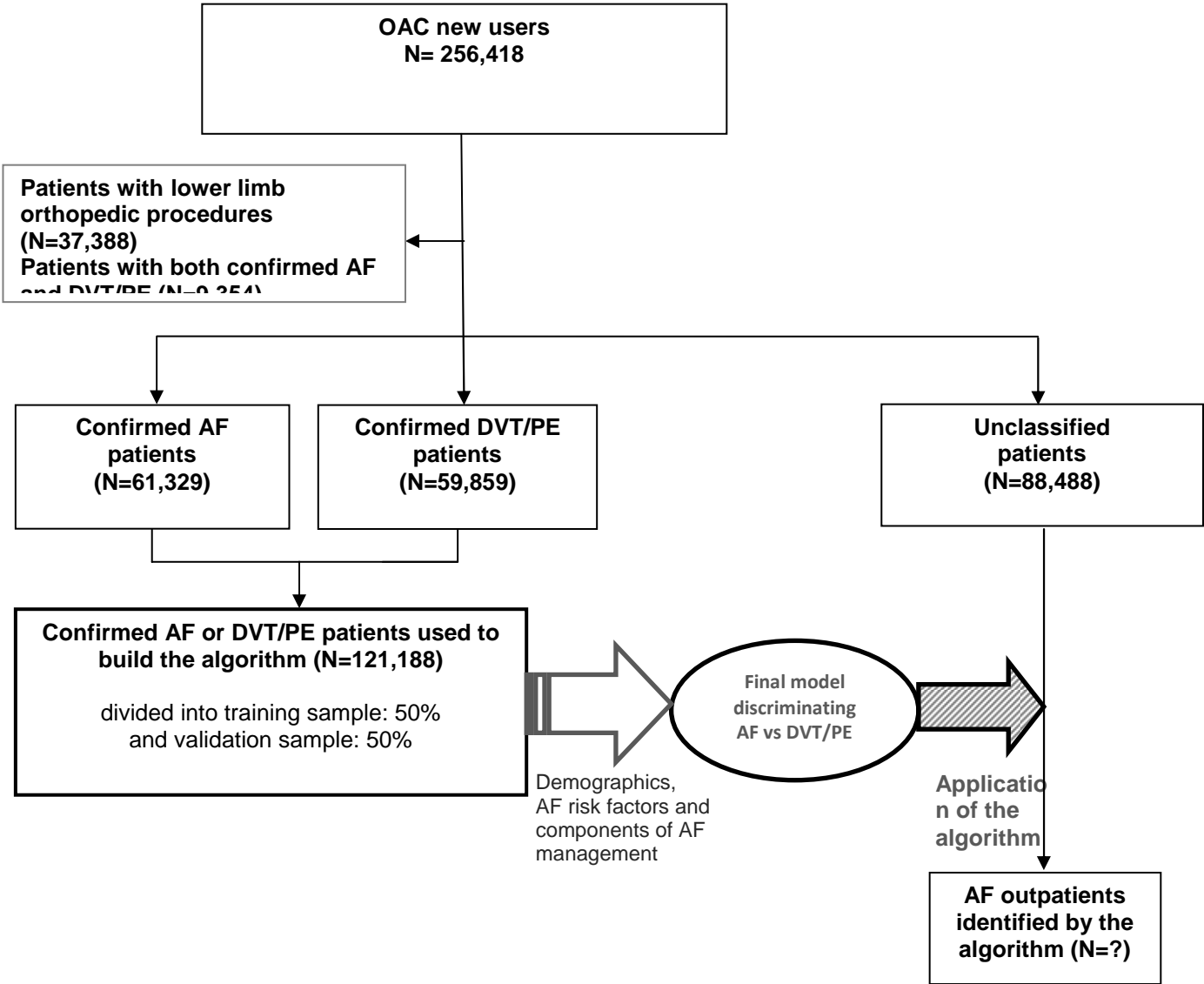


Figure 2. ROC curve for the final multivariate logistic model discriminating AF vs DVT/PE.

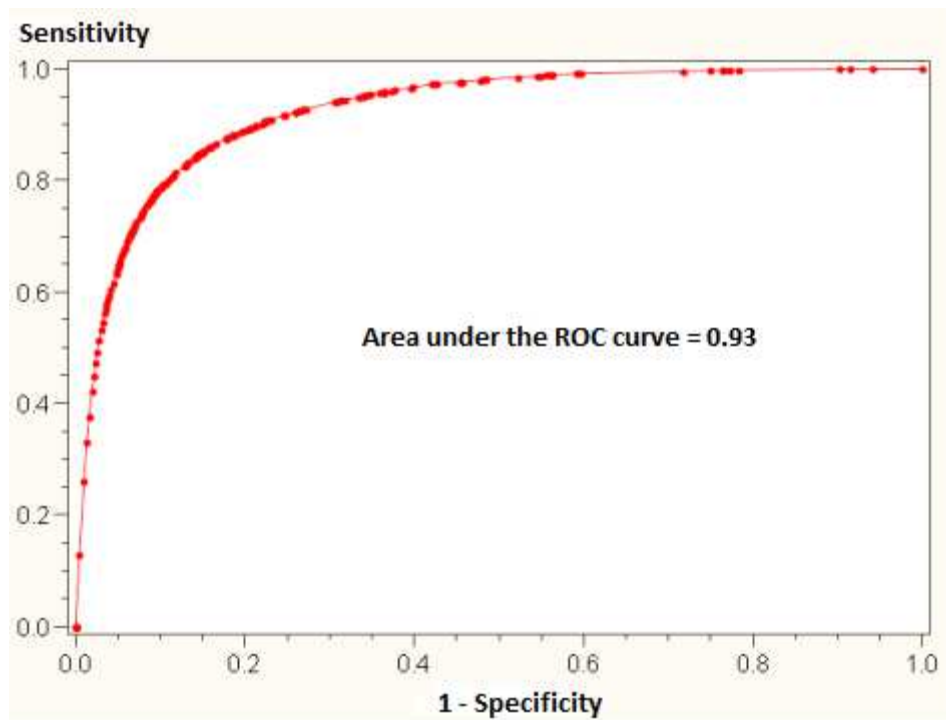


Figure 3. Calibration plot for the final multivariate logistic model discriminating AF vs DVT/PE.

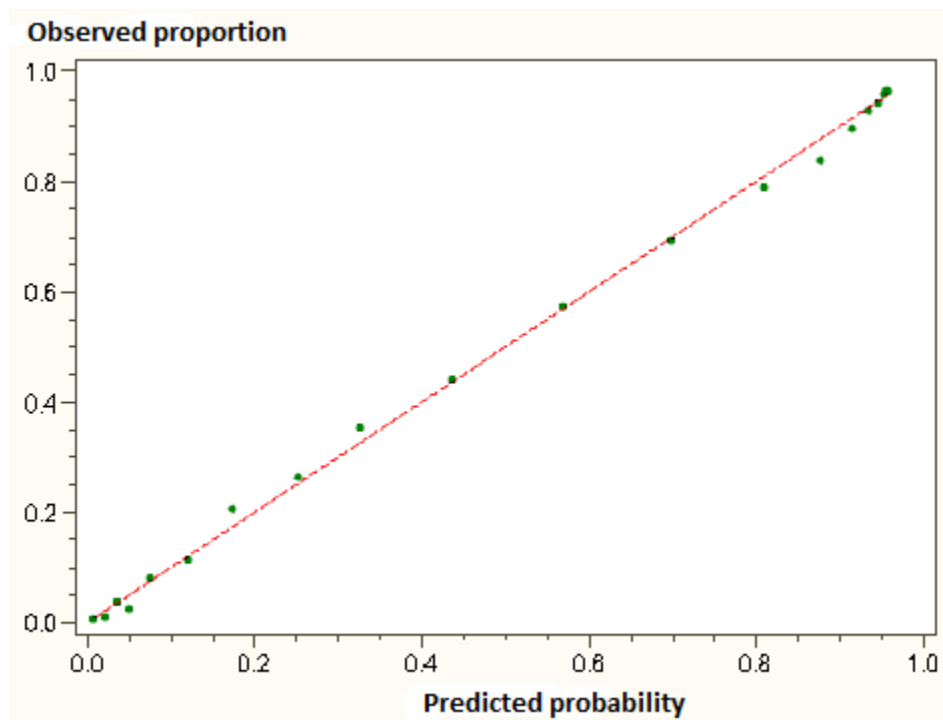


Table 1. Characteristics of the OAC incident users according to the indication identified in the healthcare databases.

	Confirmed AF N=61,329		Confirmed DVT/PE N=59,859		Unclassified N=88,488	
	N	%	N	%	N	%
Gender						
Female	30094	49.1%	33410	55.8%	42931	48.5%
Age (years)						
<65	10757	17.5%	28701	47.9%	26542	30.0%
65-74	14171	23.1%	11986	20.0%	21635	24.4%
75-79	10384	16.9%	6571	11.0%	13698	15.5%
≥ 80	26017	42.4%	12601	21.1%	26613	30.1%
Type of prescriber at index date						
Private cardiologists	11921	19.4%	3576	6.0%	26706	30.2%
Medications⁽¹⁾						
Antiarrhythmics	35107	57.2%	2709	4.5%	30907	34.9%
Initiation ⁽²⁾ of antiarrhythmics	23151	37.7%	969	1.6%	21486	24.3%
Beta-blockers	33166	54.1%	10394	17.4%	34343	38.8%
Initiation ⁽²⁾ of beta-blockers	14313	23.3%	1666	2.8%	12075	13.6%
Antihypertensive drugs ⁽³⁾	44689	72.9%	24325	40.6%	53607	60.6%
Initiation ⁽²⁾ of antihypertensive drugs ⁽³⁾	7023	11.5%	2482	4.1%	7085	8.0%
Procedures⁽¹⁾						
Holter	7398	12.1%	1693	2.8%	8178	9.2%
Echocardiography	30338	49.5%	13618	22.8%	24834	28.1%
Blood tests⁽¹⁾						
Thyroid function	14768	24.1%	7949	13.3%	18477	20.9%
D-dimer assay	4197	6.8%	11477	19.2%	3957	4.5%
Consultations⁽¹⁾						
Visit to a private cardiologist	17579	28.7%	6263	10.5%	37931	42.9%
Hospitalizations⁽¹⁾						
Arterial thromboembolic events	4262	6.9%	1099	1.8%	2597	2.9%

⁽¹⁾ During the 6 weeks preceding the index date.

⁽²⁾ Initiation: with no filled prescription for the medication considered during the previous 180 days.
Abbreviations: AF. atrial fibrillation; DVT/PE. deep vein thrombosis/pulmonary embolism

⁽³⁾ Excluding beta-blockers

Table 2. Variables included in the final model and their associations with confirmed AF vs DVT/PE.

	Coefficients	Odds ratio	95%CI
Gender			
Male	0.7	2.0	1.9-2.1
Age (years)			
<65	0.0	1.0	
65-74	0.8	2.3	2.1-2.5
75-79	1.2	3.2	2.9-3.4
≥ 80	1.6	5.0	4.7-5.3
Type of prescriber at index date			
Private cardiologist	1.0	2.9	2.6-3.1
Medications^{(1) (2)}			
Antiarrhythmics (initiation)	4.0	53.0	47.8-58.8
Antiarrhythmics (other users)	2.6	13.7	12.6-14.9
Beta-blockers (initiation)	2.7	14.6	13.4-16.0
Beta-blockers (other users)	1.1	3.1	3.0-3.3
Antihypertensive drugs (initiation)	0.9	2.4	2.2-2.6
Antihypertensive drugs (other)	0.5	1.7	1.6-1.8
Procedures⁽¹⁾			
Holter	0.7	2.1	1.9-2.3
Echocardiography	0.5	1.7	1.6-1.8
Blood tests⁽¹⁾			
Thyroid function	0.5	1.6	1.5-1.8
Absence of D-dimer assay	2.1	7.9	7.2-8.7
Hospitalizations⁽¹⁾			
Arterial thromboembolic events	1.4	4.2	3.7-4.7

⁽¹⁾ During the 6 weeks preceding the index date.

⁽²⁾ Initiation: with no filled prescription for the medication considered during the previous 180 days.
Abbreviations: AF, atrial fibrillation; DVT/PE, deep vein thrombosis/pulmonary embolism

Table 3. Sensitivity of the algorithm for fixed specificity values ranging from 90% to 97.5%, and the corresponding accuracy of the algorithm on the training sample with proportions of unclassified patients assumed to have atrial fibrillation.

Validation sample (n=61,329)		Training sample (n= 59,859)		% of patients assumed to have AF among the 88,488 unclassified patients
Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	
90.0	78.7	90.1	78.9	53.9
93.0	71.8	93.4	72.1	47.4
95.0	64.4	95.3	64.6	41.3
97.5	49.1	97.6	49.3	31.1

2.1.2.3. Discussion des principaux résultats

Le principe de l'algorithme élaboré dans cette première partie a été d'utiliser, parmi les patients débutant un ACO, les caractéristiques des patients avec l'indication FA dite « certaine » (essentiellement patients hospitalisés pour FA) *versus* celles des patients avec indication de TVP/EP « certaine » pour reclasser les patients sans indication directement identifiable dans les BDMA françaises en patients avec indication FA « probable ». Ce classement s'appuyait donc sur le fait que des patients présentant une FA non identifiées dans les bases avaient un profil à la fois proche des patients avec indication FA « certaine » et éloigné de celui des patients avec indication TVP/EP « certaine ». En imposant une spécificité de 95 % (valeur seuil : 0,85), le modèle final permet d'attribuer l'indication FA à 40 % des patients initialement sans indication.

Un outil nous apparaissant comme nécessaire

En se basant sur les effectifs 2013 et 2014 des patients débutant un traitement ACO, soit plus de 500 000 patients au total, aucune indication n'était directement retrouvée chez plus d'un patient sur trois sans utilisation de l'algorithme. Le profil des patients sans FA identifiée mais pourtant traités pour cette indication était particulier : il s'agissait de patients dont la FA était prise en charge en ambulatoire (i.e. n'ayant pas été hospitalisés pour ou avec un diagnostic de FA dans les six années précédant le début de leur traitement ACO selon l'historique disponible), et donc potentiellement moins sévères ou moins fragiles que les patients avec FA « certaines ». Ils constituaient de ce fait un sous-groupe particulier d'utilisateurs d'ACO. Ne pas les inclure dans des études pharmaco-épidémiologiques portant sur l'évaluation des ACO dans la FA conduirait donc à un biais de sélection qui ne permettrait pas d'atteindre les objectifs de caractérisation de l'utilisation, de l'efficacité et de la sécurité comparatives en situation réelle de soins de ces médicaments.

L'augmentation des effectifs de patients FA, conséquente à l'utilisation de l'algorithme, permettra d'améliorer la puissance des études pharmacoépidémiologiques menées sur les BDMA françaises et ce, en choisissant la spécificité et la sensibilité avec laquelle les patients FA « probable » sont reclassés dans la population d'étude.

La grande difficulté de pouvoir revenir au dossier médical des patients, et spécifiquement ici dans le cadre de patients dont la FA est prise en charge en ambulatoire, aux dossiers des médecins traitants ou des cardiologues libéraux, encourage l'utilisation d'un tel algorithme. Le retour au dossier est en effet rendu extrêmement difficile à partir des BDMA françaises dont les données font l'objet d'un processus de double anonymisation ; il s'avérerait, en outre, extrêmement chronophage et d'un coût très élevé au regard des budgets dorénavant habituellement alloués pour la réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques. Du fait du temps imparti pour la réalisation des travaux NACORA, de la nature du programme de travail de la Cnam et des questions de sécurité des données, ces travaux de validation nécessitant un retour aux dossiers médicaux n'ont pas été réalisés. Pour les raisons évoquées précédemment, elles resteront probablement, en pratique, trop difficiles à conduire, ce qui souligne encore l'intérêt d'un tel algorithme. En outre, son principe de construction peut être reproduit pour d'autres couples « médicament/indications » à partir de ce type de données.

Retour sur l'expertise clinique de l'algorithme

Le choix des variables retenues comme « traceuses » de la FA *versus* TVP/EP au sein des données de remboursement était initialement issu d'une revue de la littérature sur la prise en charge de ces

pathologies [2,154] et des conseils du Dr Bérigaud, co-auteur de l'étude. Avant publication, dans le temps de thèse, nous avons interrogé des médecins internistes, de l'Hôpital européen Georges-Pompidou sur la pertinence de ce choix. Les discussions avec ces cliniciens n'ont pas remis en cause la nature des variables choisies pour le modèle initial.

Une limite importante, l'absence de gold-standard

L'absence de validation par retour au dossier patient des résultats de l'algorithme est une limite importante de ce travail. De plus, comme discuté dans l'article, la construction de l'algorithme repose sur l'utilisation de l'information des patients débutant un ACO identifiés principalement à l'aide du code CIM-10 I48 issus des ALD et des hospitalisations. Or, la validité dans les bases en termes de valeurs prédictives de ces codes n'a pas été étudiée. Le code CIM-10 I48 a donc été utilisé en supposant que les patients ainsi identifiés avaient effectivement bien une FA. Plusieurs éléments vont cependant dans ce sens. En plus de rappeler que ces codes proviennent à l'origine d'un diagnostic posé par un médecin, on peut citer les règles régissant les procédures d'attribution des ALD et le codage des RUM pour la valorisation des séjours dans le PMSI ainsi que les contrôles correspondants. Des études récentes évaluant la qualité des données du PMSI, y compris les codes de la CIM-10 pour identifier des pathologies cardiovasculaires, ont montré que ces données étaient utilisables à des fins épidémiologiques [143,155]. Les caractéristiques des patients avec FA « certaine » telles que décrites dans le Tableau 1 de la publication (dont 60 % de patients de 75 ans et plus, 57 % sous antiarythmiques, 7 % avec un antécédent d'AVC/AIT) sont compatibles avec un profil de patient traité pour FA. De plus, il ne s'agit pas ici d'identifier la FA dans la population générale mais chez des patients débutant un traitement ACO, ce qui améliore probablement les valeurs prédictives de ces codes. En outre, les performances de l'algorithme sont restées les mêmes dans la population des 250 000 nouveaux utilisateurs d'ACO en 2014. Enfin, parmi les patients restant non classés après utilisation de l'algorithme, il reste des patients avec FA, avec TVP/EP et probablement ceux traités pour d'autres indications, en particulier pour les patients débutant un AVK.

Valorisation : quel usage pour cet algorithme ?

L'algorithme ainsi construit a été utilisé pour l'ensemble des études pharmaco-épidémiologiques réalisées au DESP impliquant l'inclusion de patients avec FA [27,156,157]. Il a ainsi permis de justifier l'inclusion des patients avec FA « probable » à l'aide d'une solution chiffrée, en particulier lors de la soumission des travaux au comité de lecture des revues internationales.

Certains auteurs français ayant travaillé sur l'utilisation et la sécurité des ACO chez les patients avec FA à partir des BDMA françaises ont également utilisé l'idée de la recherche de variables traceuses dans l'historique des données de remboursement proches de l'initiation du traitement ACO [152], sans pour autant avoir proposé un score ou citer en référence cet algorithme publié en amont [77,158]. L'usage de notre algorithme apparaît donc limité. Toutefois des travaux d'identification de la FA dans les BDMA françaises sont en cours à Santé Publique France par l'équipe du Dr Valérie Olié et ont pris pour point de départ nos travaux sur l'algorithme publié.

2.1.3. Conclusion

L'identification la plus exhaustive possible des patients avec FA est une condition importante pour la réalisation d'études pharmaco-épidémiologiques de qualité sur l'utilisation des ACO à partir des BDMA françaises. Elle limite le biais de sélection lié à la seule inclusion des patients avec FA hospitalisée ou en ALD pour FA. Le nombre croissant d'études pharmaco-épidémiologiques sur l'utilisation des ACO à partir des BDMA françaises souligne l'importance de ce premier travail de thèse qui offre une solution simple pour identifier dans ces bases des patients dont la FA est prise en charge en ambulatoire et pour lesquels le retour au dossier médical restera difficilement réalisable en pratique.

2.2. Adhésion (observance, persistance) au traitement anticoagulant oral

2.2.1. Problématique

Malgré une efficacité en vie réelle bien démontrée [159], l'arrêt prématuré du traitement AVK a été largement décrit, de même que ses conséquences en termes de survenue de complications [72,160]. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette situation dont la crainte d'effets indésirables hémorragiques, ou la nécessité d'un suivi biologique régulier et d'ajustements posologiques fréquents liés à des variations intra-individuelles de l'effet pharmacologique [67,161,162]. Par rapport au traitement AVK, les AOD se caractérisent par une prescription et une utilisation facilitées du fait de l'absence de suivi biologique, d'un schéma posologique simplifié, et d'un effet thérapeutique décrit comme prédictible et peu soumis aux variations interindividuelles. Une amélioration de l'adhésion des patients avec FA au traitement ACO en vie réelle était donc attendue avec les AOD, du fait de ces simplifications de prise du traitement et de son suivi, ce qui justifiait pour une part leur prix élevé. De plus, en termes de protection thromboembolique artérielle, les AOD présentent une demi-vie d'élimination plus courte que les AVK (environ 12h *versus* 48h), ce qui a des conséquences différentes en cas d'oubli de doses. Le strict respect de l'observance en vie réelle des traitements AOD est donc un point majeur qui conditionne leur place comme alternatives aux AVK dans la prévention des AVC chez les patients avec FA.

En termes de terminologie, il n'existe pas de consensus dans la littérature française sur la thématique du suivi d'un traitement médicamenteux. Il en va de même dans la littérature anglophone mais les termes sont plus formalisés, avec des propositions de standardisation du lexique utilisé pour les bases de données de santé informatisées [163–165]. Nous avons fait le choix d'adapter en français la terminologie anglaise qui a été récemment clairement définie par Bernard Vrijens et qui nous paraît faire de plus en plus consensus [166]. Ainsi l'adhésion (*adherence*) est de manière générale le degré avec lequel un comportement du patient coïncide avec les recommandations des professionnels de santé. Elle implique donc une participation active du patient (le terme *adherence* est donc préféré à celui de *compliance*). Appliquée à la prise médicamenteuse, l'adhésion est un processus qui peut être découpé en trois éléments comprenant l'initiation du traitement (le patient prend la première dose d'un médicament prescrit), sa mise en œuvre ou observance (*implementation* et sur bases de données *adherence* également) et son arrêt (*discontinuation*) lorsque le patient arrête de prendre le médicament prescrit, quelle que soit la raison. La mise en œuvre ou observance est la mesure du degré avec lequel le patient respecte le schéma posologique prescrit (dose et modalité de prise), de l'initiation jusqu'à la dernière dose. La persistance (*persistence*) est la durée entre l'initiation et la dernière dose qui précède immédiatement l'arrêt du traitement [166].

Les outils de mesure de l'adhésion au traitement sont nombreux. On peut distinguer les méthodes directes et indirectes. Les premières correspondent à l'observation de la prise du médicament et au dosage sanguin du médicament ou ses métabolites. Elles ne sont pas toujours réalisables en pratique et peuvent être invasives et coûteuses. Les méthodes indirectes incluent notamment les données rapportées par les patients ou leur entourage avec le risque de biais inhérent aux données déclaratives, les auto-questionnaires validés, les piluliers allant de dispositifs simples à des systèmes électroniques « intelligents » connectés, et enfin le taux observé de

renouvellement des prescriptions [163]. L'utilisation des données déjà collectées telles que les données de remboursement offre en effet une possibilité de mesure objective et au long cours de l'adhésion aux traitements oraux chroniques. L'utilisation de ces données implique cependant de faire l'hypothèse que les traitements remboursés ont été effectivement consommés.

Pour évaluer l'adhésion au traitement ACO sur les BDMA françaises, deux études ont été menées. La première a mesuré l'observance du traitement AOD (dabigatran ou rivaroxaban) à un an chez de nouveaux utilisateurs avec FA et la seconde étude a comparé la persistance à un an au traitement par ces deux AOD *versus* AVK chez ces mêmes patients. L'objectif secondaire était de déterminer les caractéristiques à l'inclusion des nouveaux utilisateurs d'AOD susceptibles d'expliquer le défaut d'observance à un an.

2.2.2. Résumé des articles

Maura G, Pariente A, Alla F, Billionnet C. Adherence with direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation new users and associated factors: a French nationwide cohort study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017;26:1367-1377

Maura G, Billionnet C, Alla F, Gagne JJ, Pariente A. Comparison of Treatment Persistence with Dabigatran or Rivaroxaban versus Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients: A Competing Risk Analysis in the French National Health Care Databases. Pharmacotherapy. 2018;38:6-18

Objectif. L'adhésion au traitement ACO a été approchée sur les BDMA françaises par la mesure de l'observance et de la persistance. La première étude avait pour objectif de mesurer l'observance à un an des patients débutant un traitement par dabigatran ou rivaroxaban et de déterminer les caractéristiques à l'inclusion des patients susceptibles d'expliquer le défaut d'observance à un an. Dans la seconde étude, la persistance à un an au traitement ACO a été comparée entre les nouveaux utilisateurs de ces deux AOD et les nouveaux utilisateurs d'AVK à partir de la même cohorte.

Méthodes. Ces études de cohorte ont inclus des patients avec FA non valvulaire, nouveaux utilisateurs de traitement ACO et sans contre-indication à ce traitement à l'instauration, qui ont initié le dabigatran, le rivaroxaban ou un AVK au premier semestre 2013. Ces deux études ont été réalisées à partir des données du régime général *stricto sensu* des bases de données médico-administratives françaises (SNIIRAM-PMSI champs MCO).

Etude de l'observance :

L'observance à un an des patients débutant un traitement par dabigatran ou rivaroxaban a été définie à l'aide de l'indicateur binaire « proportion de jours couverts » mesuré sur une période fixe d'un an après l'initiation du traitement. Un patient était considéré comme observant si $PJC \geq 80\%$.

Les associations entre la non-observance et les caractéristiques à l'inclusion des patients ont été évaluées à l'aide de modèles de régression logistique multivariée.

Etude de la persistance :

L'arrêt du traitement a été définie à l'aide de l'évènement composite suivant : changement (ou *switch*) entre classes d'anticoagulants oraux (AVK vers AOD et inversement) ou une période de 60 jours sans couverture médicamenteuse après la dernière période de traitement (une délivrance

équivalant à 30 jours de couverture), avec un critère supplémentaire pour les patients AVK, à savoir ne pas avoir eu de remboursement pour la surveillance de l'INR pendant cette période de 60 jours. Le décès puis le décès et le *switch* entre classes ont été considérés comme risques compétitifs de l'arrêt du traitement. Les différences entre les taux d'arrêt à un an ont été utilisées pour comparer la persistance au traitement ACO entre les nouveaux utilisateurs d'AOD et les nouveaux utilisateurs d'AVK. Les IC à 95 % ont été estimés par la technique du *bootstrap*. L'ajustement sur les caractéristiques des patients à l'initiation a été réalisé en utilisant l'inverse de la probabilité de traitement avec un score de propension propre à chacune des deux comparaisons (dabigatran *versus* AVK et rivaroxaban *versus* AVK). Les covariables incluses dans le score de propension comprenaient l'âge, le sexe, l'indice de défavorisation, la spécialité du primo-prescripteur et l'ensemble des comorbidités et comédications mesurables constituant des facteurs de risque cardio-cérébro-vasculaires et/ou facteurs de confusion.

Résultats. Après restriction aux patients traités pour fibrillation auriculaire et exclusion des patients avec contre-indications, la population d'étude était composée de 11 998 patients débutant un AVK (femmes : 51,6 % ; âge moyen : 77,7 ± 10,8 ans ; ≥ 80 ans : 52 %) et 11 141 et 11 126 patients débutant un anticoagulant oral par dabigatran (48 %, 74 ± 10,7 ans, 35 %) et rivaroxaban (46,5 %, 74 ± 10,9 ans, 34,8 %), respectivement. Pour les deux AOD, le primo-prescripteur était plus fréquemment un cardiologue libéral alors qu'il s'agissait le plus souvent d'un médecin salarié (des hôpitaux publics principalement) pour les AVK. Le score de risque thrombotique artériel CHA₂DS₂-VASc moyen était de 3,0 ± 1,6 ; 3,0 ± 1,5 et 3,6 ± 1,6 pour les cohortes dabigatran, rivaroxaban et AVK respectivement. Le score de risque hémorragique HAS-BLED moyen était respectivement de 2,2 ± 1,0 ; 2,2 ± 1,0 et 2,5 ± 1,0. La cohorte des patients débutant un AVK était donc composée de patients plus âgés avec plus de comorbidités comparativement à celles des AOD.

Etude de l'observance :

Les proportions de patients classés comme observants à un an (PJC≥80 %) étaient de 53,3 % chez les patients débutant le dabigatran et de 59,9 % chez les patients débutant le rivaroxaban, estimations cohérentes avec de nombreuses analyses de sous-groupes. Un *switch* vers les AVK a été observé dans 14,5 % des cas pour les patients débutant le dabigatran et 11,7 % des cas pour les nouveaux utilisateurs de rivaroxaban ; respectivement 10,2 % et 5,9 % de ces patients ont changé pour un autre AOD au cours de l'année de suivi, et 4,3 % des patients sont décédés dans les deux cohortes. Chez les patients non décédés ou qui n'avaient pas changé de traitement pendant le suivi, l'observance à un an (PJC≥80 %) était de 69,6 % chez les patients débutant le dabigatran et de 72,3 % chez les patients initiant le rivaroxaban.

L'existence de maladies cardiaques ischémiques concomitantes à la FA non valvulaire à l'initiation du traitement était associée à un risque accru de non-observance dans les deux cohortes.

Etude de la persistance :

Les différences standardisées ont été utilisées pour comparer les groupes après pondération sur l'inverse de la probabilité de traitement et ont montré un bon équilibre pour toutes les covariables. Les taux de non-persistance à un an étaient plus élevés pour les nouveaux utilisateurs de dabigatran que pour les nouveaux utilisateurs d'AVK (36,8 % contre 30,2 %), conduisant à une différence significative de 6,6 % [IC95 % 5,5 ; 7,6]. Des résultats similaires ont été observés pour les nouveaux utilisateurs de rivaroxaban *versus* AVK (33,8 % contre 27,8 %), se traduisant par une différence significative de 6,0 % [4,9 ; 7,0]. Des différences comparables ont été trouvées dans toutes les analyses de sous-groupes, sauf chez les patients de moins de 75 ans (différence non significative pour

dabigatran *versus* AVK : 0,3 % [-1,4 ; 1,8]; différence significative en faveur du rivaroxaban *versus* AVK : -2,6 % [-4,3 ; -0,9]) et pour dabigatran 150 mg *versus* AVK (différence non significative : -1,1 % [-3,1 ; 0,7]).

Conclusions. Dans ces études de cohorte, l'observance à un an du traitement par AOD était sub-optimale chez les nouveaux utilisateurs avec FA non valvulaire, avec plus d'un patient sur trois non-observant. Les patients ayant une cardiopathie ischémique étaient particulièrement à risque de mauvaise observance.

La deuxième étude suggère une meilleure persistance au traitement chez les nouveaux utilisateurs d'AVK que chez les nouveaux utilisateurs de dabigatran ou rivaroxaban, en particulier chez les patients de plus de 75 ans, après prise en compte du décès et des changements de traitement survenus dans la première année suivant l'initiation de l'ACO.

2.2.3. Articles publiés

2.2.3.1. Mesure de l'observance du traitement anticoagulant oral direct (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients avec fibrillation auriculaire débutant un traitement à partir des BDMA françaises

Adherence with direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation new users and associated factors: a French nationwide cohort study.

Géric Maura PharmD^{1,2}, Antoine Pariente MD, PhD^{2,3}, François Alla MD, PhD¹, Cécile Billionnet MSc, PhD¹

¹ Department of Studies in Public Health, French National Health Insurance, 75 986 Paris Cedex 20, France.

² Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team PHARMACOEPIDEMIOLOGY, UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France

³ CHU de Bordeaux, Pharmacologie, F-33000 Bordeaux, France

Address for correspondence: Géric MAURA, CNAMTS, DSES/DESP, 50 avenue du Pr André Lemierre, 75986 Paris cedex 20

E-mail: geric.maura@cnamts.fr; Telephone: +33 (0)1 72 60 23 38; Fax: +33 (0)1 72 60 17 24

Running head: Poor adherence to DOAC in nonvalvular AF patients

Conflict of Interest: The authors are employees of the French National Health Insurance (CNAMTS) or belong to the French National Institute of Health and Medical Research (Inserm) and have no conflicts of interest with the Pharmaceutical Industry.

Word count: Manuscript= 3358 (excluding title page, abstract, references, tables, and figure legends); Abstract=250/250

Number of figures: 4;

Number of tables: 2;

Number of supplementary tables: 3;

Number of references: 50

Key Words: direct oral anticoagulants, adherence, atrial fibrillation, French healthcare databases.

We confirm that this manuscript has not been published elsewhere; a part of the results was accepted as a poster presentation (spotlight session) at the ICPE 2016 scientific meeting, Dublin, Ireland. All authors have approved the manuscript and agree with submission to *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*.

Take-Away points

What is already known about this subject?

- Direct oral anticoagulants (DOACs) have been promoted in patients with nonvalvular atrial fibrillation (nv-AF) as a more convenient alternative to vitamin K antagonist (VKA), which is commonly associated with poor adherence ;
- 2016 European guidelines have expressed a preference for DOACs over VKAs in stroke prevention for AF patients;
- DOACs are associated with rapid offset of action due to their shorter half-life, which implies that their benefit is likely to be closely dependent on strict adherence.

What this study adds

- In a cohort study examining data for more than 22,000 OAC-naive patients with nv-AF (11,141 dabigatran-, and 11,126 rivaroxaban-new users), two out of five DOAC new users were found to be non-adherent to treatment;
- Having chronic kidney disease or concomitant ischemic heart diseases was associated with an increased risk of non-adherence in both dabigatran and rivaroxaban new users;
- Despite the introduction of DOACs, the overall results of this study suggest that adherence to anticoagulation therapy may remain a significant challenge in AF patients.

Abstract

Purpose. Direct oral anticoagulants (DOACs) have been promoted in patients with nonvalvular atrial fibrillation (nv-AF) as a more convenient alternative to vitamin K antagonists (VKAs). We estimated one-year dabigatran and rivaroxaban adherence rates in nv-AF patients and assessed associations between baseline patient characteristics and non-adherence.

Methods. This cohort study included OAC-naive nv-AF patients with no contraindications to OAC, who initiated dabigatran and rivaroxaban, using nationwide data from French national healthcare databases. One-year adherence was defined by the proportion of days covered of 80% or more over a fixed 1-year period after treatment initiation. Associations between non-adherence and baseline patient characteristics were assessed using multivariate logistic regression models.

Results. The population was composed of 11,141 dabigatran (women: 48%; mean age: 74±10.7 years; ≥80y: 34.9%), and 11,126 rivaroxaban (46.5%; 74±10.9y; 34.8%) new users. One-year adherence was 53.3% in dabigatran- and 59.9% in rivaroxaban-treated patients, consistent with numerous subgroup analyses. A switch to VKA was observed in 14.5% of dabigatran and 11.7% of rivaroxaban patients; 10.2% and 5.9% of patients switched to another DOAC, respectively; 4.3% of patients died in the two cohorts. In patients who did not die or switch during the follow-up, one-year adherence was 69.6% in dabigatran- and 72.3% in rivaroxaban-treated patients. Having concomitant ischemic heart diseases was associated with an increased risk of non-adherence in the two cohorts.

Conclusion. In this real-life study one-year adherence to DOAC is poor in nv-AF new users. Despite the introduction of DOAC, adherence to OACs may remain a significant challenge in AF patients.

250/250 words

Introduction

Oral anticoagulants (OACs) are widely recommended as lifetime treatment in atrial fibrillation (AF), the most common form of sustained cardiac arrhythmia and a major health and economic challenge¹⁻³.

Vitamin K antagonists (VKAs), the standard OAC for many years, are associated with non-optimal use that can be mainly explained by the fear of bleeding and the need for multiple treatment adjustments⁴⁻⁶. In recent years, direct oral anticoagulants (DOACs) have been developed, such as the direct thrombin inhibitor dabigatran and the factor Xa inhibitors rivaroxaban and apixaban. These drugs are considered to be more convenient, fixed-dose alternatives to VKA for stroke prevention in non-valvular AF (nv-AF) patients. Their relative safety and efficacy *versus* warfarin have been demonstrated in large-scale randomised trials in nv-AF patients^{7,8}. Laboratory monitoring is not required with the DOACs, which makes them an attractive option compared to VKA therapy. European guidelines have recently expressed a preference for DOACs over VKAs in stroke prevention for AF patients².

Although these medications may have several advantages over VKAs, they have their own drawbacks, including renal clearance, the very limited ability to monitor their anticoagulant effect, the lack of a factor Xa inhibitor antidote, and their questionable economic value compared to VKA. Above all, they are associated with rapid offset of action due to their shorter half-life, which implies that the efficacy of DOACs in nv-AF patients in clinical practice is likely to be closely dependent on strict adherence^{1,2,9}. However, only a few large-scale, academic real-life studies on DOAC adherence have been published and concerns have been raised regarding potential poor adherence with DOAC, as well as potential overuse^{10,11}.

Using the large French healthcare databases, an incident cohort study was therefore conducted to estimate the one-year adherence to DOAC therapies and to assess a possible association between baseline patient characteristics and adherence rates.

Methods

Data sources

This study was conducted by using data from the French health insurance system database (SNIIRAM) linked to the French hospital discharge database (PMSI). French national health insurance covers the entire French population (65.3 million inhabitants in 2012) and is divided into several specific schemes according to beneficiary profiles, the largest scheme being the *Régime Général* (around 50 million beneficiaries).

The SNIIRAM database contains individualized, anonymous, and comprehensive data on health spending reimbursements. Demographic data include date of birth, gender, and vital status. Dates of death available in the SNIIRAM database are provided by the French National Institute of Statistics and Economic Studies (*INSEE*); drugs are coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification.

The PMSI database provides detailed medical information on all French hospitals.

The medical indication for drug reimbursements and the results of medical procedures or laboratory tests are not available in these databases. However, medical diagnosis information is available from two independent sources: i) diagnosis corresponding to patient eligibility for 100% reimbursement of severe and costly long-term diseases (LTD), ii) discharge diagnosis from hospitalization data and medical procedures performed during hospital stays. Discharge and LTD diagnoses are coded according to the International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10).

The French healthcare databases (SNIIRAM and PMSI) have already been described and successfully used in epidemiological and pharmacoepidemiological research ¹².

Study design and population

A cohort of nv-AF patients who initiated treatment with dabigatran or rivaroxaban between 1 January 2013 and 30 June 2013 was identified from *Régime général* data. Patients' index date was the date of first DOAC reimbursement, as identified during this inclusion period.

To be eligible for inclusion, patients had to meet the following criteria: (i) at least one reimbursement for DOAC indicated for AF between 1 January 2013 and 30 June 2013 (dabigatran 110 and 150 mg or rivaroxaban 15 and 20 mg; apixaban was not available in France during this inclusion period, it was introduced in January 2014) and no reimbursement for any OAC (VKA or DOAC) in the previous 24 months; (ii) treated for nv-AF; (iii) continuous general scheme health insurance coverage for at least four years before the index date and over the 1-year follow-up period. To ensure this last condition, patients with no identified drug reimbursement during a period of 90 consecutive days or longer during the 360+90 days period following the index date were excluded, except when they had died between the index date and the end of this 90-day period.

To ensure inclusion of AF patients, patients who underwent a lower limb orthopaedic procedure or with a history of deep vein thrombosis or pulmonary embolism (DVT/PE) during the 6 weeks before the index date were excluded. AF patients were identified from the resulting cohort as (a) patients with a diagnosis of AF (ICD-10 code I48) or specific AF management procedures identified from LTD or hospitalization discharge information during the four-year period preceding the index date ("confirmed AF"); and (b) patients identified using an algorithm based on proxies discriminating AF from DVT/PE with 95% specificity, to identify "probable AF outpatients" when neither ICD-10 code I48 diagnoses nor DVT/PE codes or specific procedures were found in the pre-index period¹³.

Finally, nv-AF patients were identified by excluding patients with a history of valvular heart disease, either identified from LTD or hospitalization discharge information. Patients presenting a contraindication to OAC treatment were excluded from the resulting cohort of DOAC new users with nv-AF (**Table 1 in the Supplementary Materials**).

Exposure to DOACs and definition of adherence

Estimation of the number of days of treatment covered

From each identified reimbursement during the one-year period following the index date, the number of days of treatment covered was calculated by dividing the number of tablets delivered by the recommended daily dosage, assuming a twice-daily and once-daily one pill regimen for dabigatran and rivaroxaban, respectively. Patients were considered to be covered for treatment on days spent in hospital. When an overlap was observed between two consecutive refills, the corresponding number of pills was carried over. However, when the time to the next refill was shorter than the number of days of treatment covered by the overlap, the excess overlap was considered to correspond to lost pills.

Estimation of adherence

Medication adherence was assessed by the fixed proportion of days covered (PDC), i.e., the total number of days covered by the quantities of drug delivered divided by a fixed observed time interval identical for all patients^{14,15}. The total number of days covered by treatment (numerator) was calculated for each patient by adding the number of days of treatment covered and the number of days of hospitalization. The fixed time interval (denominator) was defined as a 360-day period following the index date/treatment initiation. The number of days of treatment extending beyond the observation period was not taken into account for estimation of medication adherence. Consistently with the published literature, one-year adherence to treatment was defined using the cut-point for PDC of 80% or more¹⁶.

Patient characteristics

The variables examined at baseline included demographic characteristics (age, gender, deprivation index of the patient's municipality of residence¹⁷), type of initial prescriber, comorbidities including a frailty score, comedications, and the number of visits to a general

practitioner in the one-year period preceding the index date. (see definitions in **Table 1 in the Supplementary Materials**).

Clinical scores predicting the risk of stroke (CHA₂DS₂-VASc) or bleeding (HAS-BLED) in nv-AF patients adapted to claims data were calculated. As information on smoking status and alcohol abuse is not available from the databases, these characteristics were assessed by using proxies (**Table 1 in the Supplementary Materials**).

Data analysis

Adherence analyses

Descriptive analyses examined baseline patient characteristics expressed as mean and standard deviation (SD) for continuous variables, and numbers and percentages for categorical variables.

One-year adherence rates (PDC \geq 80%) in the full cohort and in subcohorts of dabigatran and rivaroxaban new users were age- (<75 and >75 years old) and gender-stratified. Subgroups analyses included: (i) patients with nv-AF identified by hospital discharge diagnosis I48 ICD-10 code only, (ii) patients with CHA₂DS₂VASc score \geq 2, (iii) patients with HAS-BLED score \geq 3, iv) patients with at least two consecutive reimbursements.

Two additional subgroup analyses were carried out after excluding: (a) patients who died during the 360-day follow-up; (b) patients who died or switched to another OAC treatment (to VKA in the full cohort or to VKA or dabigatran/rivaroxaban or apixaban in the rivaroxaban/dabigatran subcohorts).

The objective of these subgroup analyses was: (a) to provide information about patients with complete follow-up over the one-year period following treatment initiation, (b) to try to take into account some discontinuations due to switches not related to medical reasons, including marketing transitions from DOAC towards VKA or between DOACs (e.g. apixaban introduction). A patient who switched during the one-year follow-up was defined as a patient with, during this period, at least one

reimbursement for VKA (full cohort) or one reimbursement for a VKA or for a DOAC different from that initiated at the index date (dabigatran and rivaroxaban subcohorts).

Three sensitivity analyses for the definition of adherence were tested: (i) PDC \geq 80% but estimated without considering days of hospitalization as days covered, (ii) PDC \geq 50%, and (iii) PDC \geq 90%.

As adherence rates were calculated over a one-year period irrespective of how long patients remained on treatment, the time interval between the dates of DOAC initiation and the last refill over the one-year follow-up period was provided as additional information. Finally, as episodes of bleeding could have a major impact on adherence rates, hospitalization rates for bleeding during the follow-up period were described.

Determinants of adherence

Associations between non-adherence (PDC $<$ 80%) and baseline patient characteristics (except CHA₂DS₂VASc score, smoking and alcohol abuse) were assessed using multivariate logistic regression models in the dabigatran and rivaroxaban subcohorts, respectively. This analysis was repeated in the subgroup of patients as defined in (b) for the same reasons as those indicated above. Covariates were included in the final model when they were selected by stepwise regression ($p<0.05$) in at least one of the four subgroups and then based on expert clinical knowledge. Odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (95%CI) were reported. The variance inflation factor (VIF) was used to test multicollinearity. Model calibration was assessed by an Osius-Rojek test due to the sample size and model discrimination was assessed by c-index.

All analyses were performed with SAS software, version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

Results

Patient selection and characteristics

A total of 22,267 dabigatran or rivaroxaban new users treated for nv-AF were included, 11,141 of whom initiated treatment with dabigatran, and 11,126 initiated treatment with rivaroxaban (**Figure 1**).

Baseline patient characteristics are shown in **Table 1**. Nearly one half of DOAC treatments were initiated by private cardiologists in the two subcohorts. About 9% of DOAC patients had a history of stroke and about 20% had a history of ischemic heart diseases (IHDs). Although one-half of the full cohort patients were using antiplatelet agents at baseline, only 18% (13%) of dabigatran patients and 17% (13%) of rivaroxaban patients had received at least one (three) reimbursement for AAPs during the one-year follow-up period. The hospitalization rates for bleeding during the one-year follow-up period were close to 2% in both subcohorts.

Adherence patterns

Nine percent of the patients included in the study had received only one reimbursement for DOAC. During the follow-up, 25.6% of patients only received dabigatran 110mg and 22.9% of patients only received rivaroxaban 20mg. Conversely, 23% of patients were treated with at least two DOACs or at different dosages. A switch to another DOAC (including apixaban) was observed in 10.2% of dabigatran patients and 5.9% of rivaroxaban patients; switches to VKA were observed in 14.5% and 11.7% of patients, respectively. Mortality rates during follow-up were similar in the two subcohorts i.e., 4.3%.

Table 2 shows the estimated proportion of one-year adherent patients (PDC \geq 80%) in the various populations. One-year adherence was 53.3% in dabigatran- and 59.9% in rivaroxaban-treated patients, consistent with numerous subgroup analyses. In patients who did not die or switch during

the follow-up, one-year adherence was 69.6% in dabigatran- and 72.3% in rivaroxaban-treated patients.

Figure 2 displays the proportion of patients classified as adherent according to the PDC cut-point used to define adherence.

The median interval between DOAC initiation and last refill over the one-year follow-up period was 335 days in the full cohort (**Table 2 in the Supplementary Materials**).

Association between adherence and baseline characteristics

Older age, history of stroke, preventive treatment for chronic cardiovascular disease and living in more deprived municipalities versus less deprived municipalities were all independently associated with adherence (PDC \geq 80%). Having chronic kidney disease or IHDs was associated with non-adherence in both dabigatran- and rivaroxaban-treated patients. Associations remained significant after excluding patients who died or who switched to VKA or another DOAC except for chronic kidney disease. Only having IHDs was therefore associated with non-adherence in the two cohorts. (**see forest plot in Figure 3 and 4**).

Interactions for age and ischemic heart disease and for age and history of stroke were significant ($p < 0.05$) in both the dabigatran and rivaroxaban models; interaction for ischemic heart disease and history of stroke was significant only in the dabigatran model. Age and history of stroke were no longer independently associated with higher adherence in patients with IHD in dabigatran- and rivaroxaban-treated patients (**Table 3 in the Supplementary Materials**).

Thirty-five percent of nv-AF patients with IHD at DOAC initiation had at least one reimbursement and 29.5% had at least three reimbursements of AAPs during the one-year follow-up period.

Discussion

In this cohort study examining data for more than 22,000 OAC-naive patients with nv-AF, two out of five DOAC new users were found to be non-adherent to treatment (dabigatran: 46.7%; rivaroxaban: 40.1%), when adherence was defined as medication coverage of at least 80% of a fixed one-year follow-up period. Among patients who neither died nor switched during the one-year follow-up period, non-adherence remained high (dabigatran: 30.4%; rivaroxaban: 27.8%). Regardless of the DOAC used at initiation, adherence was higher among patients with a history of stroke provided they did not also present concomitant IHDs which was associated with an increased risk of non-adherence in both dabigatran and rivaroxaban new users.

This is the first study to assess the real-life one-year adherence with DOACs using French healthcare databases and one of the rare studies to have focused on both rivaroxaban and dabigatran adherence on such a large, almost nationwide, scale. We provided numerous subgroup analyses and took into account the impact of mortality and switches. Direct comparisons with adherence rates reported in other observational studies are difficult due to methodological issues¹⁸⁻²⁵. However, in those studies that were also based on claims data, adherence rates were situated in the range of 40% to 70%, which are consistent with our findings^{18,19,25,26}.

This study suggest that adherence to DOAC is poor in the real-life setting. One hypothesis for this result could be related to the absence of laboratory monitoring that may imply less intensive follow-up of patients by physicians than that required for VKA therapy. Adverse event may be responsible for non-adherence but their nature and seriousness need to be further investigated, as the serious bleeding cannot provide an explanation for such high levels of non-adherence in this study. Minor but frequent side effects, such as gastrointestinal adverse effects described with dabigatran, may explain poorer adherence^{27,28}. Limited access of patients to more expensive DOAC therapy is not a possible explanation for these non-adherence rates as in France National Health Insurance covers the entire population and most people also subscribe a private complementary health insurance²⁹.

Although consequences of poor adherence in terms of adverse outcomes were not assessed in this study, DOAC non-adherence has already been shown to be associated with an increased risk of adverse outcomes^{30,31}. Our results therefore imply that adherence counselling should be systematically encouraged at the time of initiation of DOAC and repeatedly during the course of therapy. Adherence strategies integrating a multilevel and patient-centred approach have been proposed to improve adherence and related health outcomes^{15,32}. Among possible interventions, pharmacist-led monitoring was shown to have dramatic effects^{19,22,33,19,33}, and this type of intervention was introduced in France for DOAC patients in 2016³⁴.

The baseline covariates associated with better adherence all tend to reflect the severity of the patient's state of health (more advanced age, history of stroke, receiving preventive cardiovascular treatments), in line with numerous studies^{21,25,26,35,36}. The better adherence observed in these patients may be explained by a better understanding of their nv-AF condition and the rationale behind the benefits of long-term adherence with OAC³⁶. The apparent association between deprivation index and improved adherence could be interpreted in a similar way, as people living in more deprived municipalities may also have a poorer state of health than those living in less deprived areas.

Concomitant ischemic heart disease was the only covariate associated with non-adherence in both dabigatran and rivaroxaban nv-AF patients after exclusion of patients who died or switched during follow-up. To our knowledge, this association has never been previously demonstrated with DOAC use and is a subject of concern. However, patients with a history of coronary heart disease were shown to be less likely to be given warfarin³⁷. Guidelines for optimal antithrombotic treatment (antiplatelet therapy and/or oral anticoagulant) may be insufficiently known or unclear in the case of concomitant AF and stable coronary artery disease³⁸⁻⁴¹. The results of recent studies support long-term monotherapy anticoagulation rather than antiplatelet and oral anticoagulant combinations, which are associated with an increased bleeding risk with no improvement of outcomes^{40,41}.

Among the main limitations of this study, adherence rates were assessed from claims data, for which it is impossible to verify whether medication reimbursement actually corresponds to medication consumption. However, drug exposure estimated from claims data was shown consistent with exposure assessed from the medications actually taken by patients^{42,43}.

The same applies to the relevance of using PDC and selecting 80% coverage as a cut-point to distinguish adherent from non-adherent patients^{16,44}. The use of a fixed PDC measure is recommended in preference to variable adherence measures in which adherence is calculated using a variable duration denominator, usually between the first and the last refill i.e. in persistent patients as variable adherence measures have been shown to bias upwards adherence values in conditions such as nv-AF requiring long-term treatment. Furthermore, fixed PDC includes information on patients who discontinued treatment, a common pattern that would be useful to quantify in the clinical setting.^{14,45,46}

Due to nature of the data used, it cannot be determined whether patients stopped treatment on their own, following an intercurrent health event or following a medical decision. Guidelines for AF patients recommend long-term anticoagulant therapy^{1,2}. However, in some AF patients, albeit a minority, radiofrequency ablation or cardioversion may achieve sinus rhythm, resulting in discontinuation of DOACs.

Adherence is a complex human behaviour influenced by environmental factors, including the daily living of patients and health care quality^{15,32,47}. This study, based on claims data, was not able to capture all these factors and adjust estimates for all of these factors i.e., residual confounding cannot be excluded.

Finally, this study was not designed to compare adherence between the two DOACs by considering differences between the two groups and potential competing events. Considering our results, the next step would be to compare DOAC and VKA adherence. However, VKA adherence could not be reliably assessed due to dynamic dosing on claims data. While the literature reports mixed results on the comparative persistence of DOAC versus VKA⁴⁸⁻⁵⁰, whether or not DOAC patients have better

persistence rates than VKA patients in no way lessens the issue of poor adherence with DOACs, now recommended as first-line treatment over VKA for stroke prevention². In contrast, for clinical practice, our results suggest that initiating DOAC as first-line treatment might not necessarily result in good adherence in nv-AF patients.

Conclusion

In this real-life study one-year adherence to DOAC therapy is poor in nv-AF new users, which implies that the efficacy of DOAC observed in clinical trials may not be achieved in clinical practice. Despite the introduction of DOAC, adherence to oral anticoagulation therapy may remain a significant challenge in the management of AF patients. Reinforced teaching for both patients and prescribers regarding the benefits of optimal DOAC adherence is urgently needed, particularly focusing on patients with IHDs.

Acknowledgement

The authors thank Dr Saul, medical translator, for assistance in writing the manuscript.

References

1. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ, American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 7S–47S. doi:10.1378/chest.1412S3.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
3. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129: 837–847. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
4. Broderick JP, Bonomo JB, Kissela BM, et al. Withdrawal of Antithrombotic Agents and Its Impact on Ischemic Stroke Occurrence. *Stroke* 2011; 42: 2509–2514. doi:10.1161/STROKEAHA.110.611905.
5. Kneeland PP, Fang MC. Current issues in patient adherence and persistence: focus on anticoagulants for the treatment and prevention of thromboembolism. *Patient Prefer Adherence* 2010; 4: 51–60.
6. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Warfarin Discontinuation After Starting Warfarin for Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 624–631. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.937680.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
9. Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace* 2015; 17: 514–523. doi:10.1093/europace/euu311.
10. Rodriguez RA, Carrier M, Wells PS. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *J Thromb Haemost* 2013; 11: 390–394. doi:10.1111/jth.12086.
11. Maxwell W, Bennett CL. Will Newer Anticoagulants Improve Therapy Persistence?: Comment on “Persistence With Therapy Among Patients Treated With Warfarin for Atrial Fibrillation.” *Arch Intern Med* 2012; 172: 1689. doi:10.1001/2013.jamainternmed.616.
12. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Médecine Interne* 2015; 36: 411–417. doi:10.1016/j.revmed.2014.11.009.
13. Billionnet, C., Alla, F., Berigaud, E., Pariente, A., Maura, G. Identifying atrial fibrillation in outpatients initiating oral anticoagulants based on medico-administrative data: results from the French National Healthcare databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* doi:10.1002/pds.4192.
14. Kozma C, Dickson, Phillips, Meletiche. Medication possession ratio: implications of using fixed and variable observation periods in assessing adherence with disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence* 2013; 509. doi:10.2147/PPA.S40736.
15. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications: New taxonomy for adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 691–705. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.
16. Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2303–2310. doi:10.1185/03007990903126833.
17. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 2009; 9. doi:10.1186/1471-2458-9-33.
18. Tsai K, Erickson SC, Yang J, Harada AS, Solow BK, Lew HC. Adherence, persistence, and switching patterns of dabigatran etexilate. *Am J Manag Care* 2013; 19: e325-332.

19. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, et al. Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: Insights from the Veterans Health Administration. *Am Heart J* 2014; 167: 810–817. doi:10.1016/j.ahj.2014.03.023.
20. Cutler TW, Chuang A, Huynh TD, et al. A Retrospective Descriptive Analysis of Patient Adherence to Dabigatran at a Large Academic Medical Center. *J Manag Care Pharm* 2014; 20: 1028–1034. doi:10.18553/jmcp.2014.20.10.1028.
21. Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GYH, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 495–504. doi:10.1111/jth.12845.
22. Shore S, Ho PM, Lambert-Kerzner A, et al. Site-level variation in and practices associated with dabigatran adherence. *JAMA* 2015; 313: 1443–1450. doi:10.1001/jama.2015.2761.
23. Zhou M, Chang H-Y, Segal JB, Alexander GC, Singh S. Adherence to a Novel Oral Anticoagulant Among Patients with Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2015; 21: 1054–1062. doi:10.18553/jmcp.2015.21.11.1054.
24. McHorney CA, Crivera C, Laliberté F, et al. Adherence to non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulant medications based on the Pharmacy Quality Alliance measure. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 2167–2173. doi:10.1185/03007995.2015.1096242.
25. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2016; 18: 1150–1157. doi:10.1093/europace/euv421.
26. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003074. doi:10.1161/JAHA.115.003074.
27. Thorne K, Jayathissa S, Dee S, et al. Adherence and outcomes of patients prescribed dabigatran (Pradaxa) in routine clinical practice: Adherence and outcomes of patients. *Intern Med J* 2014; 44: 261–265. doi:10.1111/imj.12370.
28. Schulman S, Shortt B, Robinson M, Eikelboom JW. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1295–1299. doi:10.1111/jth.12241.
29. Steffen M. Universalism, Responsiveness, Sustainability — Regulating the French Health Care System. *N Engl J Med* 2016; 374: 401–405. doi:10.1056/NEJMp1504547.
30. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, et al. Outcomes of Temporary Interruption of Rivaroxaban Compared With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Results From the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; 129: 1850–1859. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005754.
31. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 321–328. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.104.
32. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003. Available at: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/. Accessed September 26, 2016.
33. Yamada K, Nabeshima T. Pharmacist-managed clinics for patient education and counseling in Japan: current status and future perspectives. *J Pharm Health Care Sci* 2015; 1. doi:10.1186/s40780-014-0001-4.
34. Assurance Maladie. Ameli.fr. (French National Health Insurance). ameli.fr - Avenant n°8 à la convention nationale. Available at: <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/votre-convention/convention-nationale-titulaires-d-officine/avenant-n-8-a-la-convention-nationale.php>. Accessed February 14, 2017.
35. Platt AB, Localio AR, Brensinger CM, et al. Can we predict daily adherence to warfarin?: Results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. *Chest* 2010; 137: 883–889. doi:10.1378/chest.09-0039.
36. Hess PL, Mirro MJ, Diener H-C, et al. Addressing barriers to optimal oral anticoagulation use and persistence among patients with atrial fibrillation: Proceedings, Washington, DC, December 3-4, 2012. *Am Heart J* 2014; 168: 239–247.e1. doi:10.1016/j.ahj.2014.04.007.

37. Wang C, Yang Z, Wang C, et al. Significant Underuse of Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Results from the China National Stroke Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 1157–1163. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.006.
38. Lane D, Raichand S, Moore D, Connock M, Fry-Smith A, Fitzmaurice D. Combined anticoagulation and antiplatelet therapy for high-risk patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Health Technol Assess* 2013; 17. doi:10.3310/hta17300.
39. Cairns JA, McMurtry MS. Oral Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Associated With Acute or Chronic Coronary Artery Disease. *Can J Cardiol* 2013; 29: S60–S70. doi:10.1016/j.cjca.2013.04.006.
40. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013; 34: 1670–1680. doi:10.1093/eurheartj/ehs049.
41. Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, et al. Antiplatelet Therapy for Stable Coronary Artery Disease in Atrial Fibrillation Patients Taking an Oral Anticoagulant: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2014; 129: 1577–1585. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004834.
42. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 565–574. doi:10.1002/pds.1230.
43. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 105–116.
44. Grymonpre R, Cheang M, Fraser M, Metge C, Sitar DS. Validity of a Prescription Claims Database to Estimate Medication Adherence in Older Persons: *Med Care* 2006; 44: 471–477. doi:10.1097/01.mlr.0000207817.32496.cb.
45. Hess LM. Measurement of Adherence in Pharmacy Administrative Databases: A Proposal for Standard Definitions and Preferred Measures. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1280–1288. doi:10.1345/aph.1H018.
46. Vollmer WM, Xu M, Feldstein A, Smith D, Waterbury A, Rand C. Comparison of pharmacy-based measures of medication adherence. *BMC Health Serv Res* 2012; 12. doi:10.1186/1472-6963-12-155.
47. Finkelman BS, French B, Bershaw L, Kimmel SE. Factors affecting time to maintenance dose in patients initiating warfarin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 228–236. doi:10.1002/pds.3735.
48. Zalesak M, Siu K, Francis K, et al. Higher Persistence in Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Treated With Dabigatran Versus Warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 567–574. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000192.
49. Shiga T, Naganuma M, Nagao T, et al. Persistence of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in Japanese patients with atrial fibrillation: A single-center observational study. *J Arrhythmia* 2015; 31: 339–344. doi:10.1016/j.joa.2015.04.004.
50. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 329–338. doi:10.1007/s00228-015-1983-z.

2.2.3.1. Comparaison de la persistance au traitement anticoagulant oral direct (dabigatran, rivaroxaban) versus antivitamines K chez les patients avec fibrillation auriculaire débutant un traitement : analyse de risques compétitifs à partir des bases médico-administratives françaises

Comparison of treatment persistence with dabigatran or rivaroxaban versus vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients: a competing risk analysis in the French nationwide healthcare databases.

Géric Maura PharmD^{1,2}, Cécile Billionnet MSc, PhD¹, François Alla MD, PhD¹, Joshua J. Gagne, PharmD, ScD³, Antoine Pariente MD, PhD^{2,4}

¹ Department of Studies in Public Health, French National Health Insurance (Assurance Maladie/CNAMTS-TS), 75 986 Paris Cedex20, France.

² Univ. Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team PHARMACOEPIDEMIOLOGY-UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France

³ Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston

⁴ CHU de Bordeaux, Pharmacologie, F-33000 Bordeaux, France

Address for correspondence: Géric MAURA, CNAMTS/DSES/DESP, National Health Insurance, 50 avenue du Pr. André Lemierre, 75986 Paris cedex20; E-mail: geric.maura@cnamts.fr; Telephone: +33(0)172602338; Fax: +33(0)172601724

Keys words : persistence, atrial fibrillation, oral anticoagulant, bleeding, health data;

Short title: Comparative persistence of DOAC versus VKA;

Total word count of the manuscript (excluding abstract, references, tables, and figures) after revision = 3693 words after revision;

Word count of the Abstract =294 ≤300.

Abstract

Background. Direct oral anticoagulants (DOACs) have been proposed as a more convenient alternative to vitamin K antagonists (VKAs), which are commonly associated with poor treatment persistence in nonvalvular atrial fibrillation (nv-AF).

Methods. Using data from the French National Healthcare databases (*Régime Général*, 50 million beneficiaries), we conducted a cohort study to compare the one-year non-persistence rates in nv-AF patients initiating dabigatran (N=11,141) or rivaroxaban (N=11,126) versus VKA (N=11,998). Treatment discontinuation was defined as a switch between OAC classes or a 60-day gap with no medication coverage, with the additional criterion of no reimbursement for INR monitoring during this gap for VKA patients. Considering death as a competing risk, differences between one-year discontinuation rates were used to compare each DOAC versus VKA. 95% confidence intervals [CIs] were estimated via bootstrapping. Baseline patient characteristics were adjusted using inverse probability of treatment weighting. Subgroup analyses considered: DOAC dose at initiation, age, risk of stroke and bleeding.

Results. Adjusted one-year discontinuation rates were higher for dabigatran than for VKA new users (36.8% vs 30.2%; difference: 6.6% [95% CI, 5.5 to 7.6]) and for rivaroxaban versus VKA new users (33.4% vs 30.4%; 3.0% [1.9 to 4.1]). Similar differences were found in all subgroup analyses, except in dabigatran and rivaroxaban patients <75y (dabigatran vs VKA: 0.3% [-1.4 to 1.8]; rivaroxaban vs VKA: -2.6% [-4.3 to -0.9]) and dabigatran 150mg new users (-1.1% [-3.1 to 0.7]). Consistent results were obtained when considering both switches between OAC classes and death as competing risks of treatment discontinuation.

Conclusion. Results from this nationwide cohort study showed high non-persistence levels with all OACs and suggest that persistence with both dabigatran and rivaroxaban therapy is not better than persistence with VKA therapy. Hospitalizations for bleeding among non-persistent patients were unlikely to explain these high non-persistence rates.

Introduction

Oral anticoagulation is recommended as lifetime treatment for long-term prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation (nv-AF)¹⁻³. High rates of discontinuation and suboptimal use have been frequently reported with vitamin K antagonists (VKAs) with a corresponding increase of adverse outcomes^{4,5}. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) have been developed as a more convenient, fixed-dose alternative to VKAs. Their relative safety and efficacy *versus* warfarin have been demonstrated in large-scale randomized trials in nv-AF patients^{6,7}. Compared to VKA, DOAC therapy avoids the need for regular laboratory monitoring of patients by INR testing due to a wide therapeutic window and also allows once (rivaroxaban, apixaban) or twice (dabigatran) daily dosing^{8,9}. DOACs are therefore expected to improve the OAC underuse observed with VKA.

The rapid cessation of action of DOAC due to their shorter half-life, their renal elimination and the absence of an objective measure of anticoagulation imply a need for strict adherence and long-term persistence. In a meta-analysis based on 18 randomized trials of DOACs, discontinuation rates were not significantly different between these DOACs and warfarin for stroke prevention in AF patients¹⁰. As for VKA, data from randomized trials showed that non-persistence with DOACs is associated with an increased risk of arterial thromboembolic events (ATE)^{11,12}. For these reasons, non-persistence with DOAC therapy is a reason for concern in the clinical setting¹³⁻¹⁵. However, the overall results of claims-based observational studies comparing VKA and DOAC persistence rates have suggested better persistence with DOAC¹⁶⁻²⁴; most of these studies were sponsored by pharmaceutical companies²⁵.

Measuring treatment persistence using claims data can raise a number of methodological issues²⁶, especially with VKA therapy due to its variable dosage or when interpreting non-persistence rates when switches between OAC classes are not adequately taken into account^{5,16,17}. However, in time-to-event analyses, other events i.e., competing risks (CRs), can prevent the occurrence of the

outcome of interest and affect estimates of the probability of its occurrence²⁷. Standard survival analysis methods may therefore lead to incidence estimates that are biased upward; this can be addressed by CR analysis using cumulative incidence functions^{28,29}.

In a cohort study based on data from the French National Healthcare databases, we therefore assessed and compared the one-year cumulative incidence of OAC non-persistence using CR analysis, in nv-AF patients newly treated by VKA, dabigatran or rivaroxaban.

Methods

Data sources

French national health insurance covers the entire French population (65.3 million inhabitants in 2012) and is divided into several specific schemes according to beneficiary profiles, the largest scheme being 'Régime général' (around 50 million beneficiaries). Oral anticoagulants are fully reimbursed by the French national health insurance with no restrictions in coverage. There are no out-of-pocket expenses to pay by the patient for DOAC or VKA therapy neither for INR lab monitoring.

This study was conducted using data from the French health insurance system database (SNIIRAM) linked to the French hospital discharge database (PMSI). The SNIIRAM database contains individualized, anonymous, and comprehensive data on health spending reimbursements. Demographic data include date of birth, gender, and vital status; drugs are coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification and each packaging of each product is identified by means of a national specific pack identifier code providing information on name of product, active ingredient and dose in each pill, number of pills, route of administration but not the prescribed dosage.

The PMSI database provides detailed medical information on all French hospitals. The medical indication for drug reimbursements and the results of medical procedures or laboratory tests are not available in these databases. However, medical diagnosis information is available from two

independent sources encoded according to the International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10): (i) diagnoses corresponding to patient eligibility for 100% reimbursement of severe and costly long-term diseases (LTD) such as AF, coronary heart diseases, certain debilitating diseases (such as multiple sclerosis, inflammatory bowel diseases or rheumatoid arthritis), HIV infection, cancer, etc.; (ii) discharge diagnoses from hospitalization data. These databases also provide medical procedures performed in the ambulatory setting or during a hospital stay.

The French healthcare databases have been previously described and used in epidemiological and pharmacoepidemiological research^{30,31}.

This research was authorised by the French Data Protection Agency (CNIL).

Study population

A cohort of nv-AF patients who initiated treatment with VKAs, dabigatran or rivaroxaban between 1 January 2013 and 30 June 2013 was identified from general scheme reimbursements data. A patient's index date was the date of first OAC reimbursement during this period.

To be eligible for inclusion, patients had to meet the following criteria: (i) at least one reimbursement for OAC indicated for AF during the inclusion period (VKAs: warfarin, fluindione, acenocoumarol; dabigatran 110 and 150mg or rivaroxaban 15 and 20 mg; apixaban was not available in France during the study inclusion period) and no reimbursement for any OAC (VKA or DOAC) in the previous 24 months; (ii) treated for nv-AF; (iii) continuous general scheme health insurance coverage for at least four years before the index date and over the 1-year follow-up period. To ensure this latter condition, patients with a period of 90 consecutive days or more with no drug reimbursement during the 360+90 days period following index date were excluded, except when they died between the index date and the end of this 90-day period.

After excluding other OAC indications, AF patients were identified from the resulting cohort as: (a) patients with a diagnosis of AF (ICD-10 code I48) or specific AF management procedures identified from LTD or hospitalization discharge information during the four-year preindex period, as

“confirmed AF”; and (b) probable AF outpatients identified using an algorithm based on proxies discriminating AF from DVT/PE with 95% specificity³².

Finally, nv-AF patients were identified by excluding patients with a history of valvular heart disease, either identified from LTD or hospitalization discharge information.

Patients with a contraindication to OAC treatment were excluded. See **Table 1 in Supplementary Materials** for definitions of inclusion and exclusion criteria.

Definition of OAC exposure and persistence

In France, each delivery for prescribed drugs cannot exceed the quantity necessary for one month of treatment. A 30-day coverage period was therefore attributed to any OAC reimbursement, including VKA. However, measuring exposure to VKAs with claims data is challenging due to subsequent dose adjustment. An exploratory analysis showed that 98% and 91% (99% and 97%) of medication gaps for DOAC and VKA-treated patients, respectively, were <30 days (<60 days). In addition to the 30-day coverage period, a 60-day permissive gap between consecutive refills was therefore used to define prolonged treatment discontinuation; with an additional sensitivity analysis using a 90-day gap^{5,33}.

When an overlap was observed between two consecutive refills, the corresponding number of days was carried over. When the time to the next identified refill was shorter than the number of days of treatment covered by the overlap, the excess overlap was discarded.

Persistence with OAC was defined as the time interval between initiation and discontinuation of therapy. Two definitions of treatment discontinuation were considered: 1) prolonged treatment discontinuation with the additional criterion of no reimbursement of INR monitoring during this gap for VKA new users; 2) prolonged treatment discontinuation or switch between OAC classes during follow-up^{5,16,17}. The date of discontinuation was the end of the 60-day gap period, and the date of switch was the date of the first reimbursement of an OAC belonging to a different class.

Outcome and follow-up

Patients were followed for up to 360 days from the day after the index date until treatment discontinuation, switch to another OAC class, death from any cause, switch within the DOAC class (i.e. switch from an index DOAC to dabigatran, rivaroxaban or apixaban) or end of the 360-day follow-up, whichever came first.

In the first definition of treatment discontinuation, switches from index OAC class to another OAC class and deaths were both considered to be CRs for the outcome 'prolonged treatment discontinuation'. In the second definition, death was considered to be a CR for the outcome 'prolonged treatment discontinuation or switch between OAC classes'.

Baseline patient characteristics

We assessed demographic characteristics (age, gender, deprivation index of the patient's municipality of residence³⁴ describing spatial disparities in socioeconomic level at the smallest French administrative unit), type of initial prescriber, comorbidities including proxies of frailty score, baseline concomitant medications, and number of visits to a general practitioner in the one-year preindex period. Clinical scores predicting the risk of stroke (CHA₂DS₂-VASc) or bleeding (HAS-BLED) in nv-AF patients adapted to claims data were calculated. As information on smoking status and alcohol abuse is not available from the databases, these characteristics were assessed by using proxies such as reimbursements for specific therapy or hospitalizations related to smoking or alcohol consumption/diseases (see definitions in **Table 1 in Supplementary Materials**).

Data analysis

Using a CR survival analysis, crude rates of each persistence outcome were estimated by considering switching OAC classes and/or death as CRs according to the definition of persistence. Cumulative incidence functions were then performed and adjusted using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score (PS)^{35,36}. Two different PS, predicting whether a patient used dabigatran or rivaroxaban relative to VKA³⁷, were estimated using a logistic regression

model including all baseline covariates listed above as potential confounders, except for clinical scores (CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED), the individual components of which were included in the PS model, and smoking status and alcohol abuse, as direct measures of these were not available. The balance in baseline covariates was compared using standardized differences, before and after weighting. A standardized difference less than 0.1 was considered to be a negligible between-group difference³⁵.

Weighted cumulative incidence curves were plotted. Differences between one-year persistence estimates were used to compare DOAC *versus* VKA. 95% Confidence intervals (95% CI) were estimated using bootstrapping (1000 replications). Weights were recalculated for each bootstrap replication.

Analyses were performed separately for dabigatran and rivaroxaban new users *versus* VKA new users. Two PS trimming analyses were performed excluding patients with a PS above the 95th (90th) percentile of the distribution of the VKA patients or below the 5th (10th) percentile of the distribution of the dabigatran or rivaroxaban patients.

Subgroup analyses were carried out according to initial DOAC dose, age, arterial thromboembolic and bleeding risk, hospitalization or LTD for AF before index date and in patients who were adherent to statin therapy during the year prior to OAC initiation, i.e. if they had a medication possession ratio greater than 80% with statin therapy to mitigate a potential healthy adherer effect.

To assess the medical reasons that could explain the observed discontinuation rates, hospitalizations for bleeding (**Supplementary Table 1**), the major adverse reaction reported in the clinical trials of these DOACs, were identified among non-persistent patients i.e., between the date of the last OAC reimbursement and the estimated date of non-persistence (definition 2). The same analysis was performed with hospitalizations for myocardial infarction, as a higher rate of myocardial infarction was found with dabigatran than with warfarin in the RE-LY trial.

All analyses were performed using SAS software, version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

Results

Patient selection and baseline characteristics

The final study population was composed of 11,998 nv-AF VKA (fludione: 76.1%, warfarin: 20.2%, acenocoumarol: 3.7%), 11,141 dabigatran and 11,126 rivaroxaban new users (**Figure 1**).

Before IPTW, dabigatran and rivaroxaban users had lower mean HAS-BLED and CHA₂DS₂-VASc scores and fewer comorbidities than VKA new users. Half of all VKA new users were 80 years or older as compared to about 35% of DOAC cohorts. Nearly one-half of DOAC treatments were initiated by private cardiologists versus about 20% of VKA therapies. Hospital practitioners were the most common group of first prescribers to initiate VKA therapy (**Supplementary Table 2**). Patients initiating low-dose dabigatran or rivaroxaban were more frequently females, older and with higher mean CHA₂DS₂-VASc score than new VKA users (**Supplementary Table 3**). Before weighting, across all variables included in the PS, the absolute standardized differences ranged from -0.49 to +0.35 for the dabigatran/VKA cohort and from -0.64 to +0.34 for the rivaroxaban/VKA cohort.

Persistence patterns and crude one-year non-persistence rates

Only the earliest occurrence among death, switch and prolonged treatment discontinuation were taken into account in the crude one-year rates shown in **Table-1**. VKA new users had the lowest discontinuation rate compared to dabigatran- and rivaroxaban-treated patients, for both definitions of discontinuation (first definition: 19.4% vs 22.5% and vs 22.3%, respectively; second definition: 29.1% vs 34.7% and 32.1%, respectively).

Median time to discontinuation (using definition 1) was 141 days in dabigatran new users *versus* 124 days and 116 days in rivaroxaban and VKA new users, respectively.

In the cohort of DOAC new users, 8.8% of dabigatran new users and 5.2% of rivaroxaban new users were at the time they switched to another DOAC, with a median time to switch of 90 days and 46 days, respectively.

Comparison of one-year discontinuation rates in DOACs *versus* VKA new users using cumulative incidence functions after inverse probability of treatment weighting

After weighting, all standardized differences ranged from -0.03 to +0.03, respectively, indicating a good balance between treatment groups (**Table-2**).

Adjusted one-year discontinuation rates were higher for dabigatran than for VKA new users (36.8% vs 30.2%; difference, 6.6% [95% CI, 5.5 to 7.6]; **Figures 2 and 3, Supplementary Table 4**) and for rivaroxaban versus VKA new users (33.8% vs 27.8%; 6.0% [4.9 to 7.0]; **Figure 4 and 5, Supplementary Table 5**).

Subgroup analyses

Significantly lower weighted one-year discontinuation rates were observed in VKA new users *versus* both dabigatran and *versus* rivaroxaban new users in all but the following subgroup analyses: (i) no significant difference was observed for both definitions between VKA and dabigatran 150 mg new users (definition 2: -1.1% [-3.1 to 0.7]), between VKA and rivaroxaban new users in the trimmed PS [10%-90%] analysis using definition 1 only (0.3% [-0.8; 1.7]) and between VKA and rivaroxaban new users in patients adherent to statin therapy before rivaroxaban initiation using definition 1 only (1.5% [-0.1; 3.3]); (ii) among patients under the age of 75, significantly lower weighted one-year discontinuation rates were observed in rivaroxaban *versus* VKA new users using definition 2 only (-2.6% [-4.3; -0.9]), while no difference was observed between dabigatran and VKA new users in this subgroup (0.3% [-1.4; 1.8] ;**Supplementary Tables 4 and 5**).

Consistent results were obtained when restricting VKA new users to warfarin new users (**Supplementary Figures 1 and 2**).

Sensitivity analysis

Consistent results with those of the main analyses were obtained in the sensitivity analysis (90-day instead of 60-day gap) for both definitions: VKA versus dabigatran new users (definition 2:

27.8% vs 33.8%, 6.0% [4.9 to 7.0]) and *versus* rivaroxaban new users (28.0% vs 31.1%, 3.1% [2.0 to 4.2]; **Supplementary Tables 6 and 7**).

Bleeding and myocardial infarction before discontinuation or switch

Among non-persistent patients (definition 2), small proportions had hospitalization for myocardial infarction (0.5%, 0.6% and 0.6% for VKA-, dabigatran- and rivaroxaban patients, respectively) or bleeding (4.8%, 3.6% and 4.7%, respectively) between the last OAC refill and the estimated date of non-persistence.

Discussion

Principal findings

The results from this cohort study examining data for nearly 35,000 patients with nv-AF initiating OAC therapy, suggest that persistence with both dabigatran and rivaroxaban therapy was not better than persistence with VKA therapy, as could have been expected as more convenient alternatives to VKAs. However, higher persistence rates were observed for VKA new users compared to dabigatran or rivaroxaban new users in numerous subgroup analyses and regardless of the definitions of treatment persistence considered. Hospitalized bleeding did not explain the high discontinuations rates observed in both cohorts, providing an important element to more clearly understand the reasons for OAC discontinuation.

Comparison with previous studies.

In the RE-LY randomized trial, a higher one-year discontinuation rate was found with dabigatran-treated patients versus VKA therapy (14.4% *versus* 10.2%)⁶. However, in the ROCKET-AF randomized trial, a slightly higher discontinuation rate was reported in rivaroxaban patients *versus* warfarin group (23.7% *versus* 22.2%, median follow-up period: 707 days)⁷.

Most of the limited number of comparative observational studies have reported similar or higher persistence rates for DOAC versus VKA therapy^{16-21,38}. Direct comparisons with these studies are

hindered by differences in study populations, healthcare settings or length of follow-up and, all but one of these studies used CR analysis. Martinez *et al* used a CR approach and found significantly higher one-year persistence with DOAC compared to VKA (78.9% vs. 68% in matched DOAC-VKA cohort)¹⁶. The low proportion of patients in whom OACs were initiated by cardiologists or other specialists (only 3.6% not based on GP prescriptions), the selection of patients with incident AF and their definition of VKA exposure could partly explain the apparent discordance between our results and those of Martinez *et al*^{16,22}. However, better adjusted one-year treatment persistence was also reported in nv-AF patients initiating VKA *versus* dabigatran and *versus* rivaroxaban (77.8% vs. 66.7% and vs. 73.1%, respectively) in studies based on a UK primary care database accounting for the competing risk of death (N=13,089) and a Swedish claims database using a time-partitioned approach (N=17,741, odds ratio estimates of one-year persistence with warfarin vs. dabigatran: 1.81 [1.57-2.10] and vs. rivaroxaban: 1.50 [1.24-1.81])^{22,24}. The persistence rate of warfarin new users was also higher than that of patients initiating DOAC at 12 months (82% vs.70%, respectively) in a cohort study based on clinical data from Japanese nv-AF patients²³.

Clinical implications

Our results suggest that long-term persistence with OAC therapy might remain an ongoing challenge for oral anticoagulation despite the introduction of DOACs. This is a potential concern in terms of the risk of stroke and death due to the short half-life of DOACs³⁹, and as adverse clinical consequences of non-persistence have already been demonstrated for both rivaroxaban^{11,12} and dabigatran⁴⁰.

Non-persistence involves a complex interplay between medical and non-medical environmental factors⁴¹. Suboptimal management of DOAC therapy, less frequent contact with the healthcare system in the absence of INR monitoring or worsening of the patient's renal function may explain the better persistence observed with VKA therapy^{42,43}. It is likely that adverse events play a role such as gastrointestinal adverse effects reported with dabigatran^{23,44,45}.

Overall, this study showed that OAC use during the first year following initiation remains suboptimal in French nv-AF patients. Strategies integrating a multilevel i.e., targeting more than one factor with more than one intervention (including health service providers, social and economic or therapy-related interventions) and patient-centered approach have been proposed to improve overall adherence and related health outcomes^{26,46,47}.

Strengths

First, this was a large-scale, almost nationwide real-life study that used CR analysis to assess both rivaroxaban and dabigatran persistence. As CRs are common in studies in elderly populations⁴⁸, accounting for CRs is important, particularly in the case of differential mortality and switch rates between compared groups as observed in our study²⁷⁻²⁹.

Second, in light of the differences in baseline characteristics between VKA and DOAC patients, several techniques were used to take into account differences between patients and to mitigate confounding. We compared VKA and DOAC persistence rates in an incident design and cumulative incidence functions were adjusted using IPTW. A variety of subgroup analyses including PS trimming and numerous restrictions yielded consistent results. Inclusion of covariates associated with health-promoting behaviour or patients' functional and cognitive status as well as the consistent results of the analysis performed in patients adherent to statin therapy prior OAC initiation rendered less likely the possibility that our results are due to healthy user bias only.

Third, to ensure reliable comparisons between VKA and DOAC, persistence was carefully defined on the basis of previous exploratory analyses; additionally, a sensitivity analysis for the length of the treatment coverage gap was conducted and provided similar results. Moreover, using INR reimbursement data allowed even more accurate assessment of varying VKA dosages.

Limitations

Among the main limitations of this study are those inherent to the use of claims data. We cannot be sure that patients actually took the drugs for which they were reimbursed. Residual

confounding by unmeasured clinical variables or health care and sociocultural factors cannot be excluded.

As information about time spent in the therapeutic range was not available for VKA patients, it was impossible to assess whether VKA persistence was better simply because VKA patients were selected by prescribers as being more suitable for VKA therapy. However, the incident user design and the steep uptake of DOACs as first-line therapy in France from the end of 2012 make this possibility less likely. Moreover, most patients taking warfarin with stable INR values do not maintain stable INR values over time⁴⁹.

We were unable to precisely determine all of the reasons for discontinuation, especially those related to patient behavior or physician decisions, as this information is not available in the databases. As results from laboratory test were not available in the database, other clinically appropriate reasons for OAC discontinuation or switch may not have been captured, particularly in the outpatient setting. Finally, OACs are recommended as lifetime treatment in AF patients, although radiofrequency ablation or cardioversion may restore sinus rhythm in a minority of patients, resulting in discontinuation of OACs.

Patients included in this study initiated DOAC in the first half of 2013. As such, changes in characteristics of both treated patients and prescribers over time cannot be ruled out. Marketing transitions may explain some switches from VKA to DOAC; especially the high rate of switches observed in patients aged less than 75 years. Moreover, switching from dabigatran to other OACs might not be exclusively attributed to dabigatran-related effectiveness or side effects (FDA and EMA safety announcements contraindicating dabigatran in patients with mechanical heart valves. However, as apixaban was introduced in January 2014, a dabigatran reversal agent was released in November 2015 and edoxaban will be available in 2018, this limitation may not be resolved by repeating these analyses on more recent data.

Extrapolation of the results from this study to other countries or different health system organizations may be irrelevant. Additionally, the results cannot be generalized to other DOACs such as apixaban or edoxaban which may be associated with different persistence rates.

Conclusion

Results from this large-scale cohort study based on administrative health data do not suggest better treatment persistence among dabigatran or rivaroxaban treatment *versus* VKA therapy. Serious bleeding was unlikely to explain the observed high non-persistence rates among OACs patients. Reinforced teaching for both patients and prescribers regarding the benefits of optimal OAC persistence is urgently needed.

Acknowledgments.

The authors thank Dr Saul, medical translator, for assistance in writing the manuscript.

Sources of Funding

The authors received no funding.

Disclosures

G.M., C.B. and F.A. are employees of the French National Health Insurance (CNAMTS); A.P. belongs to the French National Institute of Health and Medical Research (Inserm). G.M., C.B., F.A. and A.P. have no conflicts of interest with the Pharmaceutical Industry.

J.J.G is Principal Investigator of a grant from Novartis Pharmaceuticals Corporation to the Brigham and Women's Hospital and is a consultant to Aetion, Inc. and to Optum, Inc., all for unrelated work.

References

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):837–47.
2. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ, American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):7S–47S.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893–962.
4. Broderick JP, Bonomo JB, Kissela BM, Khoury JC, Moomaw CJ, Alwell K, et al. Withdrawal of Antithrombotic Agents and Its Impact on Ischemic Stroke Occurrence. *Stroke*. 2011 Sep 1;42(9):2509–14.
5. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. Warfarin Discontinuation After Starting Warfarin for Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Nov 1;3(6):624–31.
6. 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 Sep 17;361(12):1139–51.
7. 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 Sep 8;365(10):883–91.
8. Wittkowsky AK. Novel Oral Anticoagulants and Their Role in Clinical Practice. *Pharmacotherapy*. 2011 Dec;31(12):1175–91.
9. Verheugt FWA, Granger CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *The Lancet*. 2015 Jul;386(9990):303–10.
10. Chatterjee S, Sardar P, Giri JS, Ghosh J, Mukherjee D. Treatment Discontinuations With New Oral Agents for Long-term Anticoagulation: Insights From a Meta-analysis of 18 Randomized Trials Including 101,801 Patients. *Mayo Clin Proc*. 2014 Jul;89(7):896–907.
11. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Outcomes of Temporary Interruption of Rivaroxaban Compared With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Results From the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014 May 6;129(18):1850–9.
12. Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Piccini JP, Zhang Z, Mohanty S, et al. Outcomes of Discontinuing Rivaroxaban Compared With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Feb;61(6):651–8.
13. Rodriguez RA, Carrier M, Wells PS. Non-adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? *J Thromb Haemost*. 2013 Feb;11(2):390–4.
14. Maxwell W, Bennett CL. Will Newer Anticoagulants Improve Therapy Persistence?: Comment on “Persistence With Therapy Among Patients Treated With Warfarin for Atrial Fibrillation.” *Arch Intern Med*. 2012 Nov 26;172(21):1689.
15. Alamneh EA, Chalmers L, Bereznicki LR. Suboptimal Use of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Has the Introduction of Direct Oral Anticoagulants Improved Prescribing Practices? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016 Jun;16(3):183–200.
16. Martinez C, Katholing A, Wallenhorst C, Freedman SB. Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC: A cohort study. *Thromb Haemost*. 2015 Aug 6;115(1):31–9.
17. Zalesak M, Siu K, Francis K, Yu C, Alvrtsyan H, Rao Y, et al. Higher Persistence in Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Treated With Dabigatran Versus Warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Sep 1;6(5):567–74.
18. Nelson WW, Song X, Coleman CI, Thomson E, Smith DM, Damaraju CV, et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin*. 2014 Dec;30(12):2461–9.

19. Laliberté F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2014 Jul;30(7):1317–25.
20. Coleman CI, Tangirala M, Evers T. Treatment Persistence and Discontinuation with Rivaroxaban, Dabigatran, and Warfarin for Stroke Prevention in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation in the United States. Pizzi C, editor. *PLOS ONE.* 2016 Jun 21;11(6):e0157769.
21. Simons LA, Ortiz M, Freedman SB, Waterhouse BJ, Colquhoun D, Thomas G. Improved persistence with non-vitamin-K oral anticoagulants compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: recent Australian experience. *Curr Med Res Opin.* 2016 Aug 5;1–5.
22. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016 Mar;72(3):329–38.
23. Shiga T, Naganuma M, Nagao T, Maruyama K, Suzuki A, Murasaki K, et al. Persistence of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in Japanese patients with atrial fibrillation: A single-center observational study. *J Arrhythmia.* 2015 Dec;31(6):339–44.
24. Johnson ME, Lefèvre C, Collings S-L, Evans D, Kloss S, Ridha E, et al. Early real-world evidence of persistence on oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in UK primary care. *BMJ Open.* 2016 Sep;6(9):e011471.
25. Stöllberger C, Pommer P, Schneider B, Finsterer J. Independent data about the safety and efficacy of rivaroxaban for prevention of stroke/embolism are needed. *Europace.* 2016 Jan;18(1):156.
26. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications: New taxonomy for adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012 May;73(5):691–705.
27. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation.* 2016 Feb 9;133(6):601–9.
28. Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing Risk Regression Models for Epidemiologic Data. *Am J Epidemiol.* 2009 Jul 15;170(2):244–56.
29. Wolbers M, Koller MT, Stel VS, Schaer B, Jager KJ, Leffondre K, et al. Competing risks analyses: objectives and approaches. *Eur Heart J.* 2014 Nov 2;35(42):2936–41.
30. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Médecine Interne.* 2015 Jun;36(6):411–7.
31. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf [Internet].* 2017 May 24 [cited 2017 Jun 9]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pds.4233>
32. Billionnet C, Alla F, Bérigaud É, Pariente A, Maura G. Identifying atrial fibrillation in outpatients initiating oral anticoagulants based on medico-administrative data: results from the French national healthcare databases: Identification of Atrial Fibrillation in Claims. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 May;26(5):535–43.
33. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 Aug;15(8):565–74.
34. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health.* 2009 Dec;9(1):33.
35. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med.* 2015 Dec 10;34(28):3661–79.
36. Neumann A, Billionnet C. Covariate adjustment of cumulative incidence functions for competing risks data using inverse probability of treatment weighting. *Comput Methods Programs Biomed.* 2016 Jun;129:63–70.
37. D'Agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med.* 1998 Oct 15;17(19):2265–81.
38. Lip GYH, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J.* 2014 Dec 1;35(47):3365–76.

39. Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace*. 2015 Apr 1;17(4):514–23.
40. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb;63(4):321–8.
41. Hess PL, Mirro MJ, Diener H-C, Eikelboom JW, Al-Khatib SM, Hylek EM, et al. Addressing barriers to optimal oral anticoagulation use and persistence among patients with atrial fibrillation: Proceedings, Washington, DC, December 3-4, 2012. *Am Heart J*. 2014 Sep;168(3):239–247.e1.
42. Başaran Ö, Dogan V, Beton O, Tekinalp M, Aykan AC, Kalaycıoğlu E, et al. Suboptimal use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: Results from the RAMSES study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(35):e4672.
43. Schulman S, Shortt B, Robinson M, Eikelboom JW. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost*. 2013 Jul;11(7):1295–9.
44. Nishino M, Okamoto N, Tanaka A, Mori N, Hara M, Yano M, et al. Different risk factors for bleeding and discontinuation between dabigatran and rivaroxaban. *J Cardiol*. 2016 Aug;68(2):156–60.
45. Thorne K, Jayathissa S, Dee S, Briggs N, Taylor J, Reid S, et al. Adherence and outcomes of patients prescribed dabigatran (Pradaxa) in routine clinical practice. *Intern Med J*. 2014 Mar;44(3):261–5.
46. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. [Internet]. 2003 [cited 2016 Sep 26]. Available from: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
47. Shore S, Ho PM, Lambert-Kerzner A, Gloriosio TJ, Carey EP, Cunningham F, et al. Site-level variation in and practices associated with dabigatran adherence. *JAMA*. 2015 Apr 14;313(14):1443–50.
48. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP. Competing Risk of Death: An Important Consideration in Studies of Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Apr;58(4):783–7.
49. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Gersh BJ, Hylek EM, Piccini JP, et al. Stability of International Normalized Ratios in Patients Taking Long-term Warfarin Therapy. *JAMA*. 2016 Aug 9;316(6):661–3.

Supplementary Table 1. Definitions used to identify comorbid conditions and comedications in the SNIIRAM-PMSI databases.

Covariates*	Hospital discharge diagnoses†	LTD diagnoses†	Specific procedures or drug reimbursements
Inclusion/Exclusion criteria			
Nonvalvular atrial fibrillation	I48	I48	Radiofrequency ablation, cardioversion
Lower limb orthopedic procedures			Lower limb orthopedic surgery or procedures
History of valvular heart disease	I05-I09, I33-I39		Heart valve surgery
Deep vein thrombosis/pulmonary embolism	I26, I80 (except I80.0), I81, I82	I26, I80-I82	Lower limb venous ultrasonography, pulmonary/lower limb angiography, ventilation/perfusion scan
Cancer on treatment	C00-D09, D37-D48, Z510, Z511	C00-D09, D37-D48	Radiotherapy procedures
Hematological disease or certain immune system disorders	D50-D89	D50-D89	
Hepatic cirrhosis or fibrosis or liver failure	R18, I85, K70-K74	R18, I85, K70-K74	
Baseline comorbidities			
Heart failure	I50 or I11.0, I13.0, I13.2, I13.9, K76.1, J81 related to I50	I50	Specific medications approved for heart failure including beta-blockers (bisoprolol, carvedilol, metoprolol), eplerenone, bumetanide
Diabetes	E10-E14	E10-E14	Insulins and blood glucose lowering drugs
Chronic kidney disease	N18, I12, I13.1, I13.2	N18	
History of ATE (ischemic stroke, arterial systemic embolism or transient ischemic attack)	I63 (except I63.6), G46 related to I63 or I69.3; I74, G45 (except G45.4)	I63, I74, G45	
Ischemic heart disease (including myocardial infarction)	I20-I25	I20-I25	Nitrovasodilator agents
History of DVT/PE	I26, I80-I82	I26, I80-I82	
Dementia or Parkinson's disease	F00-F03, G30, G20	F00-F03, G30, G20	Anticholinesterases or NMDA receptor antagonists: anticholinergic and dopaminergic agents
Peripheral vascular disease	I70-I73	I70-I73	
History of hospitalization for bleeding	I60-I62, S06.3-S06.6, I85, K25-K29, K62.5, K92, D62, N02, R31, R58, H11.3, H35.6, H43.1, H45.0, H92.2, J94.2, K66.1, M25.0, N92, N93.8, N93.9, N95.0, R04.0		
Chronic hepatitis or C or HIV	K73, B18: B20-B24	K73, B18: B20-B24	Antiviral agents for systemic use against HIV (including PIs, NNRTIs, NnRTIs and other antivirals); HCV (ribavirin, [peg]interferon alpha and DAA), and against HCB ([peg]interferon alpha and NnRTIs).
Hospitalized osteoporosis	M80, M81 and M82		
Psychiatric disorders	F20-29, F30-39	F20-29, F30-39	Antidepressants, antipsychotics, conventional mood stabilizers
Other chronic and debilitating diseases	G35, M05-M07, M15, M45-M49, M30-M36, K50-K51, M60-M63, G40-G41	G35, M05-M07, M15, M45-M49, M30-M36, K50-K51, M60-M63, G40-G41	
Frailty	G81-G83	G81-G83	Home hospital bed, wheelchair, high level of nursing home stay
Smoking	F17, Z71.6, Z72.0; J43-J44	J43-J44	Nicotine replacement therapy
Alcohol abuse	F10, K70, T51, K86, G31.2, G62.1, G72.1, I42.6, K29.2, Z71.4, Z72.1, Z50.2.	F10, K70	disulfiram, acamprosate, naltrexone

Supplementary Table 1. Definitions used to identify comorbid conditions and comedications in the SNIIRAM-PMSI databases (continued).

Covariates*	Hospital discharge diagnoses†	LTD diagnoses†	Specific procedures or drug reimbursements
Baseline comedications			
Antihypertensives			Diuretics, beta blockers, calcium channel blockers, agents acting on the renin-angiotensin system and other antiadrenergic agents
Antiarrhythmics and cardiac glycosides			Antiarrhythmics: class I and III, verapamil, digitalis glycosides
Lipid-lowering agents			HMG CoA reductase inhibitors, fibrates, ezetimibe
Antiplatelet drugs			Platelet aggregation inhibitors excl. heparin (including low-dose acetylsalicylic acid)
Corticosteroids			Mineralo- and gluco-corticoids for systemic use
Antiulcer agents			Mainly proton pump inhibitors and H2-receptor antagonists
Hypnotics and anxiolytics			Mainly benzodiazepines and benzodiazepine related drugs
Anti-inflammatory and antirheumatic agents			Mainly NSAIDs
Opioid analgesics			Opioids NSAIDs including tramadol
Homeopathy			Reimbursed homeopathic treatments
Influenza vaccination			Influenza vaccines (excl. influenza, live attenuated) during the first 'flu vaccination campaign preceding the index date
Other: reason for discontinuations			
Hospitalization for bleeding	I60-I62, S06.3-S06.6, I85, K25-K29, K62.5, K92, D62, N02, R31, R58, H11.3, H35.6, H43.1, H45.0, H92.2, J94.2, K66.1, M25.0, N92, N93.8, N93.9, N95.0, R04.0		
Myocardial infarction	I21; I22		
CHA₂DS₂-VASc score			
C (congestive heart failure)	I50 or I11.0, I13.0, I13.2, I13.9, K76.1, J81 related to I50	I50	Specific medications approved for heart failure including beta-blockers (bisoprolol, carvedilol, metoprolol), eplerenone, bumetanide
H (hypertension)			Diuretics, beta blockers, calcium channel blockers, agents acting on the renin-angiotensin system and other antiadrenergic agents
A (Age ≥ 75 years old): 2 points			
D (Diabetes)	E10-E14	E10-E14	Insulins and blood glucose lowering drugs
S (stroke): 2 points	I63 (except I63.6), G46 related to I63 or I69.3; I74, G45 (except G45.4)	I63, I74, G45	
V (vascular diseases)	I20-I25 and I70-I73	I20-I25 and I70-I73	Nitrovasodilator agents
A (age 65-74)			
Sc (sex category, female)			

Supplementary Table 1. Definitions used to identify comorbid conditions and comedications in the SNIIRAM-PMSI databases (continued).

Covariates*	Hospital discharge diagnoses†	LTD diagnoses†	Specific procedures or drug reimbursements
HAS-BLED score			
H (hypertension)			Diuretics, beta blockers, calcium channel blockers, agents acting on the renin-angiotensin system and other antiadrenergic agents
A (abnormal liver/renal function)	N18 et I12 and K70, K73, K74, B18, C22	N18 et I12 and K70, K73, K74, B18, C22	Concomitant antiviral therapy for VHB/VHC as defined above
S (stroke)	I63 (except I63.6), G46 related to I63 or I69.3; I74, G45 (except G45.4)	I63, I74, G45	
B (Prior major bleeding or predisposition)	I60-I62, S06.3-S06.6, I85, K25-K29, K62.5, K92, D62, N02, R31, R58, H11.3, H35.6, H43.1, H45.0, H92.2, J94.2, K66.1, M25.0, N92, N93.8, N93.9, N95.0, R04.0 or recent anaemia: D50, D51, D52, D53, D55, D56, D57, D58, D59, D60, D62, D63, D64		
L (labile INR)	NA	NA	NA
E (elderly, age >65 years old)			
D (Drugs, alcohol concomitantly)	F10, K70, T51, K86, G31.2, G62.1, G72.1, I42.6, K29.2, Z71.4, Z72.1, Z50.2.	F10, K70	disulfiram, acamprosate, naltrexone or concomitant NSAIDs, Platelet aggregation inhibitors (including low-dose acetylsalicylic acid) and heparins

LTD: long-term diseases; ATE: arterial thromboembolic events (mainly stroke); DVT/PE: deep vein thrombosis/pulmonary embolism; NMDA: N-methyl-D-aspartate; HIV: human immunodeficiency virus; PI: Protease inhibitor; NNRTIs: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NnRTI: Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors; DAA: direct-acting antiviral; HMG CoA: 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA; NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

* Comorbidities were identified using ICD-10 diagnosis codes for hospital discharge/LTD, or specific procedures, or drug reimbursements. Concomitant medications were identified as those dispensed at least once during the 4-month period preceding the index date. Influenza vaccination was determined during the first ‘flu vaccination campaign preceding the index date.

†ICD-10 codes

2.2.4. Discussion des principaux résultats

Adhésion aux traitements chroniques oraux : une question centrale

« *Drugs don't work in patients who don't take them* » : cette phrase attribuée au chirurgien C. Everett Koop résume les conséquences de la non-adhésion aux traitements médicamenteux en termes d'évènements de santé [163,167]. Plutôt que d'en redémontrer les conséquences bien décrites, en particulier avec le traitement ACO [160], nous avons voulu en mesurer le niveau.

Cette problématique a été inscrite au programme de travail du DESP de la Cnam car l'adhésion au traitement ACO fait partie du rationnel de développement des AOD dont les simplifications de traitement se doivent d'améliorer l'adhésion au traitement ACO. Mais la problématique de « l'observance thérapeutique » a aussi trouvé son écho dans les travaux réalisés par le Cercle de réflexion de l'industrie pharmaceutique [168], replaçant la thématique de l'adhésion au centre des discussions sur le médicament. Divers laboratoires pharmaceutiques ont d'ailleurs positionné l'observance au centre du développement marketing des traitements oraux chroniques et de la communication autour de l'éducation thérapeutique, notamment en ce qui concerne les médicaments de prévention primaire des pathologies chroniques. On peut citer par exemple l'adaptation des conditionnements primaires des traitements, le développement de l'éducation thérapeutique via des sites internet dédiés ou le recours à des applications smartphone ou outils connectés [169]. Preuve de l'importance de la thématique de l'observance, la FDA a homologué en novembre 2017 le premier « médicament connecté » associant un comprimé à base de l'antipsychotique aripiprazole (Abilify®, *Otsuka*) à un capteur numérique ingérable destiné à tracer l'observance du traitement par les patients [170]. Dans la même perspective, le premier prix du *Hackathon Médicament* organisé par la Cnam en 2015-2016 a été octroyé à l'équipe « Inventons la santé de demain » pour le développement d'une application mobile d'aide à l'adhésion aux thérapies orales en cancérologie, *Observ'AM*, facilitant les échanges avec le soignant à l'aide des données recueillies [171].

Deux temps, deux mesures

Si les résultats des deux études d'observance et de persistance comparative ont été ici regroupés pour des raisons rédactionnelles, l'étude visant à mesurer l'observance du traitement AOD a été réalisée en premier. Ses résultats ont conditionné la réalisation de l'étude de persistance comparative. En effet, ce premier travail avait pour objectif d'obtenir rapidement et à l'aide d'un schéma d'étude simple une mesure de l'adhésion aux deux AOD sur le marché, le dabigatran et le rivaroxaban, afin d'en vérifier la bonne observance. Ces taux d'observance mesurés, attendus comme satisfaisants, pouvaient être comparés à ceux de l'abondante littérature sur l'observance du traitement AVK, décrite le plus souvent comme insuffisante, à l'exception des bons résultats obtenus par les cliniques d'anticoagulation. Nous avons alors considéré que la seule mesure de l'observance des traitements AOD suffirait, par comparaison à la littérature sur les AVK, à vérifier l'amélioration de l'observance. Devant les résultats des taux d'observance plus faibles qu'attendus au cours de la première année de traitement chez les patients débutant un traitement par dabigatran ou rivaroxaban, la même cohorte de patients a ensuite été utilisée afin de mener une étude comparant la persistance au traitement ACO entre les nouveaux utilisateurs de dabigatran ou de rivaroxaban et les nouveaux utilisateurs d'AVK. Les considérations méthodologiques étaient toutefois différentes et

plus complexes dans le cadre de cette deuxième étude, qu'il s'agisse de la mesure même de l'exposition dans les BDMA françaises pour un traitement comme les AVK, en particulier en France avec le PREVISCAN®, ou du schéma d'étude comparative en situation observationnelle portant sur un évènement tel que la persistance à un traitement oral. Ce dernier impliquait en effet la prise en compte du risque de décès dans les analyses, élevé dans ce type de population, et potentiellement différent entre les populations traitées par AVK et AOD.

Mesure de l'observance et de la persistance sur les bases de données médico-administratives françaises : considérations méthodologiques et acceptabilité

Le *medication possession ratio* (MPR) ou ratio de possession du médicament est aujourd'hui un indicateur largement utilisé pour la mesure de l'observance sur BDMA ; le seuil de 80 % est communément admis pour départager les patients observants des non-observants à l'aide de cet indicateur [172]. La PJC (*proportion of days covered, PDC*) en est un dérivé basé sur l'exacte quantité de traitement délivré [173,174]. Dans un but d'améliorer la validité de la mesure de l'adhésion dans le contexte de la prise des ACO, nous avons ainsi utilisé une version modifiée de ces mesures. D'une part, nous avons utilisé au lieu du PJC, la *fixed-PDC*, ou PJC sur une période de temps fixe, car il a été montré que la PDC surestimait l'observance pour les traitements oraux chroniques [175], ce qui est le cas du traitement ACO étudié dans la FA. D'autre part, nous avons utilisé différents seuils pour classer les patients comme observants ou non-observants. Les analyses ont été répliquées sur différentes sous-population de patients en excluant ceux qui décédaient et/ou ceux qui changeaient de traitement ACO au cours du suivi. Ces analyses ont permis de prendre en compte la dynamique qui existe dans la prise d'un traitement oral au cours du temps. Ils ont également permis de décrire l'observance du traitement AOD dans des populations plus homogènes et de couvrir des situations de prescription différentes. Les analyses portant sur l'exclusion des changements de traitement et des décès ont été réalisées pour minimiser l'impact des arrêts de traitement indépendant du traitement comme les changements pour raisons non-médicales et les arrêts liés à la dégradation de l'état de santé du patient ou au décès.

Ce raisonnement a été reproduit dans l'étude de persistance comparative par l'utilisation d'un modèle de survie à risques compétitifs [176]. Des risques compétitifs surgissent lorsque, pour certains patients, la survenue de l'évènement d'intérêt est empêchée par un autre type d'évènement survenu au préalable ; seul le premier de plusieurs temps jusqu'à évènement, correspondant à plusieurs types d'évènement, est observé ou d'intérêt. Dans notre cas de figure, la survenue de l'arrêt du traitement était empêchée par la survenue préalable du décès ou d'un changement de traitement (*switch*) entre AOD et AVK ; seul le temps jusqu'à l'arrêt du traitement était ici d'intérêt ainsi que le type du marqueur et non le décès ou les *switch* entre type d'ACO. Le décès et les changements de traitement ont ainsi été modélisés comme des évènements compétitifs de l'arrêt du traitement.

La prise en compte de potentiels facteurs non mesurés ajoutait une difficulté supplémentaire, à la fois propre à toutes les études observationnelles comparatives, mais aussi à la modélisation de ce type d'évènement à partir de données de remboursement. Outre l'ajustement sur les caractéristiques mesurées à l'inclusion justifiant l'utilisation de techniques statistiques comme la pondération par l'inverse de la probabilité de traitement et le recours au modèle statistique des risques compétitifs, la question des biais d'utilisateur sain a été une difficulté importante dans l'interprétation des résultats [177,178]. Nous nous sommes attachés, au moyen de différentes analyses en sous-groupes dont celle dans le groupe de patients déjà observants aux statines, à

explorer la possibilité de ce biais et ses conséquences sur les résultats, ce qui est rarement fait dans ce type d'étude. L'ensemble des résultats trouvés par ces approches montrait une grande cohérence, ce qui permettait d'en souligner la robustesse.

Enfin, du fait de ces choix méthodologiques, il importe de souligner que les résultats présentés dans les deux études reflètent l'adhésion (observance, persistance) au traitement observée chez les nouveaux utilisateurs d'ACO, dans la première année de traitement. Ils ne sont de ce fait pas généralisables aux populations d'utilisateurs prévalents. De plus, ils ne prennent pas en compte les patients qui ne sont pas allés chercher leur première prescription après leur consultation médicale. Ils reflètent ainsi l'adhésion primaire au traitement [179].

Raisons d'arrêt du traitement anticoagulant oral

Déterminer les raisons d'arrêt des ACO ne faisait pas partie des objectifs de nos études. Il est de plus difficile de les déterminer à partir des données médico-administratives comme celles des BDMA françaises. Nous avons cependant apporté un résultat important dans l'étude de persistance comparative au regard des taux d'hémorragies hospitalisées et des taux d'infarctus du myocarde, pour lequel un sur-risque est suspecté avec le dabigatran [180], qui ont été mesurés juste avant les arrêts de traitement. Ces taux, qui ne peuvent à eux seuls expliquer les taux d'arrêt des ACO, apparaissaient très faibles. Ce résultat encourage à rechercher d'autres raisons d'arrêt de traitement que les hémorragies chez les patients avec ACO. Les rares études observationnelles prospectives dites de terrain offrent des informations précieuses pour comprendre ces raisons, comme l'étude de Thorne *et al* qui montrait dès 2014 que les symptômes gastro-intestinaux étaient la cause d'arrêt principale chez 92 patients sous dabigatran [181]. Dans une autre étude de cohorte prospective ayant inclus 401 nouveaux utilisateurs d'ACO avec FA non valvulaire pris en charge à l'hôpital universitaire de Tokyo et suivis au maximum deux ans, 28 % arrêtaient le traitement AOD contre 17 % sous warfarine. Parmi l'ensemble des patients ayant arrêté le traitement AOD, 9 % l'avaient fait de leur propre chef. Les causes d'arrêt les plus fréquentes (42 % pour les deux types d'ACO) étaient un effet indésirable pour les AOD (symptômes gastro-intestinaux pour le dabigatran, saignement pour le rivaroxaban, « autre » pour l'apixaban pour les plus fréquents) et le maintien d'un rythme sinusal pour la warfarine. Chez les patients sous warfarine les arrêts liés au mauvais contrôle de l'INR ne concernaient que 6 % des patients [182]. Environ 22 % des 467 patients chinois avec FA inclus dans une étude observationnelles et traités par dabigatran arrêtaient définitivement le dabigatran (délai moyen de 8 mois). La dyspepsie (30,7 %), suivie d'autres effets indésirables (17,8 %), tels que des hémorragies mineures (8,9 %) ou des hémorragies gastro-intestinales majeures (7,9 %) étaient les principales causes d'arrêt. Les autres raisons incluaient la fréquence d'administration (5,9 %), la peur des effets secondaires (4,0 %), le manque de surveillance en laboratoire (1,0 %) et le coût (1,0 %) [183]. Les données du registre GLORIA AF II (44 pays, cinq régions du monde) ont montré que sur 2 932 patients avec FA nouvellement diagnostiquée et à risque d'AVC et nouveaux utilisateurs de dabigatran, 30 % arrêtaient leur traitement sur deux ans de suivi maximum et parmi les 438 patients ayant arrêté leur traitement sans reprise de traitement ACO par la suite, 9 % avaient arrêté à cause de saignements, près d'un tiers à cause d'un effet indésirable [184].

Valorisation

Un rapport sur l'ensemble de ces résultats a été transmis à l'ANSM (**Annexe 2**), qui a par la suite permis une prise de contact avec le Service d'évaluation des médicaments de la HAS. Un échange entre le DESP et la HAS a alors été initié dans le cadre de la réévaluation des médicaments ACO

réalisée par la HAS au second semestre 2017. Le suivi des remboursements des ACO réalisé tous les semestres au DESP ainsi que les résultats de nos études sur l'adhésion aux AOD ont été alors transmis à la HAS. Ils ont ainsi été inclus dans son « Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux » de la HAS [51].

Dès l'obtention des premiers résultats montrant des taux d'observance insuffisants chez les patients débutant un traitement à base de dabigatran ou de rivaroxaban, ceux-ci ont été inclus dans les documents de campagne des entretiens confraternels réalisés auprès des prescripteurs hospitaliers par les médecins conseils de l'Assurance maladie, campagne visant à promouvoir l'observance des AOD et organisée par le département des produits de santé de la Cnam.

Une communication conjointe de la Cnam avec la Société française de cardiologie a en outre été décidée au cours du deuxième trimestre 2018 avec rédaction d'un communiqué de presse commun (**Annexe 3**). S'appuyant sur les résultats de l'étude de persistance comparative, ce communiqué avait pour but de délivrer plusieurs messages aux prescripteurs : rappeler la gravité de la FA et l'importance du traitement ACO dans la prévention des AVC, et promouvoir l'importance de la stricte adhésion au traitement. Il a été mis en ligne conjointement par la Société française de cardiologie sur son propre site internet et par la Cnam sur le site Ameli.fr le 13 septembre 2018, et appuyé par une communication sur les réseaux sociaux. Le message principal sera en général peu mais fidèlement repris. Le cas du Moniteur des pharmaciens peut être en particulier commenté, puisque malgré son appartenance à une presse spécialisée, le journal signera un article « *Anticoagulants oraux : 20 % des patients arrêtent leur traitement d'eux-mêmes* ». Ni le communiqué ni l'article ne permettent pourtant de dire que les patients arrêtaient « d'eux-mêmes » leur traitement.

2.2.5. Conclusion

Ces résultats suggèrent qu'en termes d'observance et de persistance au traitement, l'introduction des AOD n'améliorerait pas l'adhésion au traitement ACO qui reste un défi important dans la prise en charge des patients avec FA en France. On ne peut exclure qu'un meilleur suivi des patients sous AVK du fait de la réalisation des INR participe aux résultats observés en termes de comparaison de persistance à un an, en contribuant à favoriser la persistance des traitements par AVK.

Au vu de ces résultats, la poursuite d'interventions destinées à promouvoir une meilleure adhésion aux anticoagulants oraux auprès des patients et des prescripteurs apparaît nécessaire. La communication conjointe de la Cnam avec la Société française de cardiologie survenue le 13 septembre 2018 est un premier pas en ce sens.

2.3. Utilisation des anticoagulants oraux en France entre 2011 et 2016

2.3.1. Problématique

Bien qu'ayant progressé au cours des dernières années précédant l'arrivée des AOD sur le marché [185], l'utilisation du traitement AVK chez les patients atteints de FA est restée insuffisante dans la pratique clinique courante, notamment chez les patients présentant un risque élevé d'AVC avec une fréquence d'utilisation de la warfarine rapportée comme souvent inférieure à 60 % chez les patients avec une FA persistante ou permanente [68,186].

Parmi les facteurs prédictifs de la sous-utilisation des AVK, les études retrouvaient le risque hémorragique ou la peur des effets indésirables hémorragiques, notamment en cas d'association avec des AAP, la difficulté à maintenir l'INR dans la fenêtre thérapeutique, ou le risque d'interaction médicamenteuse [67,68]. Avec ses simplifications en termes de prescription, de prise et de suivi du traitement, mais aussi la prédictibilité de son effet pharmacologique et la moindre fréquence d'interactions médicamenteuses comparativement aux AVK, le traitement AOD avait de nombreux arguments pour répondre au besoin de santé publique non couvert que représentait la sous-utilisation du traitement ACO chez les patients avec FA. Au vu de ces arguments, une amélioration de l'utilisation globale du traitement ACO chez ces patients traités au long cours était donc attendue après la mise sur le marché des AOD. Au moment du début de cette thèse, la couverture par ACO des patients avec FA, marqueur important de leur bonne prise en charge, n'avait pourtant jamais été mesurée à l'échelle nationale depuis l'arrivée sur le marché des AOD en France.

Aujourd'hui, les médicaments commercialisés de la classe AOD sont au nombre de trois en France, chacun ayant trois indications thérapeutiques pour lesquelles la posologie diffère. Il existe ainsi deux (apixaban) à trois (dabigatran, rivaroxaban) schémas posologiques différents par AOD. Dans l'indication de la prévention des AVC chez les patients avec FA, deux doses différentes peuvent être prescrites pour chaque AOD : d'une part une dose standard (dabigatran 150 mg, rivaroxaban 20 mg et apixaban 5 mg), et d'autre part une dose dite réduite (dabigatran 110 mg, rivaroxaban 15 mg et apixaban 2,5 mg) en présence de certaines comorbidités ou comédications. La dose d'AOD doit donc être adaptée au profil du patient. Comme développé dans la section 1.1.2.1. de l'introduction :

- les raisons justifiant la prescription de doses réduites diffèrent en fonction de l'AOD considéré, reflétant les différences dans les critères d'inclusion des essais cliniques ;
- les doses rivaroxaban 10 mg et dabigatran 75 mg n'ont pas d'AMM en France dans l'indication de la prévention des AVC chez les patients avec FA ;
- en plus des contre-indications propres à chaque molécule, les AOD, à la différence des AVK, ne sont pas indiqués dans la FA valvulaire ;
- la prescription d'AOD doit être adaptée en fonction du degré d'insuffisance rénale et les patients sous AOD doivent faire l'objet d'une surveillance de leur fonction rénale.

Les informations résumées ci-dessus illustrent donc que la prescription des traitements AOD, aussi facilitée qu'elle soit par rapport à celle des AVK, doit être adaptée à chaque patient et implique aussi sa surveillance clinico-biologique, dont le contrôle de l'observance du traitement fait partie.

Ainsi, en plus de mesurer le niveau de couverture anticoagulante orale dans la population des patients avec FA et son évolution depuis la commercialisation des AOD dans l'indication de

prévention des AVC dans la FA, nous avons souhaité décrire les modalités d'utilisation des AOD dans la population des nouveaux utilisateurs. En utilisant les données des BDMA françaises les plus récentes, nous avons notamment évalué le bon usage des AOD, approché par la recherche de mésusages potentiels et la quantification de leur fréquence. Un mésusage est défini comme une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'AMM ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques [187].

Une étude d'utilisation à partir des BDMA françaises a donc été menée et a fait l'objet du dernier travail réalisé dans la chronologie de cette thèse. Avant d'en présenter les résultats, nous illustrerons la montée en charge des AOD et ses conséquences sur les remboursements de traitement AVK, en présentant les données du « *reporting ACO* » mis en place au DESP de la Cnam.

2.3.2. Reporting anticoagulants oraux

Un *reporting* des remboursements d'ACO a été mis en place au DESP afin de permettre à la Cnam de suivre la diffusion des AOD en France après l'extension de leur AMM dans la prévention des AVC chez les patients avec FA.

Ces données sont mises à jour régulièrement depuis le troisième trimestre 2012. Elles ont été régulièrement transmises dans le cadre du suivi de pharmacovigilance des AOD à l'ANSM et une version a été envoyée en 2017 à la HAS dans le cadre de la réévaluation des AOD.

Les données présentées ci-dessous correspondent à la mise à jour du troisième trimestre 2017. Elles représentent le nombre de patients avec un remboursement d'ACO, quels que soient le régime d'Assurance maladie et l'indication pour laquelle le traitement ACO a été prescrit, pour les catégories suivantes de patients :

- Prescription d'AOD (AVK) en 1^e intention (pas de remboursement d'AVK [AOD] dans les 6 mois précédant la première délivrance retrouvée d'AVK [AOD] dans la période d'étude ; **Figure 1 et 2**) ;
- *Switch* d'AVK vers AOD ou réciproquement (présence d'un remboursement d'AVK dans les 6 mois précédant la première délivrance retrouvée d'AVK dans la période d'étude et réciproquement ; **Figure 1 et 2**) ;
- Nombre de patients ayant au moins une délivrance du traitement considéré dans le trimestre (**Figure 3**)

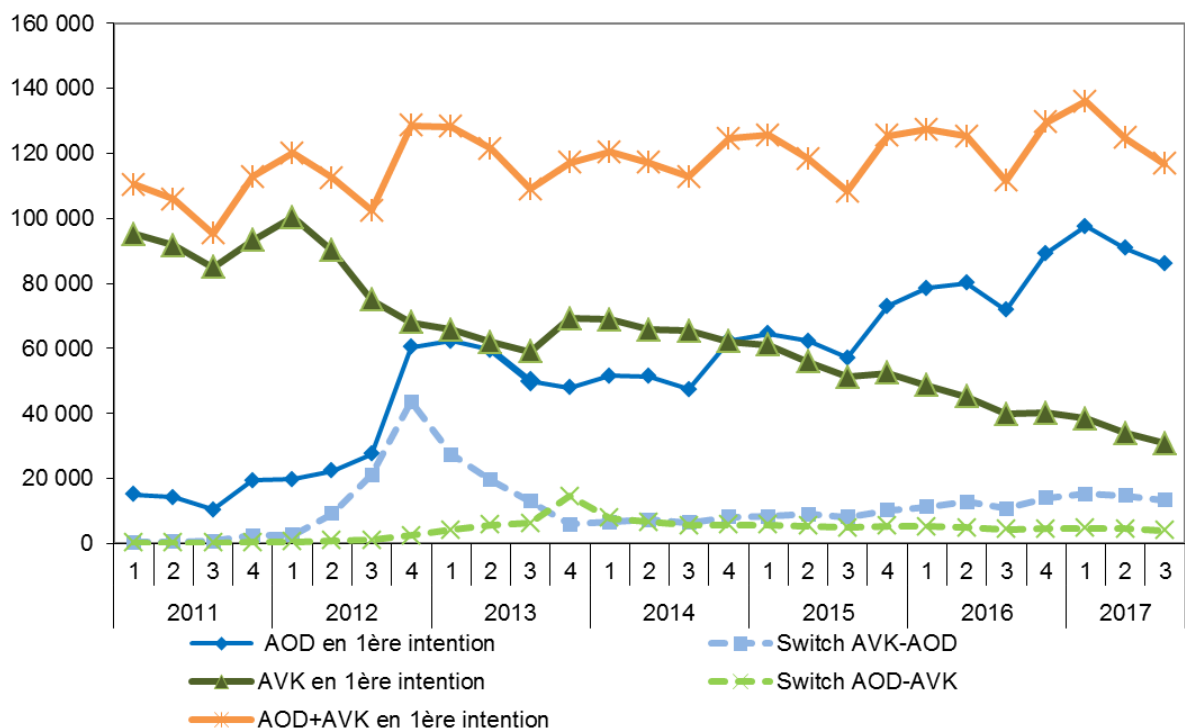


Figure 1. Evolution trimestrielle du nombre de patients débutant un traitement par AOD ou AVK entre janvier 2011 et septembre 2017 (données inter-régimes, source SNIIRAM).

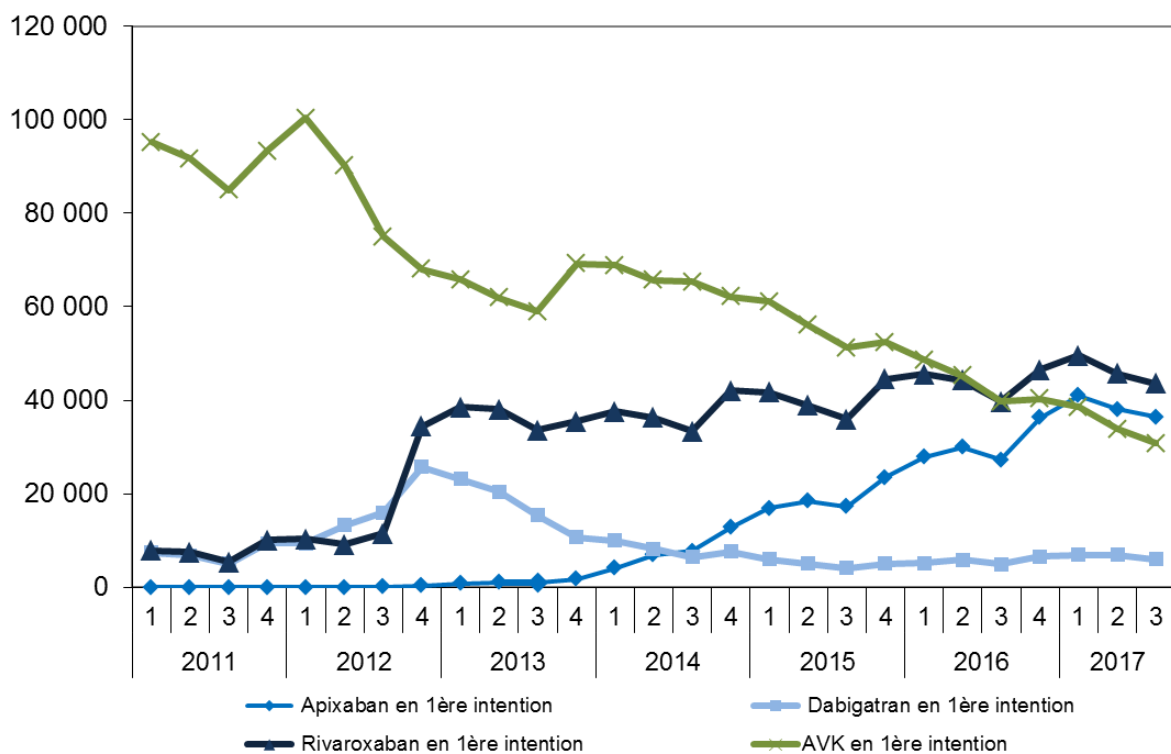


Figure 2. Evolution trimestrielle du nombre de patients débutant un traitement par AOD, par molécule d'AOD, ou AVK en 1ère intention entre janvier 2011 et septembre 2017 (données inter-régimes, source SNIIRAM).

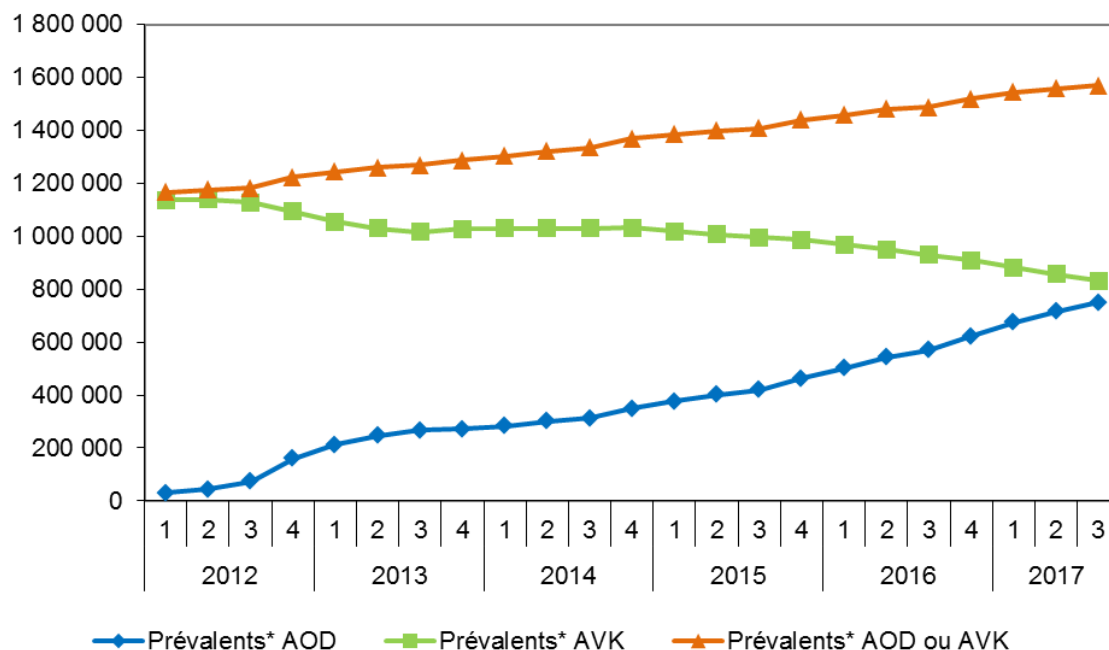


Figure 3. Prévalences trimestrielles des traitements AOD et AVK entre janvier 2012 et septembre 2017 (données inter-régimes, source SNIIRAM).

L'évolution du nombre de patients avec remboursements d'ACO pour la seule indication FA en France a été décrite par *Huiart et al* [77].

2.3.3. Utilisation du traitement anticoagulant oral chez les patients présentant une fibrillation auriculaire après l'introduction des anticoagulants oraux directs : étude d'utilisation à partir des bases de données médico-administratives françaises, 2011-2016

Maura G, Billionnet C, Drouin J, Weill A, Neumann A, Pariente P. Oral anticoagulation therapy use in patients with atrial fibrillation after the introduction of direct oral anticoagulants: findings from the French healthcare databases, 2011-2016, BMJ Open (1^e soumission, manuscrit en cours de révision)

2.3.3.1. Résumé de l'article

Objectifs. Cette étude d'utilisation avait un double objectif : i) décrire l'évolution de l'utilisation du traitement ACO chez les patients avec FA à partir des BDMA françaises après la mise sur le marché des AOD pour la prévention de l'AVC ; ii) décrire les modalités d'utilisation récentes chez les nouveaux utilisateurs d'ACO en France avec la recherche de potentiels mésusages des traitements AOD.

Méthodes. A partir des BMDA françaises (Régime général *stricto sensu*, 50 millions de bénéficiaires, PMSI champs MCO), deux schémas d'étude différents ont été utilisés : i) pour répondre au premier objectif, une étude transversale répétée a été réalisée pour mesurer l'utilisation du traitement ACO (au moins une délivrance dans l'année) chez les patients identifiés comme ayant une FA en 2011, 2013 et 2016, l'utilisation d'AAP ayant également été mesurée ; ii) pour répondre au second objectif, une étude de cohorte ayant inclus tous les patients avec FA débutant un traitement par ACO en 2015-2016 a été réalisée.

Résultats. Entre 2011 et 2016, l'utilisation du traitement ACO a augmenté modérément (+ 16 %), tandis que l'utilisation du traitement AAP a diminué (-22 %) chez l'ensemble des patients identifiés comme ayant une FA dans les bases. En 2016, parmi les 1,1 million de patients avec FA, 33 % utilisaient un traitement par AAP et 66 % utilisaient un traitement par ACO. La couverture par ACO était légèrement plus élevée chez les patients ayant des antécédents d'évènements TEA (68 % *versus* 66 % dans la cohorte totale en 2016) et plus faible chez les femmes que chez les hommes (64,7 % contre 66,8 % en 2016). Les AVK étaient le traitement ACO le plus prescrit (63,5 %) chez l'ensemble des patients avec FA, y compris chez les patients les plus âgés ou les plus à risque d'AVC. Parmi les 192 851 nouveaux utilisateurs d'ACO avec FA identifiée en 2015-2016, les AOD (66,3 %) étaient initiés plus fréquemment que les AVK, y compris chez les patients à risque élevé d'AVC (57,8 %). Des doses réduites ont été prescrites chez 40 % des nouveaux utilisateurs d'AOD. Plusieurs situations de potentiel mésusage des AOD ont été identifiées, telles que l'utilisation concomitante de médicaments augmentant le risque d'hémorragie (traitement concomitant par un autre antithrombotique principalement) chez un nouvel utilisateur sur trois, un antécédent de maladie des valves cardiaques chez 8,5 % d'entre eux (1,5 % étaient porteurs de prothèses valvulaires) et l'existence d'un cancer en cours de traitement ou traité dans l'année précédant le début du traitement chez 4,6 % d'entre eux. La prescription, potentiellement non justifiée, de doses réduites d'AOD chez des patients à risque élevé d'AVC pourrait concerner jusqu'à un nouvel utilisateur sur trois. Plus de 15 % des nouveaux utilisateurs d'AOD n'avaient pas eu de contrôle de leur fonction rénale à l'initiation de leur traitement.

Conclusions. Quatre ans après l'introduction des AOD, l'utilisation du traitement ACO pour la prévention des AVC chez les patients avec FA s'est améliorée mais reste insuffisante en France. Le traitement AOD est désormais l'ACO de premier choix lors de l'initiation du traitement pour les patients avec FA, y compris chez ceux à risque élevé d'AVC. Cette étude d'utilisation suggère un risque de sous-dosage des AOD chez certains patients devant bénéficier d'une dose standard dès l'initiation, ce qui semble confirmer les informations issues des données régionales ou des signalements cliniques de terrain [188–190].

2.3.3.2. Article soumis : Oral anticoagulation therapy use in patients with atrial fibrillation after the introduction of direct oral anticoagulants: findings from the French healthcare databases, 2011-2016

BMJ Open

BMJ Open

Oral anticoagulation therapy use in patients with atrial fibrillation after the introduction of direct oral anticoagulants: findings from the French healthcare databases, 2011-2016.

Journal:	<i>BMJ Open</i>
Manuscript ID	Draft
Article Type:	Research
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	MAURA, Géric; French National Health Insurance (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie/Cnam), Department of Studies in Public Health; University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team Pharmacoepidemiology - UMR 1219, Billionnet, Cécile; French National Health Insurance (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie/Cnam), Department of Studies in Public Health Drouin, Jérôme; French National Health Insurance (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie/Cnam), Department of Studies in Public Health Weill, Alain; French National Health Insurance (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie/Cnam), Department of Studies in Public Health Neumann, Anke; French National Health Insurance (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie/Cnam), Department of Studies in Public Health Pariente, Antoine; University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team Pharmacoepidemiology - UMR 1219; CHU Bordeaux
Keywords:	Anticoagulation < HAEMATOLOGY, Adult cardiology < CARDIOLOGY, EPIDEMIOLOGY, PUBLIC HEALTH, Thromboembolism < CARDIOLOGY

SCHOLARONE™
Manuscripts

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

Title page

Oral anticoagulation therapy use in patients with atrial fibrillation after the introduction of direct oral anticoagulants: findings from the French healthcare databases, 2011-2016.

Running title: Patterns of OAC use

Géric Maura PharmD^{1,2}, Cécile Billionnet MSc, PhD¹, Jérôme Drouin, MSc¹, Alain Weill MD¹, Anke Neumann MSc, PhD¹, Antoine Pariente MD, PhD^{2,3}

¹ Department of Studies in Public Health, French National Health Insurance (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie/Cnam), 75 986 Paris Cedex 20, France.

² University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team Pharmacoepidemiology - UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France

³ CHU de Bordeaux, Pharmacologie, F-33000 Bordeaux, France

Address for correspondence: Géric MAURA, Cnam/DSES/DESP, National Health Insurance, 50 avenue du Pr. André Lemierre, 75986 Paris cedex 20; E-mail: geric.maura@assurance-maladie.fr; Telephone: +33(0)172602338; Fax: +33(0)172601724

Word count of text: (excluding the title page, abstract, tables, acknowledgements, contributions and references): 3,990/4,000

Word count of abstract: 300/300

Number of references: 63

Number of tables: 2

Number of figures: 3

Number of supplementary tables: 2

Abstract

Objectives: To describe i) the trend in oral anticoagulant (OAC) use following the introduction of direct oral anticoagulant (DOAC) therapy for stroke prevention in atrial fibrillation (AF) patients; ii) the current patterns of use of DOAC therapy in new users with AF in France.

Design: i) Repeated cross-sectional study; ii) Population-based cohort study.

Setting: French National Healthcare databases (Régime général, 50 million beneficiaries).

Participants: i) Patients with identified AF in 2011, 2013, and 2016; ii) Patients with AF initiating OAC therapy in 2015-2016.

Primary and secondary outcome measures: i) Trend in oral anticoagulant therapy use in patients with AF; ii) Patterns of use of DOAC therapy in new users with AF.

Results: Between 2011 and 2016, use of OAC therapy moderately increased (+16%), while use of antiplatelet therapy decreased (-22%) among all patients with identified AF. In 2016, among the 1.1 million AF patients, 66% used OAC therapy and were more likely to be treated by VKA than DOAC therapy, including patients at higher risk of stroke (63.5%), while 33% used antiplatelet therapy. Among 192,851 new users of OAC therapy in 2015-2016 with identified AF, DOAC therapy (66.3%) was initiated more frequently than VKA therapy, including in patients at higher risk of stroke (57.8%). Reduced doses were prescribed in 40% of DOAC new users. Several situations of inappropriate use at DOAC initiation were identified, including concomitant use of drugs increasing the risk of bleeding (one in three new users) and potential DOAC underdosing.

Conclusions: OAC therapy use in AF patients remains suboptimal 4 years after the introduction of DOACs for stroke prevention in France and improvement in appropriate prescribing regarding DOAC initiation is needed. However, DOAC therapy is now the preferred drug class for initiation of OAC therapy in patients with AF, including in patients at higher risk of stroke.

Strengths and limitations of this study

- This study is the first to report both the 2011-2016 trend in oral anticoagulant (OAC) coverage in patients with atrial fibrillation (AF) following the introduction of direct oral anticoagulant (DOAC) therapy in France and the current patterns of use of DOACs in new users including assessment of potential inappropriate use;
- This study is based on reimbursement data for 50 million beneficiaries with access to all OAC prescriptions filled in the ambulatory setting;
- As indications for treatment are not available in the databases, AF was mostly identified on the basis of discharge and long-term disease diagnosis codes and an algorithm previously validated in the French healthcare databases that helped to further identify AF in outpatients.

Introduction

Direct Oral Anticoagulants (DOACs) have been gradually introduced over the past decade as a more convenient, fixed-dose alternative to vitamin K antagonists (VKAs), the only oral anticoagulant therapy available up until now for long-term stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) [1]. Compared to VKA, DOAC therapy avoids the need for regular laboratory monitoring of patients by INR testing due to a wider therapeutic window, allows once (rivaroxaban, edoxaban) or twice (dabigatran, apixaban) daily intake and is associated with fewer drug-drug interactions to date [2–6]. DOACs have been demonstrated to have similar or superior efficacy to warfarin for stroke prevention in nv-AF patients, and these findings have recently been implemented in the 2016 European Society of Cardiology (ESC) guidelines that recommended DOAC over VKA therapy in this indication [7]. Moreover, antiplatelet therapy is no longer recommended in these patients [7,8]. The use of DOAC therapy, massively adopted worldwide including in France [9–15], is expected to overcome the suboptimal use of oral anticoagulant (OAC) therapy extensively reported with VKA therapy, including underprescribing and high discontinuation rates [16,17].

Despite their improved ease of use, DOAC prescribed dose needs to be adjusted to the patient's clinical profile with regards to age, renal function, weight, and risks of bleeding and drug-drug interactions. Two dose regimens are therefore proposed for each DOAC: standard dose regimen (*i.e.* dabigatran 150mg/12h, rivaroxaban 20mg/24h; apixaban 5mg/12h), and reduced-dose regimen (*i.e.* dabigatran 75mg or 110mg/12h, rivaroxaban 10mg or 15mg/24h; apixaban 2.5mg/12h). The reasons for prescribing a reduced-dose regimen are listed in the summary of product characteristics (SmPCs) of each DOAC with differences across DOACs as well as in the ESC [7,8] and European Heart Rhythm Association (EHRA) guidelines [18]. Recent publications have suggested that the frequency of use of reduced-dose DOACs in clinical practice could largely exceed that expected on the basis of the conditions summarized in these guidelines [11,19–21]. However, national data are lacking concerning the current French patterns of DOAC use, including the potential issue of DOAC underdosing.

A steady increase in the initiation of DOAC therapy has already been reported in AF patients in France [14], but trends in OAC coverage of AF patients following the introduction of DOACs and a description of the current national patterns of DOAC use have not yet been reported. This study, based on the French nationwide healthcare databases, therefore had a twofold objective: 1) to describe the trends in OAC use following the introduction of DOAC for stroke prevention in AF patients during the 2011-2016 period; 2) to describe the current patterns of use of OAC therapies with particular focus on DOAC use in new users with AF.

Methods

Data source

French national health insurance (*Assurance Maladie*) covers the entire French population by means of several specific schemes according to the beneficiary's occupational sector, the largest scheme being the '*Régime général*' (around 50 million beneficiaries).

This study was conducted using data from the French health insurance system database (SNIIRAM) linked to the French hospital discharge database (PMSI) [22,23]. The SNIIRAM database contains individualized, anonymous, and comprehensive data on health spending reimbursements. Demographic data include date of birth, gender, and vital status. Drugs are coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification. Each packaging of each product is identified by means of a national specific pack identifier code providing information on the name of the product, active ingredient and dose per unit, number of units, and route of administration; but, the exact dosage prescribed and the indication are not available. However, for most drugs, particularly OACs, each dispensing of the prescribed drug cannot exceed the quantity necessary for one month of treatment. The PMSI database provides detailed information about discharge diagnoses and medical procedures related to all hospitalizations in France. This information regarding morbidities is completed by diagnoses corresponding to patient eligibility for 100% reimbursement of severe and costly long-term diseases (LTD) and disability, such as AF, coronary heart disease, certain debilitating diseases (such as multiple sclerosis or rheumatoid arthritis), HIV infection, cancer, etc. All information concerning medical diagnosis is encoded according to the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10). Finally, the SNIIRAM-PMSI databases also indicate medical procedures performed in the ambulatory setting, including information about the type and date of all laboratory tests performed, but not including their results.

The French healthcare databases have been previously described and used in epidemiological and pharmacoepidemiological studies [22,24–26].

Study populations and study designs

A study population was defined for each objective. First, in a repeated cross-sectional study, patients with AF were identified for each of the following calendar years: 2011 (no DOAC available for stroke prevention in France), 2013 (first calendar year with both rivaroxaban and dabigatran reimbursed for stroke prevention in July 2012) and 2016 (the most recent data available at the time of writing the study protocol; dabigatran, rivaroxaban and apixaban were all reimbursed for stroke prevention in France, as apixaban was reimbursed from January 2014 onwards). For each of these calendar years, a patient was considered to have AF when at least one diagnosis of AF (ICD-10 code I48) was identified

from discharge and LTD diagnoses in the SNIIRAM-PMSI database in the calendar year considered or during the previous 5 years. Patients with no continuous '*Régime général*' health insurance coverage for at least six years before the calendar year considered were excluded.

Second, a retrospective population-based cohort study was performed in patients with AF among those initiating DOAC therapy in 2015-2016. To be included in this cohort, patients with continuous '*Régime général*' health insurance coverage had to be identified as DOAC new users: at least one reimbursement for DOAC therapy in 2015-2016 and no reimbursement for any OAC (VKA or DOAC) in the previous 24 months. The patient's index date was the date of first DOAC reimbursement identified during the 2015-2016 period. After exclusion of patients treated for other OAC indications *i.e.* patients treated for deep vein thrombosis/pulmonary embolism (DVT/PE) or with lower limb orthopaedic procedures, DOAC new users treated for AF were identified from the resulting cohort as: (a) "DOAC new users with confirmed AF" for those with a diagnosis of AF (ICD-10 code I48) or specific AF management procedures identified from LTD or hospitalization discharge data during a six-year pre-index period; and (b) "DOAC new users with probable AF" for outpatients identified using an algorithm discriminating AF from DVT/PE with 95% specificity [27]. The remaining patients were not classified as probable FA patients and were excluded. Codes used for identification of AF and all of the patient characteristics considered, including comorbidities, are displayed in **Supplementary Table 1**.

Exposure

DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) and VKA therapies (fluidione, warfarin and acenocoumarol) were identified using ATC codes; edoxaban was not available in France during the period considered.

Outcomes

Trends in oral anticoagulant therapy use in patients with AF

The proportion of AF patients treated by OAC therapy was assessed before and after approval of DOAC therapies for stroke prevention in France. Trends in the use of antiplatelet agents were also assessed in AF patients over the same timeframe.

Patterns of use of DOAC therapy in new users with AF

The description of patterns of DOAC use in new users treated for AF in 2015-2016 included comparison of the baseline characteristics among DOAC new users and compared to those of VKA new users and potential inappropriate use of DOAC therapy was then investigated by identifying:

(i) DOAC off-label use or non-approved indication/dose: contraindications to DOAC therapy according to SmPCs [concomitant coagulopathy, purpura and other haemorrhagic conditions, liver fibrosis and

cirrhosis, recent gastrointestinal ulceration or intracranial haemorrhage], valvular atrial fibrillation [DOAC are only approved for non-valvular AF], prosthetic heart valve [contraindicated for dabigatran], cancer [DOAC are not approved for prevention of thromboembolism in patients with cancer] and prescription of DOAC doses not approved for stroke prevention in Europe [dabigatran 75 mg and rivaroxaban 10 mg are not approved for stroke prevention in Europe and are therefore off-label doses in AF patients]; (ii) non-compliance with guidelines with respect to follow-up and clinical work-up of patients during the first year following DOAC initiation: no monitoring of patients' renal function [renal function should be assessed at initiation and annually during DOAC therapy [28]], discontinuation of DOAC therapy [OAC therapy is recommended as lifetime treatment in most patients with AF] (iii) clinically relevant drug-drug interactions at initiation increasing the bleeding risk at initiation; (iv) potential inappropriate underdosing, i.e. patients in whom the DOAC dose prescribed at initiation was inappropriately reduced in view of their individual stroke and bleeding risks.

Data analysis

Descriptive analyses are expressed as mean and standard deviation (SD) for continuous variables, and numbers and percentages for categorical variables.

Trends in oral anticoagulant therapy use in patients with AF

For each calendar year, the proportion of patients treated by a drug was defined by the number of patients with at least one reimbursement for this drug in the calendar year considered over the total number of patients identified as having AF in the same year. Proportions are reported according to the type of OAC first reimbursed in the year considered. Antiplatelet drugs and OAC therapies were considered to be coprescribed when they were reimbursed at least once on the same day during the calendar year studied. Analyses were replicated in subgroups of AF patients: (i) aged 75 years and over; (ii) female and male, separately; (iii) with a history of hospitalization for arterial thromboembolic events (ATE); (iv) with concomitant ischaemic heart disease (IHD) or prosthetic heart valve.

Patterns of use of DOAC therapy in new users with AF

Baseline characteristics of DOAC new users with AF included sociodemographic data, including deprivation index of the patient's municipality of residence [29], type of initial prescriber, clinical scores predicting the risk of stroke (CHA₂DS₂-VASC score) or bleeding (HAS-BLED score) [30,31], adapted to claims data and the other main comorbidities and comedications, including proxies of frailty.

Compliance with guidelines regarding renal function monitoring and treatment persistence patterns were assessed in new users for whom data for at least one year of follow-up were available, i.e. patients included in 2015 and who had not died and had not been hospitalized for 3 months or longer. Compliance with renal function monitoring was assessed at DOAC initiation (no reimbursement for renal function monitoring during the three months before and the three months after DOAC initiation) and during the first year following treatment initiation. OAC non-persistence patterns were assessed over the one-year period following the index date by calculating proxies of OAC discontinuation: number of patients with only one reimbursement and those with five or less reimbursements.

Drugs increasing the risk of bleeding were those responsible for clinically relevant pharmacodynamic interactions with OAC therapy, i.e. concomitant reimbursement of other parenteral and oral antithrombotic drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs); selective serotonin reuptake inhibitors and selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SSRIs and SSNRIs) [7,18,32]. Patients taking concomitant drugs with OAC therapy were defined as those with a reimbursement for the drug of interest during the period corresponding to the index date and the following 45 days. Analyses were replicated in VKA new users for descriptive purposes.

Finally, potential inappropriate underdosing with DOACs was defined as initiation of DOAC therapy in patients at risk of stroke in whom reduced doses of DOAC were prescribed with no identified justification. As this study was based on claims data and as, up until 2016, ESC guidelines recommended prescribing reduced-dose DOAC in patients with HAS-BLED \geq 3 [8], the proportion of AF patients initiating reduced-dose DOAC with an HAS-BLED score $<$ 3 among all DOAC new users with a CHA₂DS₂-VASc score \geq 2 was used to quantify potential inappropriate underdosing in DOAC new users. Analyses were replicated in patients i) with CHA₂DS₂-VASc score \geq 4, ii) aged 75 and over with a history of ATE.

Results

Trends in oral anticoagulant therapy use in patients with AF

The number of patients identified from French healthcare databases as having AF increased between 2011 (N=853,440) and 2016 (N=1,098,657). A high proportion of these patients were identified exclusively by hospitalization discharge diagnosis and this proportion decreased only slightly over this time interval from 90.2% (N=770,002) to 86.2% (N=946,657).

Between 2011 and 2016, the proportion of patients with at least one reimbursement for OAC therapy among all AF patients moderately increased (+16%) from 56.7% to 65.8%, corresponding to a steady decrease in VKA use (from 56.6% to 40.8% of all AF patients) associated with the introduction of DOACs (from 0.6% to 27.7%). In 2016, among patients with identified AF, VKA therapy remained the preferred OAC therapy (62.0%), including in patients aged 75 years and over (67.0%) and in those with a history of ATE (63.5%).

Between 2011 and 2016, the use of antiplatelet therapy decreased in AF patients (-22%), but the proportion of patients with concomitant OAC and antiplatelet therapy remained stable (9.7% in 2016). In 2016, 32.5% of AF patients had at least one reimbursement for antiplatelet therapy during the year.

Similar trends were observed in the subgroup analyses. A slightly higher rate of OAC therapy was observed in patients with a history of ATE (68.4% vs 65.8% in the total cohort in 2016). However, OAC coverage was lower in women than in men with AF (64.7% vs 66.8% in 2016) (**Figure 1**).

Patterns of use of DOAC therapy in new users with AF

Baseline characteristics of OAC new users

Among 540,914 patients initiating OAC therapy in 2015-2016, a total of 192,851 (35.7%) patients were included in the study population, corresponding to 127,841 DOAC new users and 65,010 VKA new users with AF. The main reasons for ineligibility were other indications or uncertain identification of the indication for DOAC (**Figure 2**).

The mean age of the DOAC new users cohort was 74.1±11.6 years; patients over the age of 80 represented 37.3% of the total cohort. One-half of the DOAC new users were women, mean CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores were 3.7±1.6 and 2.0±0.9, respectively, and 40.0% received a reduced dose at initiation (62.2% for dabigatran new users). DOAC were mostly initiated by hospital practitioners and private cardiologists. Apixaban was the DOAC most commonly initiated; apixaban new users were older and had more comorbidities than the other two groups of DOAC new users. VKA new users were older with much more severe disease than each of the three DOAC new users.

DOAC therapy was more likely to be initiated than VKA therapy among patients aged 75 years and older (59.4%) and in patients with a history of ATE (57.8%) (**Table 1**).

Potential inappropriate use of DOAC therapy

About 15% of DOAC new users with AF were considered to be using DOAC off-label or for a non-approved indication. In particular, 8.5% of DOAC new users with AF had valvular heart disease (8.5%), including prosthetic heart valve (1.5%) and 4.6% had a recently or currently treated cancer (**Table 2**).

About 15% and 9% of DOAC new users had no reimbursement for renal function tests at initiation and during the one-year period post-initiation, respectively. Discontinuation during the one-year period following initiation was frequent, as more than 20% of patients had five or less reimbursements (**Table 2**).

Nearly 30% of DOAC new users were using at least one concomitant drug increasing the risk of bleeding (52% in VKA new users). The most common concomitant drugs concerned at initiation were antiplatelet agents or parenteral anticoagulants (**Table 2**).

Among the 116,391 DOAC new users with AF with a CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 , 42.9% (N=49,935) of patients were prescribed a reduced dose at initiation, and 29.1% (N=33,845) also had an HAS-BLED score < 3 meaning that nearly 1 in 3 DOAC new users with AF and at risk of stroke were therefore potentially prescribed an inappropriately reduced dose of DOAC at initiation. The proportion of patients potentially underdosed was 33% (N=24,281) in patients with a CHA₂DS₂-VASc score ≥ 4 and 14.5% in patients aged 75 and over with a history of ATE (**Figure 3**).

Among the patients with no criterion justifying dose reduction, i.e. patients with HAS-BLED < 3 only, these proportions were 39.3%, 51.9% and 58.4%, respectively. Differences in baseline characteristics were observed in patients with HAS-BLED < 3 according to the type of DOAC dose prescribed, e.g. patients with reduced-dose DOAC were frailer than those with standard-dose DOAC (**Supplementary Table 2**).

Discussion

Main findings

OAC therapy use among patients with AF improved in France between 2011 and 2016, but remained suboptimal with about 66% of the 1.1 million patients with identified AF treated by OAC therapy in 2016. Use of antiplatelet therapy in AF patients decreased over the same period, but still concerned 33% of all AF patients in 2016. Patients with AF were more likely to be treated by VKA than DOAC therapy, including older patients and those at higher risk of stroke.

Nearly 193,000 patients with AF were identified as OAC new users in 2015-2016: patients were more likely to be treated by DOAC than VKA therapy, including older patients and those at higher risk of stroke. Results on current patterns of use of DOAC therapy in new users with AF suggest several situations of inappropriate use, including frequent concomitant use of drugs increasing the risk of bleeding and potential inappropriate underdosing.

Comparison with postmarketing literature and clinical implications

The overall improvement of management of AF patients observed with regards to OAC therapy after the introduction of DOACs has been reported in many countries [33–36]. The same applies to the steady decrease in VKA use in favour of DOAC therapies [12,37,38], and the gaps remaining in optimal OAC coverage and high antiplatelet drug use [39–41].

This study demonstrated channelling of DOAC therapy towards patients at lower risk of stroke and bleeding when considering all patients with AF, in line with what has become a common feature reported worldwide in clinical practice by many observational studies on the current patterns of use of DOACs [15,42–45]. However, DOAC therapy is now the preferred OAC therapy at initiation in the oldest patients and those at higher risk of stroke. This French pattern of OAC use has never been previously reported and contrasts with published results concerning earlier periods [46]. This emerging pattern is encouraging for AF management, as older and high-risk patients are those who should derive most benefit from DOAC *versus* VKA therapy [47].

Reduced doses were often prescribed in OAC new users, including dabigatran 75mg and rivaroxaban 10mg, which are not approved for stroke prevention in Europe [48]. In addition to the overall channelling mentioned above, these findings may reflect a “bleeding avoidance” strategy of prescribers (i.e. overestimation of the potential bleeding risk *versus* the likely benefit of stroke reduction) and the differential perception of the comparative safety of DOACs *versus* VKA and between DOACs. The early safety alert on bleeding in dabigatran-treated patients, followed by the contraindication of this DOAC in patients with prosthetic heart valves, may have reinforced the fears of prescribers in relation to the safety of dabigatran, which would explain the difference in reduced-

dose prescription rates between the three DOACs in this study, despite the intermediate stroke and bleeding risk profile of dabigatran compared to that of rivaroxaban and apixaban in new users. Similarly, among DOAC new users, apixaban was prescribed to the oldest and most severe patients. Apixaban was the only DOAC found to be superior to warfarin for all types of bleeding outcome and all-cause mortality, which would also illustrate the tendency of physicians to prescribe OAC therapies according to bleeding risk [5]. This may also explain the potential inappropriate underdosing observed in DOAC users in this study. This pattern of DOAC use has been previously reported, but mostly in field and registry studies based on small sample sizes. The reported inappropriate underdosing rate varies according to studies and the definition used. DOAC underdosing concerned 30.4% of Turkish patients in the RAMSES study (N=2,086) [49], 18.4% of Japanese patients of the *KICS* AF registry (N=1,284) [50,51], between 19.7% and 27.6% of patients in the SAKURA AF registry (N=3,266) [52], and 9.4% to 16% of patients in the ORBIT-AF II registry (N=7925) [21,53]. In the subgroup of Dutch patients (N=899) enrolled in the XANTUS registry, 33% of patients were also treated with reduced-dose rivaroxaban despite presenting normal renal function [54]. Using a large U.S. administrative database, Yao *et al* found that 13.3% of the 13,392 DOAC new users with no renal indication for dose reduction were potentially underdosed [55]. Taken together with our results, these data suggest that inappropriate underdosing might be a common issue in DOAC new users that should be systematically assessed when studying DOAC patterns of use. This is of particular concern, as recent data have suggested a relationship between DOAC dose and clinical outcomes [56]. In particular, DOAC underdosing has been shown to be associated with increased risk for adverse outcomes [21,55].

These patterns of DOAC use contrast with the other patterns concomitantly observed in this study, such as the high level of concomitant prescription of antiplatelet agents and parenteral anticoagulants or, to a lesser extent, DOAC use in non-approved indications such as prosthetic heart valves that are both associated with an increased risk of bleeding [57–59].

Strengths and limitations

This study is the first to report the improved trend in OAC coverage in French patients with AF over the last five years as well as the recent patterns of use of OAC therapy in new users, particularly including a nationwide assessment of the growing issue of DOAC underdosing, based on health data for more than 50 million beneficiaries. Moreover, all OAC prescriptions filled in the ambulatory setting are captured in the databases and are reimbursed with no restriction of coverage: selection bias related to the access of patients to more expensive DOAC therapy is therefore not an issue with the use of French healthcare databases [22,60].

However, several limitations related to the nature of the data used should be underlined. First of all, it cannot be verified whether patients actually took the drugs for which they were reimbursed. Secondly, as the indication for treatment is not available in the databases, and despite the use of an algorithm to identify AF among outpatients in the French healthcare databases, identification of AF was mostly based on non-validated discharge and LTD diagnoses recorded in the databases. Moreover, it cannot be excluded that the increase in the identified number of patients with AF over the 2011-2016 period could be partially explained by changes in LTD legislation in 2011 (e.g. hypertension was removed from the list of LTD, while access to LTD was facilitated for patients with severe arrhythmia and valvular heart diseases) which could have helped identify patients with AF. Thirdly, identification of inappropriate underdosing at DOAC initiation was also indirectly assessed by using stroke and bleeding risk scores computed from claims data. Important medical data such as patient's weight, renal function assessment and exact alcohol consumption are not available in the French healthcare databases. Furthermore, the agreement between these empirical scores in patients with AF and the prescriber-assessed stroke and bleeding risk is a subject of discussion [61]. However, DOAC misuse and underdosing have also been reported in a French prospective field study based on patients' medical charts [62]. Of note, as INR values were not available in the databases, underdosing with VKA therapy was not assessed in this study, but has been frequently reported and must not be overlooked [52,63]. In addition, the results for DOAC and VKA new users are difficult to compare, as they were not adjusted for significant differences in baseline characteristics and this comparison was not the purpose of this study.

Conclusion

OAC therapy use has modestly increased after the introduction of the DOACs for stroke prevention in patients with AF in France and DOAC therapy is now the preferred OAC therapy at initiation in older patients at higher risk of stroke. However, results from this nationwide drug utilization study suggest the need for improvement in appropriate prescription of OAC therapy in these patients, especially regarding the use of concomitant interacting drugs and the choice of initial DOAC dose.

Contributor ship statement

GM, AP, CB and AN designed the study. All authors have contributed substantially to the interpretation of results. In addition: GM, AP and AN drafted the article; CB, JD and AN conducted the statistical analysis; GM, AP, AN, CB, JD, AW provided critical revision of the manuscript for important intellectual content. All authors had full access to all of the data (including statistical reports and tables) in the study and can take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All authors approved the version to be published.

Competing interests

All authors have no conflict of interest.

GM, CB, JD, AN and AW are employees of the French National Health Insurance (Cnam, Assurance Maladie); AP belongs to the French National Institute of Health and Medical Research (Inserm).

All authors have no conflicts of interest with the Pharmaceutical Industry.

Funding

The authors received no funding.

Data sharing statement

Data are available from the French National Health Insurance (*Caisse Nationale de l'Assurance Maladie*, Cnam) for academic research and the data access permission policy prohibits making the data set publicly available. All databases used in this study only contained anonymous patient records.

Ethics approval

The study was approved by the French data protection agency (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*, Cnil).

Acknowledgments

The authors thank Dr Saul, medical translator, for assistance in writing the manuscript.

References

- 1 Steinberg BA, Piccini JP. Anticoagulation in atrial fibrillation. *BMJ* 2014;**348**:g2116–g2116. doi:10.1136/bmj.g2116
- 2 Verheugt FWA, Granger CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *The Lancet* 2015;**386**:303–10. doi:10.1016/S0140-6736(15)60245-8
- 3 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**361**:1139–51. doi:10.1056/NEJMoa0905561
- 4 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:883–91. doi:10.1056/NEJMoa1009638
- 5 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, *et al.* Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:981–92. doi:10.1056/NEJMoa1107039
- 6 Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, *et al.* Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013;**369**:2093–104. doi:10.1056/NEJMoa1310907
- 7 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;**37**:2893–962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
- 8 Authors/Task Force Members, Camm AJ, Lip GYH, *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;**33**:2719–47. doi:10.1093/eurheartj/ehs253
- 9 Desai NR, Krumme AA, Schneeweiss S, *et al.* Patterns of Initiation of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation— Quality and Cost Implications. *Am J Med* 2014;**127**:1075–1082.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2014.05.013
- 10 Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, *et al.* National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use. *Am J Med* 2015;**128**:1300–1305.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2015.05.044
- 11 Haastrup S, Hellfritsch M, Rasmussen L, *et al.* Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants 2008-2016: A Danish Nationwide Cohort Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* Published Online First: 17 April 2018. doi:10.1111/bcpt.13024
- 12 Kjerpeseth LJ, Ellekjær H, Selmer R, *et al.* Trends in use of warfarin and direct oral anticoagulants in atrial fibrillation in Norway, 2010 to 2015. *Eur J Clin Pharmacol* Published Online First: 22 July 2017. doi:10.1007/s00228-017-2296-1
- 13 Staerk L, Fosbøl EL, Gadsbøll K, *et al.* Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation usage according to age among patients with atrial fibrillation: Temporal trends 2011–2015 in Denmark. *Sci Rep* 2016;**6**. doi:10.1038/srep31477
- 14 Huiart L, Ferdynus C, Renoux C, *et al.* Trends in initiation of direct oral anticoagulant therapies for atrial fibrillation in a national population-based cross-sectional study in the French health insurance databases. *BMJ Open* 2018;**8**:e018180. doi:10.1136/bmjopen-2017-018180

- 15 Urbaniak AM, Strøm BO, Krøntveit R, *et al.* Prescription Patterns of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Across Indications and Factors Associated with Their Increased Prescribing in Atrial Fibrillation Between 2012–2015: A Study from the Norwegian Prescription Database. *Drugs Aging* 2017;**34**:635–45. doi:10.1007/s40266-017-0476-4
- 16 Broderick JP, Bonomo JB, Kissela BM, *et al.* Withdrawal of Antithrombotic Agents and Its Impact on Ischemic Stroke Occurrence. *Stroke* 2011;**42**:2509–14. doi:10.1161/STROKEAHA.110.611905
- 17 Fang MC, Go AS, Chang Y, *et al.* Warfarin Discontinuation After Starting Warfarin for Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;**3**:624–31. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.937680
- 18 Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, *et al.* Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J* 2016;:ehw058. doi:10.1093/eurheartj/ehw058
- 19 Dillinger J-G, Aleil B, Cheggour S, *et al.* Dosing issues with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for the treatment of non-valvular atrial fibrillation: Why we should not underdose our patients. *Arch Cardiovasc Dis* 2018;**111**:85–94. doi:10.1016/j.acvd.2017.04.008
- 20 Marzec LN, Wang J, Shah ND, *et al.* Influence of Direct Oral Anticoagulants on Rates of Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:2475–84. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.540
- 21 Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, *et al.* Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2597–604. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.966
- 22 Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, *et al.* Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique* 2017;**65**:S149–67. doi:10.1016/j.respe.2017.05.004
- 23 Bezin J, Duong M, Lassalle R, *et al.* The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* Published Online First: 24 May 2017. doi:10.1002/pds.4233
- 24 Maura G, Blotière P-O, Bouillon K, *et al.* Comparison of the Short-Term Risk of Bleeding and Arterial Thromboembolic Events in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Newly Treated With Dabigatran or Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonists: A French Nationwide Propensity-Matched Cohort Study. *Circulation* 2015;**132**:1252–60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015710
- 25 Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, *et al.* Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ* 2016;**353**:i2002.
- 26 Neumann A, Maura G, Weill A, *et al.* Clinical Events After Discontinuation of β -Blockers in Patients Without Heart Failure Optimally Treated After Acute Myocardial Infarction: A Cohort Study on the French Healthcare Databases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;**11**:e004356. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004356

- 27 Billionnet C, Alla F, Bérigaud É, *et al.* Identifying atrial fibrillation in outpatients initiating oral anticoagulants based on medico-administrative data: results from the French national healthcare databases: Identification of Atrial Fibrillation in Claims. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;**26**:535–43. doi:10.1002/pds.4192
- 28 Haute autorité de santé. Guide parcours de soins Fibrillation atriale. 2014.https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741768/fr/guide-parcours-de-soins-fibrillation-atriale (accessed 18 Jul 2018).
- 29 Rey G, Jouglu E, Fouillet A, *et al.* Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 2009;**9**:33. doi:10.1186/1471-2458-9-33
- 30 Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, *et al.* Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;**342**:d124–d124. doi:10.1136/bmj.d124
- 31 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, *et al.* A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;**138**:1093–100. doi:10.1378/chest.10-0134
- 32 Renoux C, Vahey S, Dell’Aniello S, *et al.* Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With the Risk for Spontaneous Intracranial Hemorrhage. *JAMA Neurol* 2017;**74**:173. doi:10.1001/jamaneurol.2016.4529
- 33 Cowan JC, Wu J, Hall M, *et al.* A 10 year study of hospitalized atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. *Eur Heart J* Published Online First: 5 July 2018. doi:10.1093/eurheartj/ehy411
- 34 Steinberg BA, Gao H, Shrader P, *et al.* International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J* 2017;**194**:132–40. doi:10.1016/j.ahj.2017.08.011
- 35 Brown JD, Shewale AR, Dherange P, *et al.* A Comparison of Oral Anticoagulant Use for Atrial Fibrillation in the Pre- and Post-DOAC Eras. *Drugs Aging* 2016;**33**:427–36. doi:10.1007/s40266-016-0369-y
- 36 Apenteng PN, Gao H, Hobbs FR, *et al.* Temporal trends in antithrombotic treatment of real-world UK patients with newly diagnosed atrial fibrillation: findings from the GARFIELD-AF registry. *BMJ Open* 2018;**8**:e018905. doi:10.1136/bmjopen-2017-018905
- 37 Alalwan AA, Voils SA, Hartzema AG. Trends in utilization of warfarin and direct oral anticoagulants in older adult patients with atrial fibrillation. *Am J Health Syst Pharm* 2017;**74**:1237–44. doi:10.2146/ajhp160756
- 38 Olesen JB, Sorensen R, Hansen ML, *et al.* Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013. *Europace* 2015;**17**:187–93. doi:10.1093/europace/euu225

- 39 Laccin L, Lumley M, Ridha E, *et al.* Evolving landscape of stroke prevention in atrial fibrillation within the UK between 2012 and 2016: a cross-sectional analysis study using CPRD. *BMJ Open* 2017;**7**:e015363. doi:10.1136/bmjopen-2016-015363
- 40 Averlant L, Ficheur G, Ferret L, *et al.* Underuse of Oral Anticoagulants and Inappropriate Prescription of Antiplatelet Therapy in Older Inpatients with Atrial Fibrillation. *Drugs Aging* 2017;**34**:701–10. doi:10.1007/s40266-017-0477-3
- 41 Alamneh EA, Chalmers L, Bereznicki LR. Suboptimal Use of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Has the Introduction of Direct Oral Anticoagulants Improved Prescribing Practices? *Am J Cardiovasc Drugs* 2016;**16**:183–200. doi:10.1007/s40256-016-0161-8
- 42 Douros A, Renoux C, Coulombe J, *et al.* Patterns of long-term use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Quebec observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;**26**:1546–54. doi:10.1002/pds.4333
- 43 Komen J, Forslund T, Hjemdahl P, *et al.* Factors associated with antithrombotic treatment decisions for stroke prevention in atrial fibrillation in the Stockholm region after the introduction of NOACs. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;**73**:1315–22. doi:10.1007/s00228-017-2289-0
- 44 Patel PA, Zhao X, Fonarow GC, *et al.* Novel Oral Anticoagulant Use Among Patients With Atrial Fibrillation Hospitalized With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;**8**:383–92. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.114.000907
- 45 Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, *et al.* Factors Driving Anticoagulant Selection in Patients With Atrial Fibrillation in the United States. *Am J Cardiol* 2015;**115**:1095–101. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.539
- 46 Maura G, Billionnet C, Alla F, *et al.* Comparison of Treatment Persistence with Dabigatran or Rivaroxaban versus Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients: A Competing Risk Analysis in the French National Health Care Databases. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2018;**38**:6–18. doi:10.1002/phar.2046
- 47 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2014;**383**:955–62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
- 48 Sorensen HT, Riis AH, Lash TL, *et al.* Statin Use and Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;**3**:413–7. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.936278
- 49 Başaran Ö, Dogan V, Beton O, *et al.* Suboptimal use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: Results from the RAMSES study. *Medicine (Baltimore)* 2016;**95**:e4672. doi:10.1097/MD.0000000000004672
- 50 Ono T, Kohsaka S, Takatsuki S, *et al.* Inconsistent Dosing of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:118. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.609
- 51 Hsu JC, Akao M, Abe M, *et al.* International Collaborative Partnership for the Study of Atrial Fibrillation (INTERAF): Rationale, Design, and Initial Descriptives. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e004037. doi:10.1161/JAHA.116.004037

- 52 Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, *et al.* Current use of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation in Japan: Findings from the SAKURA AF Registry. *J Arrhythmia* 2017;**33**:289–96. doi:10.1016/j.joa.2016.11.003
- 53 Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, *et al.* Frequency and Outcomes of Reduced Dose Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants: Results From ORBIT-AF II (The Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II). *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e007633. doi:10.1161/JAHA.117.007633
- 54 Pisters R, van Vugt SPG, Brouwer MA, *et al.* Real-life use of Rivaroxaban in the Netherlands: data from the Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation (XANTUS) registry. *Neth Heart J* 2017;**25**:551–8. doi:10.1007/s12471-017-1009-9
- 55 Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, *et al.* Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:2779–90. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.600
- 56 Reilly PA, Lehr T, Haertter S, *et al.* The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:321–8. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.104
- 57 Bouillon K, Bertrand M, Boudali L, *et al.* Short-Term Risk of Bleeding During Heparin Bridging at Initiation of Vitamin K Antagonist Therapy in More Than 90 000 Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Managed in Outpatient Care. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e004065. doi:10.1161/JAHA.116.004065
- 58 Chang S-H, Chou I-J, Yeh Y-H, *et al.* Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA* 2017;**318**:1250. doi:10.1001/jama.2017.13883
- 59 Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, *et al.* A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: The Randomized, phase II study to Evaluate the sAFety and pharmacokinetics of oraL dabiGatran etexilate in patients after heart valve replacemeNt (RE-ALIGN). *Am Heart J* 2012;**163**:931–937.e1. doi:10.1016/j.ahj.2012.03.011
- 60 Steffen M. Universalism, Responsiveness, Sustainability — Regulating the French Health Care System. *N Engl J Med* 2016;**374**:401–5. doi:10.1056/NEJMp1504547
- 61 Steinberg BA, Kim S, Thomas L, *et al.* Lack of Concordance Between Empirical Scores and Physician Assessments of Stroke and Bleeding Risk in Atrial Fibrillation: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation* 2014;**129**:2005–12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008643
- 62 Lafon T, Vallejo C, Hadj M, *et al.* Mésusage et iatrogénie des anticoagulants oraux directs (AOD) : étude observationnelle dans le service des urgences du CHU de Limoges. *Thérapie* Published Online First: July 2017. doi:10.1016/j.therap.2017.05.004
- 63 Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, *et al.* Stability of International Normalized Ratios in Patients Taking Long-term Warfarin Therapy. *JAMA* 2016;**316**:661–3. doi:10.1001/jama.2016.9356

Figure titles and legends

Figure 1. Time trends in the use of oral antithrombotic therapy between 2011 and 2016 in patients with atrial fibrillation in France

Abbreviations: AF: atrial fibrillation; OAC: oral anticoagulant; VKA: vitamin K antagonist; DOAC: direct oral anticoagulant

Legend: For Figures 1.b., 1.d and 1.e., estimates from all AF patients already presented in figure 1.a. are indicated by dashed lines for the purposes of comparison.

Figure 2. Patient flow chart.

Abbreviations: OAC: oral anticoagulant; DOAC: direct oral anticoagulant; VKA: vitamin K antagonist; DVT/PE: deep vein thrombosis/pulmonary embolism; AF: atrial fibrillation

Figure 3. Potential DOAC underdosing in new users with AF

Abbreviations: DOAC: direct oral anticoagulant; AF: atrial fibrillation

Table 1. Baseline characteristics of anticoagulant-naive patients with atrial fibrillation initiating oral anticoagulants in 2015-2016

Characteristics (N; %*)	DOAC				VKA N= 65,010
	Dabigatran N= 9,085	Rivaroxaban N= 54,456	Apixaban N= 64,300	Total DOAC N= 127,841	
DOAC: reduced doses	5,652 (62.2)	19,429 (35.7)	26,003 (40.4)	51,084 (40.0)	NA
Female sex	4,546 (50.0)	26,147 (48.0)	33,375 (51.9)	64,068 (50.1)	33,865 (52.1)
Age (years), mean (SD)	74.1 (11.6)	72.8 (11.9)	75.3 (11.3)	74.1 (11.6)	78.0 (11.3)
18-54	548 (6.0)	4,007 (7.4)	3,172 (4.9)	7,727 (6.0)	2,361 (3.6)
55-64	1,117 (12.3)	7,651 (14.0)	7,117 (11.1)	15,885 (12.4)	5,680 (8.7)
65-74	2,514 (27.7)	16,057 (29.5)	16,645 (25.9)	35,216 (27.5)	12,969 (19.9)
75-79	1,554 (17.1)	9,053 (16.6)	10,692 (16.6)	21,299 (16.7)	9,587 (14.7)
≥80	3,352 (36.9)	17,688 (32.5)	26,674 (41.5)	47,714 (37.3)	34,413 (52.9)
≥90	493 (5.4)	2,559 (4.7)	4,654 (7.2)	7,706 (6.0)	8,399 (12.9)
Deprivation index					
Quintile 1 (least deprived)	1,394 (15.3)	10,265 (18.9)	11,266 (17.5)	22,925 (17.9)	10,263 (15.8)
Quintile 2	1,586 (17.5)	10,678 (19.6)	12,496 (19.4)	24,760 (19.4)	11,884 (18.3)
Quintile 3	1,780 (19.6)	10,701 (19.7)	12,799 (19.9)	25,280 (19.8)	12,811 (19.7)
Quintile 4	1,917 (21.1)	10,794 (19.8)	13,142 (20.4)	25,853 (20.2)	14,272 (22.0)
Quintile 5 (most deprived)	2,113 (23.3)	11,172 (20.5)	13,825 (21.5)	27,110 (21.2)	14,699 (22.6)
Overseas departments	295 (3.2)	846 (1.6)	772 (1.2)	1,913 (1.5)	1,081 (1.7)
First prescriber's specialty					
Hospital practitioner	3,720 (40.9)	22,905 (42.1)	29,316 (45.6)	55,941 (43.8)	39,083 (60.1)
General practitioner	2,062 (22.7)	11,145 (20.5)	11,590 (18.0)	24,797 (19.4)	15,539 (23.9)
Private cardiologist	3,093 (34.0)	18,978 (34.9)	21,843 (34.0)	43,914 (34.4)	8,511 (13.1)
Private orthopaedic surgeon	16 (0.2)	100 (0.2)	95 (0.1)	211 (0.2)	73 (0.1)
Other private specialist	168 (1.8)	1,149 (2.1)	1,276 (2.0)	2,593 (2.0)	1,583 (2.4)
CHA₂DS₂-VASc score[†]					
Mean score (SD)	3.7 (1.6)	3.5 (1.6)	3.9 (1.6)	3.7 (1.6)	4.5 (1.6)
0	183 (2.0)	1,294 (2.4)	847 (1.3)	2,324 (1.8)	309 (0.5)
1	635 (7.0)	4,854 (8.9)	3,637 (5.7)	9,126 (7.1)	1,607 (2.5)
≥ 2	8,267 (91.0)	48,308 (88.7)	59,816 (93.0)	116,391 (90.1)	63,094 (97.0)
C (Heart failure)	2,849 (31.4)	17,805 (32.7)	23,548 (36.6)	44,202 (34.6)	32,727 (50.3)
H (antihypertensive drugs)	7,547 (83.1)	44,260 (81.3)	54,596 (84.9)	106,403 (83.2)	59,139 (91.0)
D(iabetes)	1,959 (21.6)	11,279 (20.7)	14,087 (21.9)	27,325 (21.4)	18,806 (28.9)
S(stroke: ATE)	1,207 (13.3)	4,930 (9.1)	8,448 (13.1)	14,585 (11.4)	10,638 (16.4)
V(ascular diseases)	2,242 (24.7)	13,924 (25.6)	18,766 (29.2)	34,932 (27.3)	28,894 (44.4)
Age≥75 and arterial thromboembolic events[†]	769 (8.5)	3,126 (5.7)	5,608 (8.7)	9,503 (7.4)	7,762 (11.9)
Age<65 and no arterial thromboembolic events[†]	1,510 (16.6)	11,074 (20.3)	9,396 (14.6)	21,980 (17.2)	7,035 (10.8)

Table 1. Baseline characteristics of oral anticoagulant-naïve patients with atrial fibrillation initiating oral anticoagulants in 2015-2016 (continued)

Characteristics (N; %)	DOAC				VKA N= 65,010
	Dabigatran N= 9,085	Rivaroxaban N= 54,456	Apixaban N= 64,300	Total DOAC N= 127,841	
HAS-BLED score[†]					
Mean score (SD)	2.0 (0.9)	1.9 (0.9)	2.1 (0.9)	2.0 (0.9)	2.7 (1.0)
≥ 3	2,169 (23.9)	11,388 (20.9)	16,834 (26.2)	30,391 (23.8)	36,417 (56.0)
A(bnormal)					
Renal function	345 (3.8)	2,426 (4.5)	3,822 (5.9)	6,593 (5.2)	14,260 (21.9)
Liver function	169 (1.9)	967 (1.8)	1,106 (1.7)	2,242 (1.8)	2,372 (3.6)
B(leeding)					
Predisposition	182 (2.0)	1,161 (2.1)	1,605 (2.5)	2,948 (2.3)	5,873 (9.0)
Major bleeding	692 (7.6)	3,729 (6.8)	5,134 (8)	9,555 (7.5)	9,348 (14.4)
D(rug/alcohol)					
Alcohol abuse [‡]	272 (3.0)	1,698 (3.1)	1,730 (2.7)	3,700 (2.9)	2,923 (4.5)
Drug-drug interactions	947 (10.4)	5,838 (10.7)	7,570 (11.8)	14,355 (11.2)	23,451 (36.1)
Parenteral anticoagulant (heparin)	64 (0.7)	331 (0.6)	361 (0.6)	756 (0.6)	9,824 (15.1)
Antiplatelet drugs	826 (9.1)	5,225 (9.6)	6,951 (10.8)	13,002 (10.2)	15,433 (23.7)
NSAIDs	72 (0.8)	365 (0.7)	344 (0.5)	781 (0.6)	212 (0.3)
Other comorbidities[†]					
Ischaemic heart disease	1,821 (20.0)	11,321 (20.8)	15,439 (24.0)	28,581 (22.4)	23,657 (36.4)
Frailty (proxies)	1,666 (18.3)	8,971 (16.5)	12,730 (19.8)	23,367 (18.3)	24,175 (37.2)
Dementia or Parkinson's disease	524 (5.8)	3,204 (5.9)	4,125 (6.4)	7,853 (6.1)	7,437 (11.4)
Psychiatric disorders	1,722 (19.0)	10,593 (19.5)	12,844 (20.0)	25,159 (19.7)	16,598 (25.5)
Smoking [‡]	1,024 (11.3)	6,481 (11.9)	7,442 (11.6)	14,947 (11.7)	11,434 (17.6)
Comedications[§]					
Antiarrhythmics or cardiac glycosides	5,996 (66.0)	35,761 (65.7)	41,031 (63.8)	82,788 (64.8)	35,600 (54.8)
Lipid-lowering agents	3,913 (43.1)	22,250 (40.9)	28,812 (44.8)	54,975 (43.0)	31,903 (49.1)
Oral corticosteroids	1,105 (12.2)	6,964 (12.8)	8,079 (12.6)	16,148 (12.6)	8,967 (13.8)
Antiulcer agents	4,295 (47.3)	24,842 (45.6)	31,469 (48.9)	60,606 (47.4)	39,842 (61.3)
Polymedication (≥5 ATC classes)	3,750 (41.3)	21,725 (39.9)	28,196 (43.9)	53,671 (42.0)	45,153 (69.5)
Polymedication (≥10 ATC classes)	738 (8.1)	4,653 (8.5)	6,246 (9.7)	11,637 (9.1)	14,947 (23.0)

DOAC: direct oral anticoagulant; VKA: vitamin K antagonist; SD: standard deviation; ATE: arterial thromboembolic events (ischaemic stroke, arterial systemic embolism or transient ischaemic attack); NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

* Unless otherwise stated

† Comorbidities were defined using a rolling 1-year period following the initiation of OAC therapy

‡ Smoking or alcohol data: measured by using proxies such as reimbursements for specific therapy or hospitalizations related to smoking or alcohol consumption/diseases

§ Comorbidities were defined using a rolling 4-month period preceding the initiation of OAC therapy

Table 2. Potential inappropriate use of DOAC therapy in oral anticoagulant-naive patients with atrial fibrillation in 2015-2016

Characteristics (N; %)	DOAC				VKA N= 65,010
	Dabigatran N= 9,085	Rivaroxaban N= 54,456	Apixaban N= 64,300	Total DOAC N= 127,841	
Contraindications or non-approved indication/dose	1,457 (16.0)	8,614 (15.8)	9,542 (14.8)	19,613 (15.3)	NA
Any valvular heart disease	649 (7.1)	4,146 (7.6)	6,122 (9.5)	10,917 (8.5)	16,461 (25.3)
Prosthetic heart valve	106 (1.2)	665 (1.2)	1,096 (1.7)	1,867 (1.5)	6,726 (10.3)
Recently hospitalized for coagulopathy, purpura and other haemorrhagic conditions*	90 (1.0)	479 (0.9)	596 (0.9)	1,165 (0.9)	2,142 (3.3)
Liver fibrosis and cirrhosis*	50 (0.6)	282 (0.5)	367 (0.6)	699 (0.5)	1,174 (1.8)
Recent gastrointestinal ulceration or intracranial haemorrhage†	40 (0.4)	120 (0.2)	248 (0.4)	408 (0.3)	350 (0.5)
Recently or currently treated cancer*	417 (4.6)	2,531 (4.6)	2,898 (4.5)	5,846 (4.6)	4,252 (6.5)
Reduced-dose DOAC not approved for stroke prevention in AF patients in Europe	357 (3.9)	1,844 (3.4)	NA	2,201 (3.5)	NA
Inappropriate use during follow-up‡					
No monitoring of renal function at initiation	637 (16.8)	3804 (15.5)	3642 (14.5)	8083 (15.1)	5401 (17.0)
No monitoring of renal function in the year post-initiation	378 (10.0)	2,347 (9.6)	2,138 (8.5)	4,863 (9.1)	2,984 (9.4)
Non-persistence patterns, N (%)					
One reimbursement only	605 (15.9)	2,666 (10.9)	1,771 (7.1)	5,042 (9.4)	2,426 (7.6)
≤5 reimbursements	1,229 (32.4)	6,557 (26.8)	4,515 (18.0)	12,301 (23.0)	7,456 (23.5)
Concomitant use of drug increasing the risk of bleeding§	2,639 (29.3)	15,797 (29.3)	18,556 (29.2)	36,992 (29.3)	33,025 (52.3)
Antiplatelet agents or parenteral anticoagulants	1,728 (19.2)	10,386 (19.3)	12,382 (19.5)	24,496 (19.4)	28,112 (44.5)
Parenteral anticoagulants	287 (3.2)	1,577 (2.9)	1,520 (2.4)	3,384 (2.7)	12,078 (19.1)
Antiplatelet agents	1,490 (16.6)	9,179 (17.0)	11,170 (17.6)	21,839 (17.3)	19,710 (31.2)
Aspirin	1,336 (14.8)	8,215 (15.2)	10,026 (15.8)	19,577 (15.5)	17,770 (28.1)
NSAIDs	375 (4.2)	2,111 (3.9)	2,017 (3.2)	4,503 (3.6)	1,030 (1.6)
SSRIs and SSNRIs	836 (9.3)	4,852 (9.0)	5,880 (9.2)	11,568 (9.1)	7,317 (11.6)

DOAC: direct oral anticoagulant; VKA: vitamin K antagonist; AF: atrial fibrillation; NA: not applicable; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors and SSNRIs: selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors

* Comorbidities identified using hospitalization and/or LTD data, and/or specific procedures during a rolling 1-year period preceding the initiation of OAC therapy

† Comorbidities identified using hospitalization data during a rolling 6-week period preceding the initiation of OAC therapy

‡ Data on patients with at least a one year of follow-up i.e. patients initiating OAC in 2015 after excluding patients who died and those hospitalized for 3 months or longer (N= 3,796; 24,483; 25,118; 53,397 and 31,777 for dabigatran-, rivaroxaban, apixaban, total DOAC- and total VKA new users, respectively); period considered (unless otherwise stated): rolling 1-year period following the initiation of OAC therapy (index date included)

§ Data for new users still alive after a 45-day period following the index date (N= 9,001; 53,885; 63,578; 126,464 and 63,180 for dabigatran-, rivaroxaban, apixaban, total DOAC- and total VKA new users , respectively); period considered: rolling 6-week period following the initiation of OAC therapy (index date included)

Figure 1. Time trends in the use of oral antithrombotic therapy between 2011 and 2016 in patients with atrial fibrillation in France

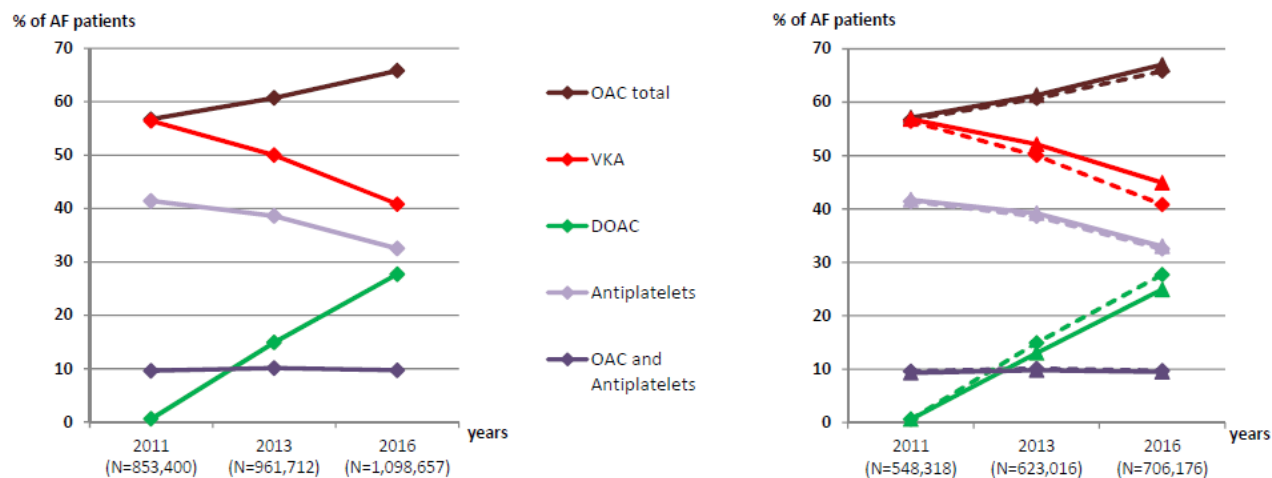


Fig 1.a. Total population : patients with AF

Fig 1.b. Patients aged 75 years and over

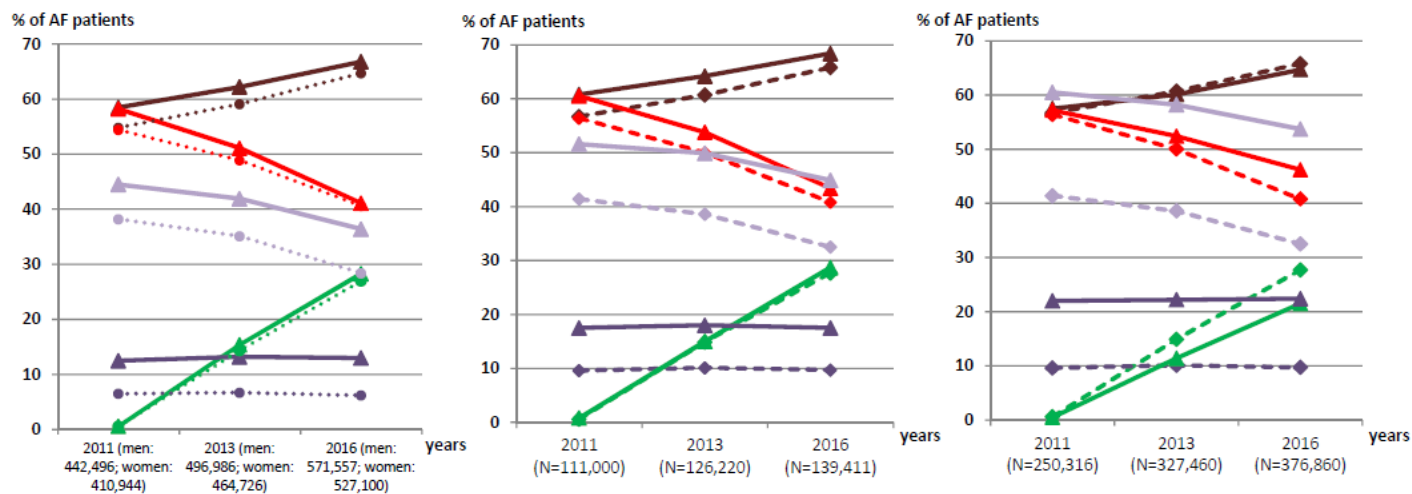


Fig 1.c. Patients with male sex (solid line) and with female sex (dashed line)

Fig 1.d. Patients with history of arterial thromboembolic events

Fig 1.e. Patients with IHD or with valvular prosthesis

Figure 2. Patient flow chart.

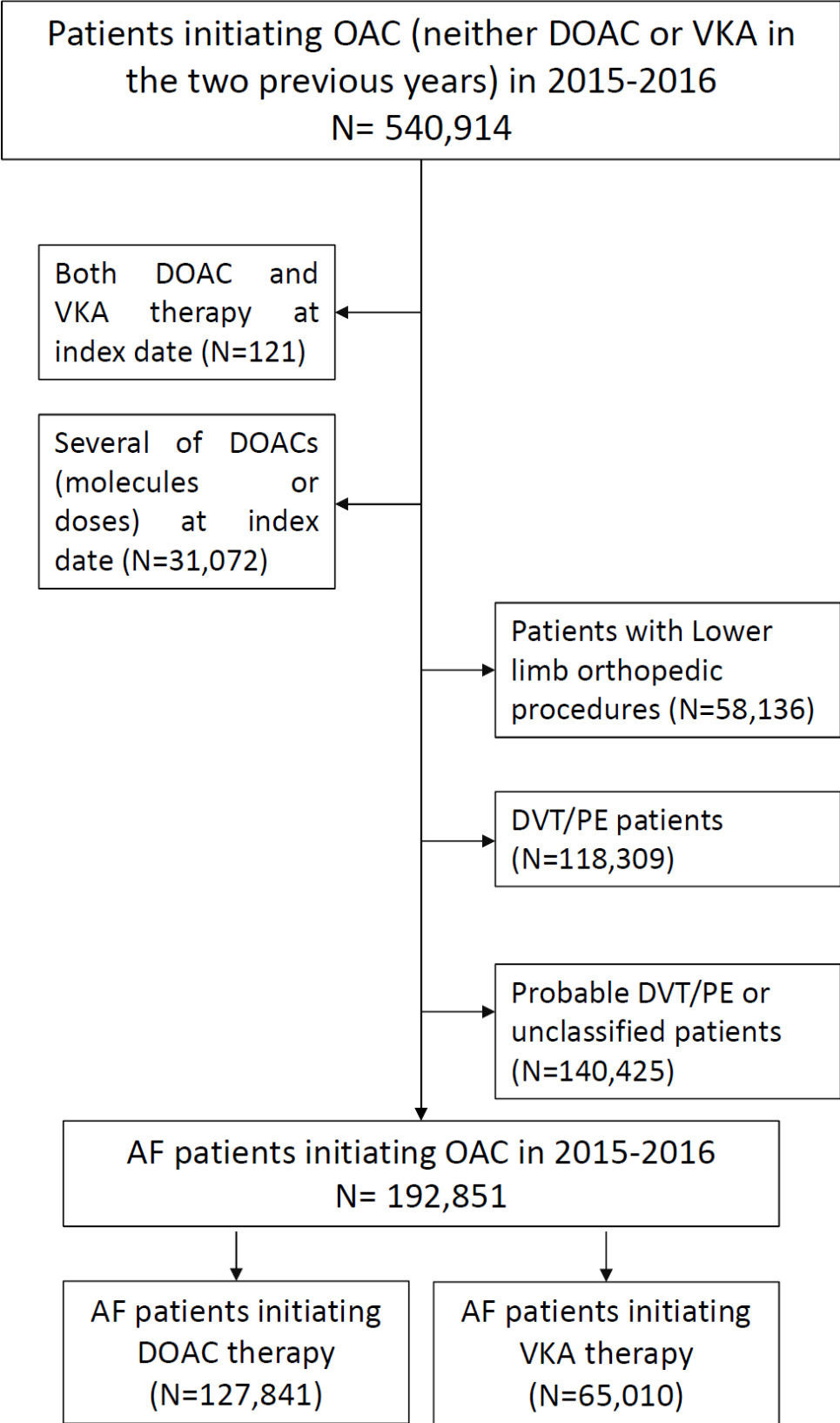
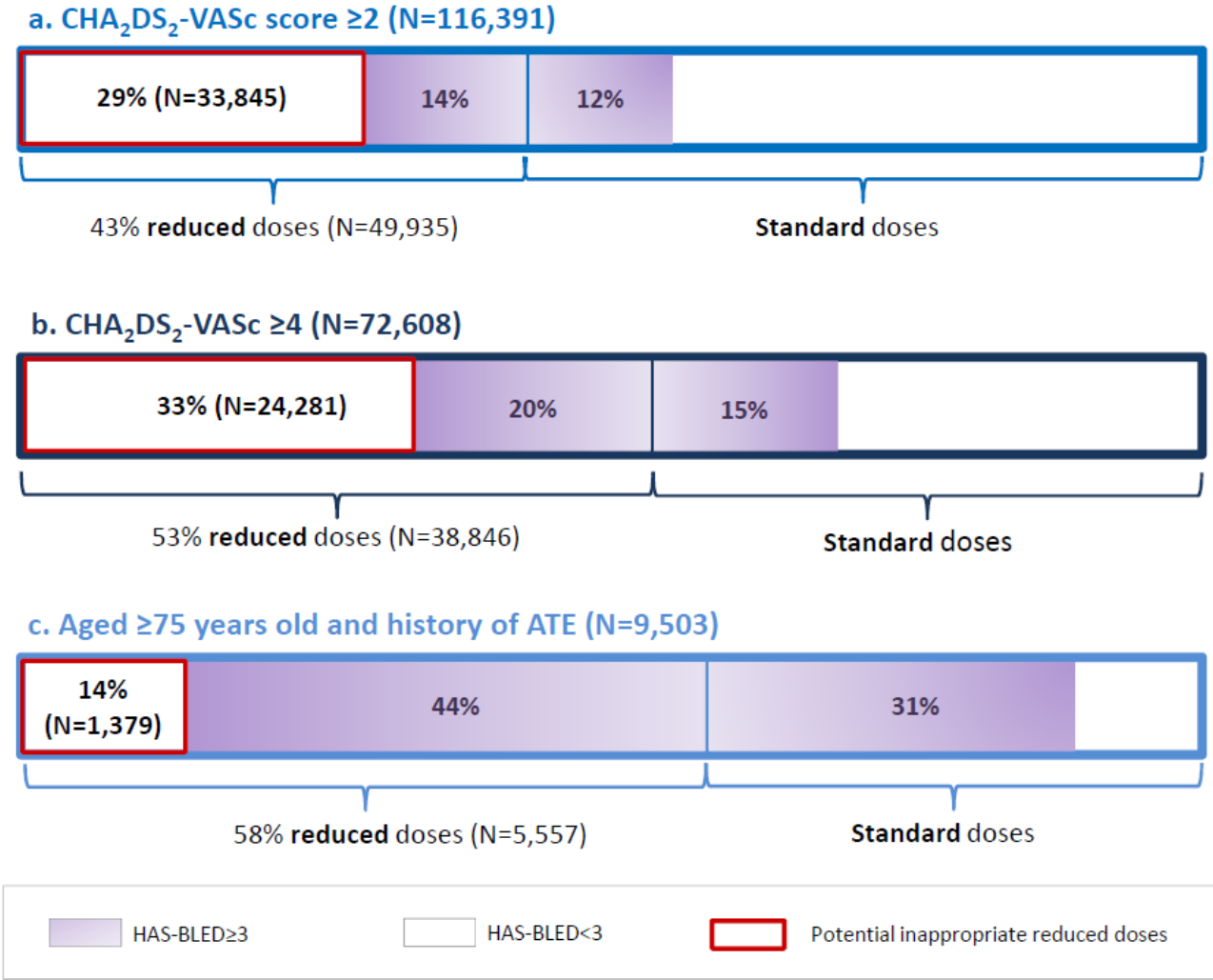


Figure 3. Potential DOAC underdosing in new users with AF



Supplementary Table 1. Definitions used to identify comorbid conditions and comedications in the SNIIRAM-PMSI databases.

Covariates*	Hospital discharge diagnoses†	LTD diagnoses†	Specific procedures or drug reimbursements
AF definition (Patterns of use of DOAC therapy in new users with AF)			
Nonvalvular atrial fibrillation	I48	I48	Radiofrequency ablation, cardioversion
Lower limb orthopaedic procedures			Lower limb orthopaedic surgery or procedures
History of valvular heart disease/Prosthetic heart valve	I05-I09, I33-I39/ Z95.2, Z95.3 ou Z95.4		Heart valve surgery
Deep vein thrombosis/pulmonary embolism	I26, I80 (except I80.0), I81, I82	I26, I80-I82	Lower limb venous ultrasonography, pulmonary/lower limb angiography, ventilation/perfusion scan
CHA₂DS₂-VAsc and HAS-BLED scores			
Heart failure	I50 or I11.0, I13.0, I13.2, I13.9, K76.1, J81 related to I50	I50	Specific medications approved for heart failure including beta-blockers (bisoprolol, carvedilol, metoprolol), eplerenone, bumetanide, furosemide when licensed for heart failure only
Antihypertensive drugs			
Diabetes	E10-E14	E10-E14	Diuretics, beta blockers, calcium channel blockers, agents acting on the renin-angiotensin system and other antiadrenergic agents
History of ATE (ischemic stroke, arterial systemic embolism or transient ischemic attack)	I63 (except I63.6), G46 related to I63 or I69.3; I74, G45 (except G45.4)	I63, I74, G45	Insulins and blood glucose lowering drugs
Peripheral vascular disease	I20, I21, I22, I23, I24, I25, I70, I71, I72, I73, E10.5, E11.5, E12.5, E13.5, E14.5	I70-I73, I20-I25	
Abnormal renal function	N18, I12.0, I13.1, I13.2, E10.2, E11.2, E13.2, E14.2, N08.3	N18, I12	
Abnormal liver function	R18, I85, K70, K71.3, K71.4, K71.5, K71.7, K72.1, K73, K74, K76.1, B18, C22, C78.7	K70, K73, K74, B18, C22	Antiviral agents for systemic use HCV (ribavirin, [peg]interferon alpha and DAA), and against HCB ([peg]interferon alpha and NnRTIs).
Major bleeding	I60-I62, S06.3-S06.6, I85, K25-K29, K62.5, K92, D62, N02, R31, R58, H11.3, H35.6, H43.1, H45.0, H92.2, J94.2, K66.1, M25.0, N92, N93.8, N93.9, N95.0, R04.0		
Predisposition for bleeding	Anemias : D50, D51, D52, D53, D55, D56, D57, D58, D59, D60, D62, D63, D64 or coagulation defects, purpura and other hemorrhagic: D65, D66, D67, D68, D69		
Alcohol abuse	F10, K70, T51, K6, G31.2, G62.1, G72.1, I42.6, K29.2, Z71.4, Z72.1, Z50.2.		disulfiram, acamprosate, nalmefene and products with naltrexone licensed in adult patients with alcohol dependence
Drug-drug interaction			Platelet aggregation inhibitors (including low-dose acetylsalicylic acid), heparins, NSAIDs
Other comorbidities			
Ischemic heart disease (including myocardial infarction)	I20-I25	I20-I25	Nitrovasodilator agents
Frailty	G81-G83	G81-G83	Home hospital bed, wheelchair, high level of nursing home stay
Dementia or Parkinson's disease	F00-F03, G30, G20	F00-F03, G30, G20	Anticholinesterases or NMDA receptor antagonists: anticholinergic and dopaminergic agents
Psychiatric disorders	F20-29, F30-39	F20-29, F30-39	Antidepressants, antipsychotics, conventional mood stabilizers
Smoking	F17, Z71.6, Z72.0; J43-J44	J43-J44	Nicotine replacement therapy
Recently hospitalized for coagulopathy, purpura and other haemorrhagic conditions	D65-D69		
Liver fibrosis and cirrhosis	K70.0, K70.2, K70.3, K70.4, K71.7, K72, K74		

Recent gastrointestinal ulceration or intracranial haemorrhage	K25, K26, K27, K28, K29.0, I60, I61, I62, S06.4, S06.5, S06.6		
Recently or currently treated cancer	C00-D09, D37-D48, Z510, Z511	C00-D09, D37-D48	Radiotherapy procedures
Baseline comedications			
Antiarrhythmics and cardiac glycosides			Antiarrhythmics: class I and III, verapamil, digitalis glycosides
Lipid-lowering agents			HMG CoA reductase inhibitors, fibrates, ezetimibe
Antiplatelet drugs			Platelet aggregation inhibitors including low-dose acetylsalicylic acid
Oral corticosteroids			Mineral- and gluco-corticoids
Antiulcer agents			Mainly proton pump inhibitors and H2-receptor antagonists

LTD: long-term diseases; ATE: arterial thromboembolic events (mainly stroke); DVT/PE: deep vein thrombosis/pulmonary embolism; NMDA: N-methyl-D-aspartate; HIV: human immunodeficiency virus; PI: Protease inhibitor; NNRTIs: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NnRTI: Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors; DAA: direct-acting antiviral; HMG CoA: 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA; NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

* Comorbidities were identified using ICD-10 diagnosis codes for hospital discharge/LTD, or specific procedures, or drug reimbursements. Concomitant medications were identified as those dispensed at least once during the 4-month period preceding the index date. Influenza vaccination was determined during the first 'flu vaccination campaign preceding the index date.

†ICD-10 codes

Supplementary Table 2. Comparison of selected baseline characteristics of DOAC new users with AF at risk of stroke according to level of HAS-BLED score and type of DOAC dose

N (%)	Patients with CHA2DS2-VASc ≥ 2 (N=116,391)				Patients aged ≥75 years old and history of ATE (N=9,503)			
	HAS-BLED≥3 (N=30 273)		HAS-BLED<3 (N=86 118)		HAS-BLED≥3 (N=7,143)		HAS-BLED<3 (N=2,360)	
	Reduced doses* (N=16,090)	Standard doses* (N=14,183)	Reduced doses* (N=33,845)	Standard doses* (N=52,273)	Reduced doses* (N=4,178)	Standard doses* (N=2,965)	Reduced doses* (N=1,379)	Standard doses* (N=981)
Age (years), mean	81.8	74.8	81.3	70.9	84.8	81.1	81.3	70.9
Age ≥ 80 years	10,786 (67.0)	3,982 (28.1)	22,962 (67.8)	9,984 (19.1)	3,496 (83.7)	1,720 (58.0)	1,188 (86.1)	567 (57.8)
First prescriber's specialty								
Hospital practitioner or private cardiologist	12,315 (76.6)	11,364 (80.1)	25,221 (74.5)	41,728 (79.8)	3216 (77.0)	2965 (80.2)	1013 (73.5)	798 (81.3)
General practitioner	3321 (20.6)	2426 (17.1)	7836 (23.2)	9302 (17.8)	860 (20.6)	503 (17.0)	322 (23.4)	157 (16.0)
Frailty (proxies)	6,689 (41.6)	4,600 (32.4)	6,932 (20.5)	4,779 (9.1)	2,599 (62.2)	1,642 (55.4)	589 (42.7)	316 (32.2)
Dementia or Parkinson's disease	2121 (13.2)	935 (6.6)	3169 (9.4)	1555 (3.0)	789 (18.9)	355 (12.0)	259 (18.8)	111 (11.3)
Any valvular diseases†	2,640 (16.4)	1,809 (12.8)	2,740 (8.1)	3,342 (6.4)	566 (13.5)	330 (11.1)	144 (10.4)	95 (9.7)
Prosthetic heart valve†	544 (3.4)	384 (2.7)	425 (1.3)	474 (0.9)	94 (2.2)	52 (1.8)	19 (1.4)	14 (1.4)
Ischaemic heart disease	7,232 (44.9)	5,274 (37.2)	6,827 (20.2)	9,142 (17.5)	1,338 (32.0)	758 (25.6)	336 (24.4)	185 (18.9)
Antiplatelet agents at initiation	6,035 (37.5)	4,891 (34.5)	620 (1.8)	1,264 (2.4)	874 (20.9)	510 (17.2)	11 (0.8)	7 (0.7)
Lipid-lowering agents	9252 (57.5)	9213 (65.0)	12836 (37.9)	21820 (41.7)	2606 (62.4)	2132 (71.9)	697 (50.5)	611 (62.3)
Polymedication (≥10 ATC classes)	3,627 (22.5)	2,946 (20.8)	2,150 (6.4)	2,798 (5.4)	788 (18.9)	473 (16.0)	104 (7.5)	67 (6.8)

* Reduced-dose DOAC: dabigatran 150mg, Rivaroxaban 20 and apixaban 5mg; reduced-dose DOAC: dabigatran 75mg and 110mg, rivaroxaban 10mg and 15mg and apixaban 2.5mg

† Covariates defined by hospitalization data only

2.3.3.3. Discussion des principaux résultats

A notre connaissance, cette étude est la première à quantifier la couverture ACO dans la population de tous les patients identifiés comme ayant une FA et à décrire les modalités de traitement des nouveaux utilisateurs d'ACO en France en 2015-2016. Ce travail a été conduit en fin de thèse car il nécessitait, pour pouvoir étudier l'évolution des pratiques d'utilisation, de disposer d'un recul suffisant depuis la commercialisation des AOD.

Recours insuffisant au traitement anticoagulant oral chez les patients avec fibrillation auriculaire

Comme déjà discuté dans le manuscrit, l'arrivée des AOD s'est le plus souvent accompagnée d'une amélioration de la couverture par ACO en Europe et en Amérique du Nord ou en Australie, principalement liée à une augmentation très importante de l'utilisation des AOD [191–197,68], comme illustré en France par le *reporting* ACO. Cette amélioration de l'utilisation du traitement ACO chez les patients avec FA s'est parfois accompagnée d'une forte diminution du recours au traitement AVK. Cela explique pourquoi, dans certaines études, on ne met en évidence qu'une augmentation faible à modérée de la couverture par ACO, comme ce fut le cas pour les résultats retrouvés en France [198–202]. Nos résultats ont conduit à distinguer deux populations très différentes en termes d'utilisation des médicaments ACO : les utilisateurs « prévalents » d'ACO, pour lesquels les AVK restaient majoritaires y compris chez les patients les plus à risque d'AVC, et les patients débutant un traitement, pour lesquels la situation s'inversait au profit des AOD à partir de 2015-2016. En effet parmi les 38 641 patients de 80 ans et plus qui débutaient un traitement ACO en 2013, 45 % débutaient un AOD (données non publiées, réalisées en complément de travaux présentés ci-dessus) alors qu'ils étaient 58 % en 2015-2016.

Avec une couverture anticoagulante des patients atteints de FA de l'ordre de 66 % en 2016, il reste une marge importante d'amélioration malgré l'arrivée des AOD sur le marché en France. Nos résultats ne montraient pas, en outre, de meilleure couverture chez les patients avec FA âgés de 75 ans et plus ou chez ceux avec antécédents d'AVC. La couverture par ACO des patients les plus à risque d'AVC et devant donc bénéficier le plus des avantages des AOD en termes d'efficacité et de sécurité reste clairement à améliorer, comme cela a été montré dans d'autres études et d'autres pays en Europe et en Amérique du Nord [203–207]. Ces résultats ne sont donc pas propres à la France. Une étude rétrospective, postérieure à l'introduction des AOD et ayant inclus des patients avec FA et antécédent d'AVC ischémique aigu, illustre cette problématique en mettant en évidence que, parmi les 91 155 patients à risque d'évènement TEA (score CHA₂DS₂-VASc ≥ 2), 83,5 % n'avaient pas reçu de traitement ACO (warfarine ou AOD) avant la survenue de leur AVC. Les patients ayant reçu un ACO avaient un risque d'AVC diminué jusqu'à 40 % et un risque de mortalité intra-hospitalière diminué de près de 25 % par rapport aux patients sans traitement [208].

Utilisations non appropriées

Pour évaluer les potentielles utilisations inappropriées des AOD, nous avons souhaité définir des indicateurs objectifs, pertinents cliniquement, et qui soient définissables de manière fiable à partir des données médico-administratives. Leur définition s'est basée sur le RCP des AOD ou les recommandations européennes de prise en charge de la FA sur la période étudiée [2,50] et peut être discutée. Ainsi, à la lumière des récentes évolutions concernant la définition des FA valvulaires [2], nous avons, pour leur définition et leur identification, distingué les patients avec prothèses

valvulaires de ceux identifiés selon la définition large des maladies des valves cardiaques. Du fait de l'absence possible d'un sur-risque d'évènement TEA pour les autres valvulopathies (insuffisance mitrale, rétrécissement aortique et insuffisance aortique) [2,209], la terminologie de FA valvulaire se veut désormais réservée aux patients présentant soit une maladie valvulaire rhumatismale (principalement une sténose mitrale), soit une prothèse valvulaire mécanique.

L'utilisation des AOD chez les patients cancéreux en cours de traitement fait partie des potentiels mésusages décrits dans cette étude. L'efficacité et la sécurité du traitement AOD n'ont pas été établies dans des essais cliniques *ad hoc* chez ces patients. La Cnam a été interrogée en novembre 2015 par l'Institut National Du Cancer par la voix de Madame Agnès Buzyn, alors directrice de cette agence, sur « *l'état réel des prescriptions de ces nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) chez les patients atteints de cancer en France* » dans le cadre de la prise en charge de la maladie thromboembolique, et questionnée « *sur le besoin d'actualisation des recommandations de prise en charge* » (**Annexe 4**). Dans la réponse faite par le directeur de la Cnam et dont nous avons participé à l'élaboration, nous avons tout d'abord rappelé l'existence d'alternatives thérapeutiques avec AMM pour cette indication en France, à savoir les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), tinzaparine et daltéparine, ainsi que les particularités physiologiques du patient cancéreux (anorexie, nausées et vomissements, faible poids corporel ou dénutrition, altération de la fonction hépatique et/ou rénale, immunosuppression, nombreux traitements, etc.). Ces dernières ajoutées aux propriétés pharmacocinétiques même des AOD (élimination par voie hépatique et/ou rénale, interactions pharmacologiques, possible absence d'antidote) justifient la prudence en cas d'éventuelle utilisation de ces médicaments chez les patients cancéreux. Une revue *Cochrane* 2018 a conclu à ce sujet que, pour le traitement à long terme des TVP chez les personnes atteintes de cancer, les HBPM permettaient une réduction importante du risque de TVP par rapport aux AVK, et que les AOD réduisaient probablement le risque de TVP par rapport aux HBPM mais au prix d'une possible augmentation du risque de saignement majeur [210]. L'utilisation des AOD pourrait, au regard de ces éléments, être réservée aux patients présentant des contre-indications pour les HBPM ou le traitement AVK, sachant la variation de l'effet anticoagulant décrit chez les patients avec cancer comparativement à ceux sans cancer [211]. Les données issues des analyses en sous-groupes des essais pivots du rivaroxaban [212] et de l'apixaban [213] ont cependant récemment apporté des résultats rassurants sur l'efficacité des AOD, sans excès de risque comparativement à la warfarine chez les patients avec FA et un antécédent de cancer ou un cancer actif [214].

Les résultats sur les co-prescriptions constituant des interactions pharmacodynamiques et la fréquence de prescription des doses d'AOD réduites potentiellement à tort chez les nouveaux utilisateurs d'ACO en 2015-2016 en France constituent les deux signaux de mésusage les plus importants de cette étude d'utilisation.

La faible fréquence des interactions médicamenteuses pour le traitement AOD était un des avantages mis en avant dans leur développement marketing initial. Depuis leur introduction, les recommandations sur leur utilisation ont rappelé qu'ils ne sont pas dépourvus d'interactions pharmacocinétiques. Les anti-Xa y sont exposés de par leur métabolisation hépatique [215]. De nouvelles interactions ont été ajoutées au RCP des AOD, comme avec le dabigatran [216]. Le fort pourcentage de patients avec co-prescription d'un autre antithrombotique est préoccupant. Une étude française chez les patients avec FA pour lesquels un relai héparine ACO était réalisé a montré que l'association anticoagulant oral et héparine exposait à un sur-risque d'hémorragies [217]. Il a été mis en évidence que des interactions médicamenteuses augmentaient le niveau d'exposition aux AOD [218], et qu'elles étaient pourvoyeuses d'hospitalisations [219].

Concernant le signal préoccupant du sous-dosage du traitement AOD, sa fréquence dans d'autres pays, ainsi que ses conséquences sont abordées dans la discussion de notre article [220–225]. Des cas de sous-dosages intentionnels ont été rapportés par la pharmacovigilance en France et, pour l'ANSM, ce mésusage de dose concernerait environ 10 % des patients sous AOD [51]. L'évaluation de cette pratique au cours d'un traitement AOD à partir des BDMA françaises est rendue difficile par l'absence de la posologie prescrite, des quantités réellement consommées par le patient et surtout l'impossibilité de pouvoir distinguer ce mésusage de la non-observance et, dans une moindre mesure, de la perte de vue administrative au cours du suivi. C'est pourquoi dans ce travail de thèse nous avons choisi d'étudier ce potentiel mésusage à l'instauration du traitement, en croisant les informations des scores cliniques de risques hémorragique et TEA, adaptés aux données médico-administratives, et de la dose prescrite à l'initiation du traitement ACO, avec les limites correspondantes soulignées dans l'article.

Valorisation

Comme les précédents, ces travaux, finalisés en septembre 2018, vont faire l'objet d'un rapport pour la direction de la Cnam et l'ANSM.

Ils devraient faire l'objet d'une communication de l'Assurance maladie dès leur publication, au moins auprès des prescripteurs. Une action de régulation en collaboration avec le département des produits de santé de la Cnam n'est pas à exclure. Sachant la prévalence des traitements AOD et la possible extension de leur utilisation à d'autres indications cardiovasculaires, il paraît urgent de renforcer les messages de bon usage et d'éducation thérapeutique.

2.3.4. Conclusion

La diffusion des AOD a été rapide et massive en France après l'extension de leur AMM dans la prévention des AVC chez les patients avec FA, malgré les recommandations de la HAS qui les plaçaient en seconde intention par rapport aux AVK dans cette indication jusqu'en février 2018.

Entre 2011 et 2015, la prescription des AOD s'est concentrée sur les patients les plus jeunes et les moins sévères, alors que les patients les plus âgés et les plus à risque d'AVC étaient les plus susceptibles d'en bénéficier. Cette situation, toujours vraie sur l'ensemble des patients traités, semble changer pour les initiations de traitement comme observé en 2015, probablement suite à l'arrivée de l'apixaban, dernier AOD mis sur le marché et associé à un bénéfice supérieur sur tous les critères dans les essais cliniques.

Malgré les simplifications de traitement associées aux AOD, la couverture anticoagulante des patients avec FA reste aujourd'hui insuffisante en France et les situations de mésusage potentiel ne sont pas rares. Au vu de l'enjeu que représente ce manque de pertinence des soins, dans une pathologie et pour des traitements tous deux associés à des complications potentiellement graves, ce constat souligne la nécessité d'améliorer les modalités d'utilisation de ces médicaments.

3. UTILISATION DES BASES DE L'ASSURANCE MALADIE POUR L'ANALYSE DE LA SECURITE DES ANTICOAGULANTS ORAUX DANS LA FIBRILLATION AURICULAIRE

3.1. Problématique

Nous avons vu dans la première partie de cette thèse que les AOD (dabigatran, rivaroxaban et apixaban) ont connu une diffusion rapide et massive en France après l'extension de leur indication dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les patients avec FA non valvulaire fin 2012 [77]. Depuis la réalisation par l'ANSM et la Cnam en 2014 de deux études évaluant l'efficacité et la sécurité comparatives des AOD à court terme *versus* AVK (études NACORA) aux résultats jugés rassurants [27,152], les résultats de la littérature observationnelle internationale n'ont pas remis en cause la balance bénéfico-risque des AOD en « vie réelle ». Malgré quelques études montrant une meilleure sécurité d'emploi pour la warfarine *versus* AOD [226,227], la plupart des analyses portant sur des données de registres ou des bases de données de santé informatisées s'accordent sur le fait que, d'une part, les AOD sont au moins aussi efficaces que les AVK dans la prévention des AVC sur de longues durées de suivi et, d'autre part, qu'ils réduisent le risque d'hémorragie majeure, notamment intracérébrales *versus* AVK. En revanche, une augmentation du risque d'hémorragies digestives avec les AOD comparativement au traitement AVK est également retrouvée [75]. Par ailleurs, d'autres équipes de recherche ont travaillé sur l'évaluation de ces événements (AVC et hémorragies) à partir des données françaises, dont les BDMA françaises, prolongeant les travaux du projet NACORA. Certains travaux de ces équipes financés par les industriels commercialisant les AOD ont été réalisés en réponse aux demandes de la CT après leur remboursement initial. Si aucun de ces résultats n'est encore publié en août 2018 à l'exception de résultats sur les AVK [158], ils ont été présentés dans différents congrès et sont aussi accessibles via le rapport de la réévaluation des AOD en 2017 déjà évoqué au paragraphe 1.1.2. de la partie 'introduction' [51]. Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature internationale et avec ceux des essais cliniques randomisés.

Devant ce constat, nous avons décidé que la poursuite des études « NACORA », comme initialement envisagée par l'ANSM avec la Cnam, devait être abandonnée au profit de l'exploration de nouvelles questions de santé publique relatives à la sécurité d'utilisation des AOD.

Pour cela, nous avons d'une part orienté l'étude d'utilisation présentée en section 2.3 sur la recherche de possibles mésusages des AOD avec, en particulier, l'exploration de la question du sous-dosage des patients. Nous avons d'autre part souhaité évaluer le profil de sécurité des AOD en dehors des effets hémorragiques bien décrits. Cette évaluation est l'objet de cette troisième partie du manuscrit. Ainsi, dans le cadre du partenariat ANSM-Cnam, nous avons interrogé en avril 2016 la « Direction Produit » des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie de l'ANSM sur les nouveaux signaux potentiels de sécurité concernant des effets indésirables non hémorragiques attribuables aux traitements AOD issus de la notification spontanée et des rapports périodiques de pharmacovigilance. La Direction produit nous a alors transmis quatre types de signaux pour investigation : atteintes hépatiques, rénales, cutanées sévères et hématologiques (**Annexe 5**).

Plus précisément, la demande sur les signaux à investiguer était ainsi formulée :

- atteintes hépatiques : « *ce sont des anomalies biologiques qui sont essentiellement rapportées (élévation des transaminases et des gamma GT, hyperbilirubinémie). Des cas d'insuffisance hépatique sont également rapportés dans les PSUSA* » ;
- atteintes rénales, « *essentiellement d'insuffisance rénale aiguë à type de néphropathies tubulointerstitielles* » ;
- atteintes cutanées sévères, « *telles que les vascularites/purpuras vasculaires* » et,
- atteintes hématologiques (« *thrombopénies, purpura thrombocytopénique, anémies, agranulocytose, etc.* »).

Nous avons décidé d'ajouter à ces signaux l'exploration de potentiels effets indésirables gastro-intestinaux fonctionnels. En effet, suite à nos travaux sur l'adhésion au traitement ACO et à la recherche bibliographique alimentant la discussion sur les possibles causes d'arrêt du traitement AOD, de tels effets sont apparus comme de possibles motifs d'arrêt chez les patients traités par AOD [156,228,229]. Pour rappel, le seul effet indésirable significativement plus fréquent avec le dabigatran qu'avec la warfarine au cours de l'essai clinique RE-LY était la dyspepsie (11,8 % et 11,3 % dans les groupes recevant respectivement dabigatran 110 mg et dabigatran 150 mg *versus* 5,8 % pour la warfarine) [52]. Ces effets gastro-intestinaux ont été particulièrement rapportés avec le dabigatran en situation réelle de soins [181,182,230].

3.2. Etude sur des effets indésirables non-hémorragiques des anticoagulants oraux directs à partir des bases médico-administratives françaises : une analyse en symétrie de séquences

3.2.1. Résumé de l'article

Maura G, Billionnet C, Coste J, Weill A, Neumann A, Pariente A. Non-bleeding Adverse Events with the Use of Direct Oral Anticoagulants: A Sequence Symmetry Analysis. Drug Saf. 2018;41:881-897

Objectif. L'objectif de cette étude était d'évaluer à partir des bases médico-administratives françaises la possible association entre la prescription d'AOD (dabigatran, rivaroxaban et apixaban) et la survenue de quatre types d'effets indésirables non hémorragiques (hépatiques, rénaux, cutanés et gastro-intestinaux), en réponse aux signaux de pharmacovigilance nous ayant été transmis par l'ANSM.

Méthodes. Une analyse en symétrie de séquences (*sequence symmetry analysis, SSA*) a été réalisée en utilisant les données de remboursements de 386 081 nouveaux utilisateurs d'AOD entre 2013 et 2015 affiliés au régime général *stricto sensu*. Les événements rénaux, hépatiques, cutanés et hématologiques ont été identifiés à l'aide des codes CIM-10 des diagnostics principaux des séjours hospitaliers (base PMSI, champ MCO) tandis que les événements gastro-intestinaux ont été identifiés à l'aide des remboursements de traitements symptomatiques des troubles fonctionnels gastro-intestinaux.

La SSA est une méthode reposant sur l'hypothèse qu'un médicament responsable d'un effet indésirable sera prescrit plus souvent avant la survenue de cet effet qu'après sa survenue. Les patients inclus ont été classés en fonction de l'ordre temporel de leurs séquences « initiation d'AOD → évènement d'intérêt » ou « évènement d'intérêt → initiation d'AOD ». Cette classification s'est faite en considérant trois fenêtres de temps d'étude : 3, 6 et 12 mois. Un rapport de séquences brut (*sequence ratio, SR*) a été calculé en divisant le nombre de patients ayant la séquence « initiation d'AOD → évènement d'intérêt » par le nombre de patients concernés par la séquence « évènement d'intérêt → initiation d'AOD » pour chaque fenêtre d'étude. Ce rapport de séquences brut a été divisé par un *null-effect sequence ratio* afin de prendre en compte de possibles variations à la fois dans la tendance de survenue des évènements d'intérêt et de celle de la prescription des AOD au cours du temps [231,232]. Enfin, un rapport de séquences ajusté (*adjusted sequence ratio, aSR*) assorti d'un IC à 95 % a été calculé. Un évènement d'intérêt a été considéré comme potentiel effet indésirable si la borne inférieure de l'IC95 % de l'*aSR* était supérieure à 1 et si l'association était considérée comme valide, c'est-à-dire retrouvée pour les trois fenêtres de temps.

Des évènements ont été utilisés comme témoins négatifs (glaucome) et positifs (hémorragies, troubles dépressifs). Les analyses ont été répliquées sur une cohorte de 310 195 patients ayant débuté un traitement par AVK et sélectionnés selon les mêmes critères que ceux de la cohorte de patients débutant un AOD.

Résultat. Des associations positives ont été retrouvées entre initiation d'ACO et survenue d'hémorragies hospitalisées ou de troubles dépressifs, ainsi que l'absence d'association entre traitement ACO et survenue de glaucome. Les effets indésirables potentiels associés au traitement AOD étaient le risque d'hospitalisation pour atteintes toxiques aiguës du foie (à trois mois, $aSR_3 = 2,71$, IC95 % [1,79 ; 4,52]), risque non retrouvé pour le seul dabigatran, et la survenue plus fréquente de troubles fonctionnels gastro-intestinaux (initiation de médicaments laxatifs et antiémétiques : $aSR_3 = 1,31$, IC95 % [1,27 ; 1,36] et 1,17, IC95 % [1,12 ; 1,22], respectivement). Un risque d'atteinte rénale sous AOD a été retrouvé ($aSR_3 = 1,33$, IC95 % [1,29 ; 1,37]) mais son interprétation doit prendre en compte le risque de biais de prescription préférentielle (AOD *versus* AVK) déjà mis en évidence.

Conclusion. Les résultats de cette SSA à partir des remboursements de tous les nouveaux utilisateurs d'AOD entre 2013 et 2015 suggèrent que les AOD sont associés à des lésions hépatiques rares mais graves et à des troubles gastro-intestinaux plus fréquents. Un faible risque de lésion rénale associé au traitement AOD ne peut pas non plus être exclu. En attendant la confirmation de ces signaux et notamment l'étude de leur fonction de risque, une surveillance biologique hépatique des patients débutant un traitement AOD paraît justifiée au vu de la convergence des résultats de cette étude avec la littérature pré- et post-AMM sur le risque hépatique.

3.2.2. Article publié : *Non-bleeding Adverse Events with the Use of Direct Oral Anticoagulants: a Sequence Symmetry Analysis*

Non-bleeding adverse events with the use of direct oral anticoagulants: a sequence symmetry analysis.

Géric Maura PharmD^{1,2}, Cécile Billionnet MSc, PhD¹, Joël Coste MD, PhD¹, Alain Weill MD¹, Anke Neumann MSc, PhD¹, Antoine Pariente MD, PhD^{2,3}

¹ Department of Studies in Public Health, French National Health Insurance (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie/Cnam), 75 986 Paris Cedex 20, France.

² University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team PHARMACOEPIDEMIOLOGY-UMR 1219, F-33000 Bordeaux, France

³ CHU de Bordeaux, Pharmacologie, F-33000 Bordeaux, France

Address for correspondence: Géric MAURA, Cnam/DSES/DESP, National Health Insurance, 50 avenue du Pr. André Lemierre, 75986 Paris cedex 20; E-mail: geric.maura@cnamts.fr; Telephone: +33(0)172602338; Fax: +33(0)172601724

Short title: Symmetry analysis of direct oral anticoagulant use;

Keys words: direct oral anticoagulant, symmetry analysis, prescriptions, adverse events, health data.

Word count of the manuscript (excluding abstract, references, tables, and figures) =4121 words;

Word count of the Abstract =298;

Abstract

Introduction. Post-marketing pharmacovigilance reports have raised concerns about non-bleeding adverse events associated with direct oral anticoagulant (DOAC), but only limited results are available from large claims databases.

Objective. To assess the potential association between DOAC initiation and the onset of four types of non-bleeding adverse events by sequence symmetry analysis (SSA).

Methods. SSA was performed using nationwide data from the French National Healthcare databases (*Régime Général*, 50 million beneficiaries) to assess a cohort of 386,081 DOAC new users for the first occurrence of four types of non-bleeding outcomes: renal, hepatic, skin identified by using hospitalization discharge diagnoses and gastrointestinal outcomes by using medication reimbursement. Asymmetry in the distribution of each investigated outcome occurring before and after initiation of DOAC therapy was used to test the association between DOAC therapy and these outcomes. SSA inherently controls for time-constant confounders and adjusted sequence ratios (aSR) were computed after correcting for temporal trends. Negative (glaucoma) and positive (bleeding, depressive disorders) control outcomes were used and analyses were replicated on a cohort of 310,195 patients initiating a vitamin K antagonist (VKA).

Results. This study demonstrated the expected positive association between either DOAC or VKA therapy and hospitalised bleeding and initiation of antidepressant therapy, while no association was observed between neither DOAC nor VKA therapy and initiation of antiglaucoma medications. For DOAC therapy, signals were the associations with hepatic outcomes, including acute liver injury (for the 3-month time window $aSR_3=2.71$ [95% confidence interval, 95%CI 1.79-4.52]), gastrointestinal outcomes, including initiation of drugs for constipation and antiemetic drugs ($aSR_3=1.31$ [1.27-1.36] and 1.17 [1.12-1.22], respectively) and kidney diseases ($aSR_3=1.33$ [1.29-1.37]).

Conclusion. Results of this nationwide study suggest that DOAC are associated with rare but severe liver injury and more frequent gastrointestinal disorders. A low risk of kidney injury with DOAC therapy can also not be excluded.

Key points

- Results from this sequence symmetry analysis using the French healthcare databases highlight the importance of non-bleeding adverse events in DOAC new users;
- DOAC therapy may be associated with rare but severe liver injury and more frequent gastrointestinal disorders;
- Channeling bias should be taken into account when interpreting results from sequence symmetry analysis of a tested medication for which a therapeutic alternative exists.

1. Introduction

Use of direct oral anticoagulants (DOACs) has increased dramatically over the last five years worldwide with a corresponding economic burden on health care systems(1–4). This rapid uptake of DOAC use is mainly related to the lifelong prescription of these agents for prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF) as a more convenient, fixed-dose alternative to vitamin k antagonists (VKAs). Compared to VKA, DOACs do not require regular laboratory monitoring of patients and allow once (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) or twice (dabigatran) daily dosing instead of multiple dose adjustments(5,6). European guidelines have recently expressed a preference for DOACs over VKAs for stroke prevention in nonvalvular AF patients(7). Considering the important clinical role of oral anticoagulants (OACs), the declining use of VKAs and the increasing prevalence of AF with ageing of the population, DOAC prescription is therefore expected to continue to increase over the next years(8). Continuous and careful monitoring of their safety profile is therefore needed. Large administrative databases provide a timely opportunity to perform signal detection and investigate adverse reactions.

The relative safety of DOAC *versus* warfarin in nonvalvular AF patients(9–11) or *versus* heparin in the treatment and prevention of recurrence of venous thromboembolism(12–14) has been demonstrated in large-scale randomized clinical trials (RCT) and has globally been confirmed by observational studies(15,16). However, both clinical trials and observational studies have mainly focussed on bleeding adverse events to date(17). Post-marketing data including pharmacovigilance reports(18) and case reports have raised concerns about other, albeit rarer, non-bleeding adverse events that could not be detected by RCT due to intrinsic limitations such as small sample size and short follow-up. Renal and hepatic adverse events are among the emerging DOAC safety issues(17). Rare but severe skin adverse events, such as vasculitis, have also been reported in dabigatran-treated patients(19–21). Furthermore, non-bleeding adverse events including gastrointestinal symptoms

such as dyspepsia reported in dabigatran-treated patients(22–24), have been found to be one of the main reasons for permanent DOAC discontinuation.

At the request of the pharmacovigilance department of the French medicines agency (ANSM), we investigated a possible association between DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) use and these potential non-bleeding adverse events by using data from the French Healthcare databases(25). The sequence symmetry analysis (SSA) method (26,27) has been shown to be a complementary tool to support other pharmacovigilance methods based on spontaneous reporting systems due to its high specificity for detecting adverse events using claims data (28,29). As this self-adjusted method is easy to process and allows concomitant investigation of different clinical entities within a limited timeframe irrespective of the characteristics of the event and exposure (30), SSA was applied to test the potential association between DOAC initiation and the onset of four predefined types of non-bleeding adverse events.

2. Methods

2.1.Data sources

French national health insurance (*Assurance Maladie*) covers the entire French population and is divided into several specific schemes according to beneficiaries' occupational sector, the largest scheme being '*Régime général*' (around 50 million beneficiaries).

This study was conducted using data from the French health insurance system database (SNIIRAM, système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie) linked to the French hospital discharge database (PMSI, programme de médicalisation des systèmes d'information). The SNIIRAM database contains individualised, anonymous, and comprehensive data on health spending reimbursements. Demographic data include date of birth, gender, and vital status. Drugs are coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and each packaging of each product is identified by means of a national specific pack identifier code providing information on the

name of the product, active ingredient and dose in each pill, number of pills, and route of administration, but not the prescribed dosage.

The PMSI database provides detailed medical information on all hospitalizations in France. The medical indication for drug reimbursements and the results of medical procedures or laboratory tests are not available in these databases. However, medical diagnosis information is available from two independent sources encoded according to the International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10): (i) diagnoses corresponding to patient eligibility for 100% reimbursement of severe and costly long-term diseases (LTD) and disability, such as AF, coronary heart disease, certain debilitating diseases (such as multiple sclerosis, inflammatory bowel disease or rheumatoid arthritis), HIV infection, cancer, etc.; (ii) discharge diagnoses from hospitalization data. The SNIIRAM-PMSI databases also indicate medical procedures performed in the ambulatory setting or during a hospital stay.

The French healthcare databases have been previously described and used in epidemiology research including pharmacoepidemiological studies(25,31).

This research was authorised by the French Data Protection Agency (CNIL, Commission nationale de l'informatique et des libertés).

2.2.Outcomes of interest

Four groups of potential adverse events (renal, hepatic, skin, and gastrointestinal) were investigated. For each investigated group, outcomes were defined by using either hospitalization discharge diagnoses (renal, hepatic and skin outcomes) or medication reimbursement (gastrointestinal outcomes) as proxies of these adverse events. Detailed definitions of these outcomes are provided in Electronic supplementary material 1.

2.3. Sequence symmetry analysis

2.3.1. Rationale

SSA is a case-only design based on the rationale that if a medication causes an adverse event, this medication will be prescribed more often before than after occurrence of this event (26,27). Asymmetry in the distribution of this outcome of interest before and after initiation of a tested medication is therefore used to assess the association between this medication and an outcome of interest. Outcomes can be identified either by medication prescription/reimbursement or hospitalization in healthcare databases. The advantages and pitfalls of this method have been recently described in detail(32).

2.3.2. Study population

A cohort of patients who initiated treatment with dabigatran, rivaroxaban or apixaban between 1st January 2013 and 31st December 2015 (inclusion period) was identified from *Régime général* reimbursement data. Patients' index date was the date of first DOAC reimbursement (the date on which the prescription was filled) during this period.

As usual in SSA, for each definition of each outcome of interest, only patients presenting both the outcome and initiating DOAC therapy were included, i.e., those meeting the following criteria: (i) having continuous *Régime général* health insurance coverage during the 2010-2015 period: at least one reimbursement each year related to *Régime général* coverage or death during this period; (ii) being a DOAC new user: at least one reimbursement for DOAC (ATC: B01AE07 for dabigatran, B01AF01 for rivaroxaban and B01AF02 for apixaban; edoxaban was not available in France during the inclusion period and was therefore not considered in this SSA) during the inclusion period and no reimbursement for any oral anticoagulant during the 2010-2012 period; (iii) presenting the outcome of interest: occurrence during the inclusion period and no occurrence during the 2010-2012 period. For each patient, only the date of first time the outcome occurred during the inclusion period was considered in the analysis (Figure 1).

Only the first DOAC reimbursement was considered and the patient was assigned to the OAC group corresponding to this first reimbursement.

2.3.3. Data analysis

A separate SSA was performed for each definition of the outcome of interest. Patients were classified according to the temporal sequence (outcome→DOAC or DOAC→outcome) between DOAC first reimbursement and date of occurrence of the first outcome of interest during the time window considered. Patients who experienced the outcome of interest on the same day as prescription of DOAC therapy were excluded from the analysis. Three time windows (on either side of the index date) were tested to search for the adverse event: 3 months (90 days), 6 months (180 days) and 12 months (360 days).(27)

The asymmetry of sequences was measured by calculating a crude sequence ratio (cSR) as the ratio of the number of patients who initiated DOAC therapy before the outcome over the number of patients for whom the outcome occurred before initiation of DOAC therapy. To take into account possible changes in both outcome and DOAC prescription trends in the background population during each time window that would confound the cSR, a null-effect sequence ratio (nSR) was then calculated, as described by Tsiropoulos *et al*(27). An adjusted SR (aSR) was then computed by dividing the cSR by nSR. Ninety-five per cent confidence intervals (95% CI) were calculated for the aSR by using a normal approximation to the binomial distribution(33). A positive association between DOAC exposure and the investigated outcome was considered as significant when the lower limit of the 95% confidence interval of the aSR was greater than 1. Significant positive associations were considered valid when they were consistent over the three time windows investigated; results in which a significant positive association was observed when the length of the time window was extended were therefore not considered to be valid.

Analyses were performed for the entire cohort of DOAC new users and separately for each of the three DOACs.

A subgroup analysis was carried out in patients with atrial fibrillation: patients with a history of deep vein thrombosis, pulmonary embolism or lower limb orthopaedic procedures were excluded from the initial cohort.

All analyses were performed using SAS software, version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

2.3.4. Sensitivity analysis

Changes in underlying use and reimbursement trends were taken into account by computing an aSR. However, other possible sources of bias may exist with the SSA design, such as: (i) detection bias that occurs when patients are more likely to receive DOAC therapy after having experienced the event of interest, as the disease requiring DOAC prescription may have been discovered on this occasion; (ii) situations in which events alter the probability of exposure, resulting in inverse causation bias(26,32). Two sensitivity analyses were therefore performed.

First, outcomes considered as “control” outcomes were used to validate the method for OAC therapy(29). As OAC therapy is known to cause bleeding, this outcome was used as a positive control outcome. As glaucoma would appear to be unrelated to the prescription of OACs, hospitalization and medication for glaucoma were used as negative control outcomes. Finally, as a relationship between cardiovascular drugs and depression was described in the first study using this method(26), analyses were replicated using major depressive disorders as another positive control outcome.

Second, as an alternative and active comparator to DOAC therapy, VKA therapy (ATC: B01AA, fluindione, warfarin, acenocoumarol) was used as an aid to better identify source of potential bias in DOAC analyses(34). A SSA was replicated for each definition of the four outcomes in a cohort of VKA new users by using the same design and study population definitions as described above. Detailed definitions of these control outcomes are provided in Electronic supplementary material 1.

3. Results

3.1. Baseline characteristics of eligible patients

A total of 696,276 OAC new users were eligible for inclusion in SSA. Their baseline characteristics are displayed on Table 1. DOAC new users were younger and less severe than VKA new users and DOAC therapy was more often prescribed by private cardiologists.

3.2. Potential adverse events

Table 2 summarizes the results of SSA for DOAC and VKA new users providing, for each definition of each investigated outcome, the number of patients with “outcome→OAC” or “OAC→outcome” sequences and the resulting aSR. cSR and nSR estimates are reported for all outcomes in Electronic supplementary material 2.

Valid and significant positive associations with DOAC therapy were observed in three of the four investigated outcome groups, i.e. in the renal, hepatic and gastrointestinal outcomes groups. Hospitalizations for kidney diseases, acute kidney failure and glomerular diseases were more likely to occur after DOAC initiation than before (aSR₃=2.36 [1.96-2.88] for acute kidney failure). However, this significant positive associations contrasted with the strong inverse association observed for VKA therapy (aSR₃=0.64 [0.59-0.70] for acute kidney failure).

Significant positive association between DOAC therapy and toxic liver disease was found with the 3-month time window (aSR₃= 2.48 [1.32-5.94]) and with acute liver injury irrespective of the time window considered (aSR₃= 2.71[1.79-4.52]). On the contrary, no association was observed between VKA therapy initiation and these two hepatic outcomes (aSR₃= 0.87 [0.60-1.25] for toxic liver disease and aSR₃=0.84 [0.66-1.06] for acute liver injury). These temporal asymmetries were only found among rivaroxaban and apixaban new users.

After excluding drugs for acid-related disorders such as proton pump inhibitors, initiation of drugs for functional gastrointestinal disorders such as antiemetic drugs or drugs for constipation, was significantly more likely after rather than before initiation of DOAC therapy. Overall, a nearly 25%

increased risk following DOAC initiation was found consistently for the three time windows. No asymmetry or only slight asymmetry was observed between VKA therapy and initiation of these drugs.

A total of 168,807 DOAC and 122,925 VKA AF new users were eligible for inclusion in the subgroup analysis of patients with AF. Consistent results were obtained when analysis was restricted to AF patients concerning the significant positive associations found in patients with no restriction of indication. However, initiation of antiemetic drugs or drugs for constipation was also found to be significantly more likely after rather than before initiation of VKA therapy in AF patients (see Electronic supplementary material 3).

3.3. Control outcomes

Results of SSA for the control outcomes are also reported in Table 2.

Hospitalization for bleeding was nearly three times more likely to occur after DOAC initiation than before (aSR for the 3-month time window, $aSR_3=2.68$ [95% confidence interval, 95%CI 2.49-2.90]), consistently over the three time windows used; the same applies to VKA therapy albeit to a lesser extent ($aSR_3=1.54$ [1.46-1.61]).

No significant positive association was observed between DOAC and initiation of antiglaucoma preparations or with hospitalization for glaucoma ($aSR_3=0.96$ [0.89-1.03] and 1.01 [0.66-1.53], respectively), while inverse associations were observed for VKA new users with hospitalization for glaucoma for the 3-month time window only ($aSR_3=0.6$ [0.35-0.96]) and to a lesser extent with initiation of antiglaucoma preparations for the 6- and 12-month time windows ($aSR_6=0.93$ [0.88-0.99] and $aSR_{12}=0.92$ [0.88-0.96], respectively).

A significant positive association was observed between either DOAC or VKA therapy initiation and antidepressant initiation, irrespective of the type of OAC or the time window considered.

4. Discussion

4.1. Utilization of SSA on the French healthcare database for monitoring DOAC adverse events

This analysis, based on reimbursement data for about 390,000 DOAC- and 310,000 VKA-new users in 2013-2015, showed an association between OAC therapies and the well-known and specific increased bleeding risk, as well as an association between these cardiovascular drugs and depression in line with the initial paper describing this method(26). This suggests that this method can be used to monitor OAC adverse events on the French healthcare databases. However, if no association was observed between DOAC initiation and hospitalization for glaucoma, a negative control outcome, VKA therapy was associated with a tendency to reduction of hospitalization for glaucoma, this association was significant when considering the 3-month time window only (40% decreased risk of hospitalization for glaucoma). A weaker association was also observed between VKA therapy and bleeding compared to DOAC therapy. These unexpected results may reflect inverse causation, as bleeding events may have altered the probability of OAC exposure in opposite directions for DOAC *versus* VKA, which can be explained by channeling. Channeling bias occurs when drug therapies with similar therapeutic indications are preferentially prescribed to groups of patients with different baseline prognoses(35,36). Numerous studies including studies based on French data(37), have indeed described the overall channeling of DOAC over VKA therapy toward a younger and healthier population, VKA becoming the preferred OAC therapy for patients with higher risk of stroke and bleeding(38–40). Consequently, patients with history of bleeding are more likely to receive VKAs than DOAC, increasing the number of sequences “bleeding→OAC” initiation among VKA new users compared to DOAC new users. Also, as VKA patients were older and had more severe disease than DOAC new users, and were therefore more likely to be hospitalized than DOAC new users, results from the VKA cohort may be more sensitive to detection bias(32). These biases are particularly likely for hospitalized renal outcomes: according to their respective summary of product characteristics, DOAC dose reduction may be necessary in patients with moderate-to-severe renal impairment. As

the extent of anticoagulation by DOAC therapy cannot be monitored, it is likely that this factor led prescribers to preferentially prescribe a VKA to patients with a recent history of renal outcomes rather than a DOAC, as reported elsewhere(41). This selection in clinical practice combined with use of hospitalization data to define renal outcomes may explain the strong spurious protective association observed in VKA new users and reciprocally the strong and positive association observed with DOAC therapy. However, a risk of kidney injury, albeit low, cannot be excluded with DOAC therapy(42–44).

4.2.Potential adverse events: main findings and comparison with post-marketing literature

This study suggests that DOAC therapy is associated with rare but severe toxic liver diseases and more frequent non-bleeding gastrointestinal disorders. Channeling bias for OAC prescribing has been shown to be mostly related to the stroke and bleeding risks of patients. It is also unlikely that other sources of bias, particularly detection bias, could fully explain these associations. All DOACs undergo varying degrees of hepatic metabolism, with much lower hepatic metabolism for dabigatran(45). Patients with acute liver disease were excluded from the landmark RCTs, but transient elevation of transaminase enzymes was reported to be uncommon during these trials(9–11). A meta-analysis of RCT data concluded that DOAC were not associated with an increased risk of drug-induced liver injury (DILI)(46). Data on the risk of DILI with DOAC are mostly derived from post-marketing experience, including case reports/case series(17,47–49) and a pharmacovigilance study(50). A recent cohort study on MarketScan Commercial and Medicare databases, dabigatran was associated with the lowest risk of liver injury compared with rivaroxaban and apixaban new users.(51) The results of this study are therefore consistent with the post-marketing literature(50,52) that suggests that DOACs, especially rivaroxaban, can cause DILI. Overall, our results and the published literature advocates the monitoring of patients' liver function in the first months following DOAC initiation, especially in the presence of pre-existing liver conditions or concomitant intake of hepatotoxic agents.

DOAC therapy was associated with initiation of drugs for functional gastrointestinal disorders when drugs for acid related disorders were excluded from the outcome definition. Non-bleeding gastrointestinal disorders have mostly been reported to be uncommon to date, especially with dabigatran use(22,53). However, dyspepsia and esophagitis are now increasingly recognized complications of dabigatran use(54). It has been suggested that the tartaric acid component of dabigatran hard capsules is responsible for increased mucosal irritation. However, the report of a case of *esophagitis dissecans superficialis* with rivaroxaban that does not contain this excipient suggests a mechanism that might be common to all DOAC drugs(55). Moreover, a recent review on the use of rivaroxaban for venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee replacement surgery found that pyrexia, vomiting, nausea, and constipation were the most commonly reported treatment-emergent non-bleeding adverse events in rivaroxaban-treated patients(56). Frequent gastrointestinal adverse effects should not be overlooked as they can be associated with considerable impairment of the patient's quality of life. They may also lead to discontinuation of DOAC therapy, as previously described(23,57–59), with the corresponding risk of subsequent thromboembolism. However, the signals observed for gastrointestinal outcomes in this SSA may also correspond to nonspecific symptoms of various diseases. Moreover, the prevalent population taking OAC therapy corresponds to polymedicated elderly patients, therefore particularly vulnerable to nausea or constipation. Further field studies and registry research are therefore needed to investigate the prevalence and impact of this type of adverse event in DOAC-treated patients.

No valid and significant positive associations were observed for skin outcomes, despite cases have been reported for dabigatran-treated patients(21). However, due to the lack of specific drug treatments, these rare adverse events could only be studied using hospitalization data therefore limiting their identification and claims data may be not relevant to properly study such outcomes. Finally, a recent SSA performed using the Danish registries in AF patients initiating dabigatran, rivaroxaban, or apixaban between 2011 and 2015 found similar results in terms of potential adverse

events associated with DOAC therapy for gastrointestinal symptoms including nausea, vomiting or constipation, and acute renal failure(60).

4.3.Strengths and limitations

In France, National Health Insurance covers the entire population and most people also subscribe a private complementary health; selection bias related to access of patients to more expensive DOAC therapy is therefore not an issue with the use of the French healthcare databases (31,61). In addition to being based on large nationwide healthcare databases, a major strength of this study is that SSA is able to overcome some of the pitfalls that can threaten the validity of other observational designs. The SSA design inherently controls for time-constant patient-specific measured and unmeasured confounders including sociodemographic characteristics, comorbidities, genetic and environmental factors, but also healthcare-related behaviors(32). The aSRs were corrected for time-trends in the occurrence of exposure and events. For instance, for apixaban, the nSR estimates were smaller than 1 and this deviation grew with increasing length of the time window. This reflects in particular the trend in apixaban prescribing, as in France the indication of apixaban was extended to stroke prevention in January 2014 with a corresponding sharp increase in apixaban prescription in 2014 and 2015 of the inclusion period. However, for all DOACs together, the nSR was close to 1 for most outcome definitions.

The definitions of the investigated outcomes were not strictly validated in our databases. However, recent studies assessing the quality of PMSI data, including ICD-10 codes, to identify healthcare outcomes have shown these data to be reliable for epidemiological purposes(62,63). Positive and negative control outcomes and the use of the cohort of VKA new users as an active comparator were used to guide interpretation of the results observed with DOAC, in an attempt to identify results that could have been affected by bias, which is clearly a strength of this study. Replicating the analysis in VKA new users actually showed that the results of SSA in DOAC new users may be prone to channeling bias. This risk of channeling bias should particularly affect analyses on outcomes related to reasons for channeling, namely when prior knowledge on adverse events (for

instance, bleeding) and their related risk factors (for instance, renal impairment) can affect the probability of OAC exposure in opposite ways between VKA and DOAC. Results from hepatic, skin and non-hospitalized gastrointestinal outcomes may therefore be less sensitive to this type of bias. As illustrated by bleeding outcome, SSA estimates of VKA could be biased toward lower values and estimates of DOAC could be biased toward higher values. Although restricting analyses to more comparable patients, i.e. AF patients, provided consistent results in terms of the positive associations observed in the whole population, SSA remains an initial and easy-to-implement method to detect adverse events by using claims data. More studies using other designs, either avoiding or less sensitive to channeling, are therefore needed to test the associations observed in this study. Analyses in which outcomes are defined using hospitalization data only might be more prone to detection bias, as suggested by the weaker inverse association observed between VKA therapy and initiation of antiglaucoma medications compared to hospitalization for glaucoma.

To minimize time-varying confounding and detection bias that may affect the SSA design(27,32), we restricted the time window to a maximum of 12 months and we did not consider the significant positive associations observed when the length of the time window was extended to be valid, such as certain results observed for kidney or skin outcomes groups. Consequently, we were unable to capture adverse events that occur only after the first year of treatment. However, this one year-period may ensure an acceptable sensitivity and positive predictive value(32) and, due to the high discontinuation and switch rates observed in OAC patients(64), longer time windows may not have been relevant.

5. Conclusion

Based on nationwide health data for DOAC new users, results from this SSA highlight the importance of non-bleeding adverse events in OAC patients and suggest that DOAC are associated with rare but severe liver injury and more frequent gastrointestinal disorders. A low risk of kidney injury associated with DOAC therapy can also not be excluded. Pending further field studies to

confirm these results, patients initiating DOAC should be informed and carefully monitored regarding the risk of hepatic and gastrointestinal adverse events.

Acknowledgments

The authors thank Dr Saul, medical translator, for assistance in writing the manuscript and Dr Emilie Sbidian, Department of Dermatology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), for her contribution and expertise to define skin outcomes on the French Healthcare databases.

Sources of Funding

The authors received no funding.

Disclosures

Géric Maura, Cécile Billionnet, Alain Weill and Anke Neumann are employees of the French National Health Insurance (Cnam); Joël Coste is employed by the French National Health Insurance (Cnam); Antoine Pariente belongs to the French National Institute of Health and Medical Research (Inserm). None of the authors have any conflicts of interest that are directly relevant to the content of this study.

References

1. Desai NR, Krumme AA, Schneeweiss S, Shrank WH, Brill G, Pezalla EJ, et al. Patterns of Initiation of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation— Quality and Cost Implications. *Am J Med.* 2014 Nov;127(11):1075–1082.e1.
2. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G, Favaloro EJ. Direct oral anticoagulants: analysis of worldwide use and popularity using Google Trends. *Ann Transl Med.* 2017 Aug;5(16):322–322.
3. Kirley K, Qato DM, Kornfield R, Stafford RS, Alexander GC. National Trends in Oral Anticoagulant Use in the United States, 2007 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012 Sep 1;5(5):615–21.
4. Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, Goldberger ZD. National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use. *Am J Med.* 2015 Dec;128(12):1300–1305.e2.
5. Verheugt FWA, Granger CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *The Lancet.* 2015 Jul;386(9990):303–10. doi:
6. Steinberg BA, Piccini JP. Anticoagulation in atrial fibrillation. *BMJ.* 2014 Apr 14;348(apr14 1):g2116–g2116.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016 Oct 7;37(38):2893–962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210
8. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014 Feb 25;129(8):837–47.
9. 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 Sep 17;361(12):1139–51.
10. 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 Sep 8;365(10):883–91.
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981–92.
12. The EINSTEIN–PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2012 Apr 5;366(14):1287–97.
13. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Aug 29;369(9):799–808.
14. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009 Dec 10;361(24):2342–52.
15. Potpara TS, Lip GYH. Postapproval Observational Studies of Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2017 Mar 21;317(11):1115.
16. Raschi E, Bianchin M, Ageno W, De Ponti R, De Ponti F. Risk–Benefit Profile of Direct-Acting Oral Anticoagulants in Established Therapeutic Indications: An Overview of Systematic Reviews and Observational Studies. *Drug Saf.* 2016 Dec;39(12):1175–87.
17. Raschi E, Bianchin M, Ageno W, De Ponti R, De Ponti F. Adverse events associated with the use of direct-acting oral anticoagulants in clinical practice: beyond bleeding complications. *Pol Arch Intern Med.* 2016 Aug 25;126(7–8):552–61.
18. VigiAccess. [accessed 31 Oct 2017] Available from: <http://www.vigiaccess.org/>
19. Potolidis E, Mandros C, Kotsa K, Mitsiou E, Potolidis D, Fanourgiakis P. Dabigatran Associated Leukocytoclastic Vasculitis. *Case Rep Med.* 2015;2015:1–2.
20. An J, Garje R, Wanat KA, Leone JP. Dabigatran-related leukocytoclastic vasculitis. *BMJ Case Rep.* 2017 Jan 4;bcr2016217423.
21. Cakmak MA, Sahin S, Cinar N, Karsidag S. Adverse skin reaction caused by dabigatran. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(18):2595.
22. Hoffman A, Galle PR. Gastrointestinal disorders and dabigatran. *Scand J Gastroenterol.* 2013 Jan;48(1):9–16.

23. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016 Aug;18(8):1150–7.
24. Hecker J, Marten S, Keller L, Helmert S, Michalski F, Werth S, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2016 Jan 21;115(5):939–49.
25. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Aug;26(8):954–962
26. Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiol Camb Mass*. 1996 Sep;7(5):478–84.
27. Tsiropoulos I, Andersen M, Hallas J. Adverse events with use of antiepileptic drugs: a prescription and event symmetry analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Mar 26;18(6):483–91.
28. Wahab IA, Pratt NL, Wiese MD, Kalisch LM, Roughead EE. The validity of sequence symmetry analysis (SSA) for adverse drug reaction signal detection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 May;22(5):496–502.
29. Pratt N, Chan EW, Choi N-K, Kimura M, Kimura T, Kubota K, et al. Prescription sequence symmetry analysis: assessing risk, temporality, and consistency for adverse drug reactions across datasets in five countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Aug;24(8):858–64.
30. Takeuchi Y, Shinozaki T, Matsuyama Y. A comparison of estimators from self-controlled case series, case-crossover design, and sequence symmetry analysis for pharmacoepidemiological studies. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Jan 8;18(1):4.
31. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017 Oct;65 Suppl 4:S149-S167.
32. Lai EC-C, Pratt N, Hsieh C-Y, Lin S-J, Pottegård A, Roughead EE, et al. Sequence symmetry analysis in pharmacovigilance and pharmacoepidemiologic studies. *Eur J Epidemiol*. 2017 Jul;32(7):567–82.
33. Morris JA, Gardner MJ. Calculating confidence intervals for relative risks (odds ratios) and standardised ratios and rates. *Br Med J Clin Res Ed*. 1988 May 7;296(6632):1313–6.
34. Thacker EL, Schneeweiss S. Initiation of acetylcholinesterase inhibitors and complications of chronic airways disorders in elderly patients. *Drug Saf*. 2006;29(11):1077–85.
35. Petri H, Urquhart J. Channeling bias in the interpretation of drug effects. *Stat Med*. 1991 Apr;10(4):577–81.
36. Lobo FS, Wagner S, Gross CR, Schommer JC. Addressing the issue of channeling bias in observational studies with propensity scores analysis. *Res Soc Adm Pharm*. 2006 Mar;2(1):143–51.
37. Maura G, Blotière P-O, Bouillon K, Billionnet C, Ricordeau P, Alla F, et al. Comparison of the Short-Term Risk of Bleeding and Arterial Thromboembolic Events in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Newly Treated With Dabigatran or Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonists: A French Nationwide Propensity-Matched Cohort Study. *Circulation*. 2015 Sep 29;132(13):1252–60.
38. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Camm AJ, et al. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J*. 2017 Dec;194:132–40.
39. Olesen JB, Sorensen R, Hansen ML, Lamberts M, Weeke P, Mikkelsen AP, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013. *Europace*. 2015 Feb 1;17(2):187–93.
40. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G. Factors Driving Anticoagulant Selection in Patients With Atrial Fibrillation in the United States. *Am J Cardiol*. 2015 Apr;115(8):1095–101.
41. Douros A, Renoux C, Coulombe J, Suissa S. Patterns of long-term use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Quebec observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Dec;26(12):1546–54.
42. Abdulhadi B, Mulki R, Goyal A, Rangaswami J. Novel oral anticoagulant and kidney injury: apixaban-related acute interstitial nephritis. *BMJ Case Rep*. 2017 Aug 28;bcr-2017-221641.

43. Kalaitzidis RG, Duni A, Liapis G, Balafa O, Xiromeriti S, Rapsomanikis PK, et al. Anticoagulant-related nephropathy: a case report and review of the literature of an increasingly recognized entity. *Int Urol Nephrol*. 2017 Aug;49(8):1401–7.
44. Caldeira D, Gonçalves N, Pinto FJ, Costa J, Ferreira JJ. Risk of renal failure with the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Jul;24(7):757–64.
45. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015 Oct;17(10):1467–507.
46. Caldeira D, Barra M, Santos AT, de Abreu D, Pinto FJ, Ferreira JJ, et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2014 Apr 1;100(7):550–6.
47. Cordeanu M, Lambert A, Gaertner S, Nouri S, Mirea C, Alt-Tebacher M, et al. Apixaban-induced hepatotoxicity. *Int J Cardiol*. 2016 Feb;204:4–5.
48. Rochweg B, Xenodemetropoulos T, Crowther M, Spyropoulos A. Dabigatran-Induced Acute Hepatitis. *Clin Appl Thromb*. 2012 Sep;18(5):549–50.
49. Liakoni E, Rätz Bravo AE, Terracciano L, Heim M, Krähenbühl S. Symptomatic Hepatocellular Liver Injury With Hyperbilirubinemia in Two Patients Treated With Rivaroxaban. *JAMA Intern Med*. 2014 Oct 1;174(10):1683.
50. Raschi E, Poluzzi E, Koci A, Salvo F, Pariente A, Biselli M, et al. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system: Liver injury and novel oral anticoagulants. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Aug;80(2):285–93.
51. Alonso A, MacLehose RF, Chen LY, Bengtson LG, Chamberlain AM, Norby FL, et al. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2017 Jun;103(11):834–9.
52. Liakoni E, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants (NOACs). *Drug Saf*. 2015 Aug;38(8):711–20.
53. Chan P-H, Hai J-J, Huang D, Ho M-H, Chan EW, Cheung BM-Y, et al. Burden of upper gastrointestinal symptoms in patients prescribed dabigatran for stroke prevention. *SAGE Open Med*. 2016 Nov 25;4:205031211666241.
54. Zhang N, Liu XS, Li G, Liu T. Dabigatran-induced esophagitis: A frequently overlooked adverse effect. *Int J Cardiol*. 2016 Jun;212:358–9.
55. Cox R, Roche E, Fairley S. Novel oral anticoagulant drugs and severe oesophagitis dissecans. *Intern Med J*. 2016 Dec;46(12):1456–7.
56. Duggan ST. Rivaroxaban: A Review of its Use for the Prophylaxis of Venous Thromboembolism after Total Hip or Knee Replacement Surgery. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012 Feb;12(1):57–72.
57. Beyer-Westendorf J, Forster K, Ebertz F, Gelbricht V, Schreier T, Gobelt M, et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients--results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace*. 2015 Apr 1;17(4):530–8.
58. Schulman S, Shortt B, Robinson M, Eikelboom JW. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost*. 2013 Jul;11(7):1295–9.
59. Al-Khalili F, Lindström C, Benson L. The safety and persistence of non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients treated in a well structured atrial fibrillation clinic. *Curr Med Res Opin*. 2016 Apr 2;32(4):779–85.
60. Hellfritsch M, Rasmussen L, Hallas J, Pottegård A. Using the Symmetry Analysis Design to Screen for Adverse Effects of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Drug Saf*. 2018 Mar 1.
61. Steffen M. Universalism, Responsiveness, Sustainability — Regulating the French Health Care System. *N Engl J Med*. 2016 Feb 4;374(5):401–5.
62. Giroud M, Hommel M, Benzenine E, Fauconnier J, Béjot Y, Quantin C, et al. Positive Predictive Value of French Hospitalization Discharge Codes for Stroke and Transient Ischemic Attack. *Eur Neurol*. 2015 Aug 22;74(1–2):92–9.
63. Sahli L, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Moulis G. Positive predictive values of selected hospital discharge diagnoses to identify infections responsible for hospitalization in the French national hospital database: PPV of Hospitalization for Infection Codes in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Jul;25(7):785–9.

64. Maura G, Pariente A, Alla F, Billionnet C. Adherence with direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation new users and associated factors: a French nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Nov;26(11):1367–77.

3.3. Discussion des principaux résultats

Le choix de l'analyse en symétrie de séquences

La SSA est une méthode de détection de signal développée en 1996 par le docteur Jesper Hallas [233]. Elle fait partie des méthodes utilisant le sujet comme son propre témoin et n'incluant que les cas, c'est à dire les patients ayant présenté l'évènement. Cette méthode est basée sur l'hypothèse qu'un médicament responsable d'un effet indésirable sera prescrit plus souvent avant qu'après la survenue de cet effet : l'asymétrie dans la distribution d'un évènement d'intérêt avant et après l'initiation du médicament suspecté est utilisée pour évaluer l'association entre cette exposition médicamenteuse et cet évènement d'intérêt. La validité et la spécificité de la SSA comme méthode complémentaire à la notification spontanée pour la détection d'effets indésirables, avec [231,234,235] ou sans hypothèse *a priori* (c'est-à-dire sans prédéfinition des évènements à étudier) [236], ont été démontrées à partir d'études menées sur bases de données de santé informatisées comme les bases de remboursements [237,238]. Avec l'utilisation croissante des grandes bases de données de santé, cette méthode connaît actuellement un nouvel intérêt dans le cadre de la surveillance des effets indésirables du médicament [232,239,240]. Il est attendu que son utilisation comme méthode de détection d'effets indésirables sans hypothèse *a priori* se développe encore et soit optimisée dans les années à venir [236].

Les raisons ayant justifié le choix de cette méthode pour nos travaux sont d'abord d'ordre pratique : cette méthode a permis l'évaluation simultanée de cinq signaux de sécurité correspondant à des entités cliniques bien distinctes et ce, avec des traitements statistiques relativement simples réalisés sur un grand nombre de patients. L'alternative aurait été l'utilisation d'autres schémas d'étude, notamment celui de l'étude de cohorte qui aurait mené à la réalisation de cinq études spécifiques avec des ajustements propres à chaque type d'évènement. Le gain de temps est un paramètre important qui justifie l'utilisation de cette méthode, en particulier lorsqu'il s'agit de répondre à une agence de santé pouvant attendre des résultats dans des délais courts. De plus, en tant que méthode complémentaire à la notification spontanée pour la détection d'effets indésirables, son utilisation apparaissait pertinente dans notre cas pour l'expertise de signaux justement issus de la pharmacovigilance. On peut enfin souligner les avantages propres à la méthode. En particulier, faisant partie des méthodes prenant le sujet comme son propre témoin, la SSA présente en effet l'avantage d'être par construction ajustée sur les caractéristiques des patients constantes au cours du temps, qu'elles soient disponibles ou non dans les bases.

Les limites de la méthode et son impact sur nos résultats

Cette étude ayant porté sur les données de trois ans de remboursements de près de 400 000 patients initiant un AOD a permis de retrouver des résultats attendus comme l'existence d'une association entre les traitements ACO et certains de leurs effets indésirables connus tels que la survenue d'hémorragie, mais également l'absence d'association entre ces médicaments et la survenue de glaucome. Cela suggère que la SSA est un outil utilisable sur les données médico-administratives françaises pour l'évaluation de signaux de sécurité des ACO.

Les analyses menées dans la cohorte des patients initiant un traitement AVK ont cependant souligné la nécessité de prendre en compte certaines limites de la méthode. Cela semble d'autant plus vrai ici que les AVK et les AOD sont deux alternatives thérapeutiques prescrites à des patients de pronostics différents. Les associations « protectrices » significatives retrouvées dans la cohorte AVK concernant

des évènements pour lesquels, au contraire, des associations significatives positives ont été observées chez les patients initiant un traitement AOD en sont l'illustration mais ont permis de guider l'interprétation de ces résultats. Le signal d'intensité plus faible observé pour la survenue d'hémorragies chez les nouveaux utilisateurs d'AVK *versus* AOD, contraire aux résultats des essais cliniques [52–54] et globalement à ceux des études observationnelles [27,75,152], peut aussi être interprété dans ce sens. Ces résultats s'expliquent par la violation de l'hypothèse d'indépendance entre évènement et exposition ultérieure comme expliqué dans l'article. Pour illustrer ce point important, nous reprendrons ici l'exemple des hémorragies. La comparaison des caractéristiques des patients initiant un AOD *versus* AVK montre que les prescripteurs ont tendance à proposer les AOD aux patients à moindre risque hémorragique. Cela a aussi été décrit dans la partie 2.3. Ainsi, la survenue d'hémorragie devient artificiellement plus probable après la mise sous AOD qu'avant (et inversement pour les AVK), ce qui expliquerait les associations inverses observées entre AOD et AVK et le moindre risque hémorragique retrouvé pour les AVK. Il s'agit du biais de causalité inversée lié au biais de prescription préférentielle du traitement AOD *versus* AVK en fonction du pronostic des patients décrit ci-dessus. On peut raisonnablement penser que seuls les évènements reliés aux raisons de cette prescription préférentielle sont impactés, à savoir ceux reliés au risque hémorragique comme les comorbidités rénales. Pour ces évènements, une probable surestimation de leur risque chez les patients débutant un AOD et une sous-estimation chez les patients débutant un AVK sont à craindre, d'où les conclusions prudentes sur les évènements rénaux, même si cette association est suggérée par une méta-analyse récente de données d'essais cliniques [241] et de cas d'atteintes rénales attribués aux AOD sont rapportés dans la littérature [242,243]. Pour ces mêmes raisons, le biais de causalité inverse ne devrait pas impacter les évènements cutanés, gastro-intestinaux ou hépatiques.

Parmi les évènements investigués pour l'ANSM, nous n'avons pas retenu pour publication l'évaluation des évènements hématologiques. Les résultats ont toutefois été inclus dans le rapport final pour la Cnam et l'ANSM (**Annexe 5**). Les évènements analysés étaient les anémies (hors anémies hémorragiques et tumorales), les anémies hémolytiques acquises, les thrombopénies et l'agranulocytose. Seul le risque d'anémies (hors anémies hémorragiques et tumorales) est apparu comme associé au traitement AOD selon nos critères. Les raisons pour avoir écarté ce type d'évènement sont multiples. Nous avons retrouvé des associations inverses protectrices avec les AVK pour la plupart des évènements hématologiques et en particulier les anémies hémolytiques acquises, ce qui rend difficile l'interprétation de l'association entre traitement AOD et risque d'anémies, pour les mêmes raisons que celles évoquées pour les évènements rénaux. A cela s'ajoute le continuum clinique existant entre anémie et saignements. On retrouve en effet ce signal d'anémie à la fois chez les patients débutant un AOD et chez ceux débutant un AVK pour les fenêtres de 6 et 12 mois. Malgré la précaution consistant à ne pas avoir considéré les codes d'anémies hémorragiques et tumorales pour définir cet évènement, il est possible que des cas d'anémies post-hémorragiques aient été pris en compte au titre d'atteintes hématologiques étudiées ici. Dans ce cas, le sur-risque d'anémie retrouvé reflèterait logiquement les conséquences des saignements, effet indésirable bien connu des AOD et AVK, ce qui expliquerait les observations faites à 6 et 12 mois. La tolérance de l'anémie ou la nécessité d'une certaine durée de saignements digestifs occultes pourraient d'ailleurs expliquer le caractère retardé du diagnostic et la temporalité de l'association retrouvée. Enfin s'ajoute à ces limites le caractère imparfait de l'utilisation des codes diagnostics d'hospitalisation pour l'identification exhaustive des troubles de la formule sanguine tels que les atteintes hématologiques.

Afin de minimiser les biais de confusion dépendants du temps et le biais de détection, une association significativement positive était considérée comme valide et retenue uniquement si elle était retrouvée de façon concordante dans les trois fenêtres de temps testées. Cette condition ajoutée à la significativité statistique, qui peut apparaître comme trop conservatrice, pourrait avoir mené à ignorer des effets indésirables ne survenant qu'au début ou à la fin de la période de suivi d'un an.

Valorisation

L'ensemble de ces résultats a fait l'objet d'un rapport en français envoyé à l'ANSM en avril 2018 (**Annexe 5**). A ce jour, nous n'avons pas été informés des suites données à ce rapport.

L'expertise des signaux d'atteintes hépatiques et de troubles fonctionnels gastro-intestinaux doit être poursuivie. Du fait de la nature des effets gastro-intestinaux décrits dans la littérature à type de dyspepsies et d'œsophagites [244–247], cette expertise devrait pour ces derniers reposer idéalement sur des données cliniques de terrain du fait de la difficulté à les identifier dans les bases de données de remboursements. Concernant le signal d'atteintes hépatiques, la Cnam a confié au DESP la conduite dès le second semestre 2018 d'une étude de cohorte *ad hoc* pour explorer ce risque d'hépatotoxicité avec comparaison des nouveaux utilisateurs d'AOD et d'AVK. Une nouvelle étude observationnelle sur les bases de données administratives du Québec publiée au mois de mars 2018 a confirmé un risque faible d'hépatite associé aux AOD et non supérieur à celui des AVK [248].

3.4. Conclusion

L'utilisation de la méthode d'analyse en symétrie de séquences sur les données médico-administratives françaises suggère que l'initiation des AOD est associée à une survenue rare d'hospitalisations pour atteintes toxiques aiguës du foie et des initiations, plus fréquentes, de traitements symptomatiques oraux contre les troubles fonctionnels gastro-intestinaux. Aussi, un risque d'atteinte rénale associé aux AOD ne peut être exclu. L'utilisation de la SSA à partir des BDMA françaises sur des populations non sélectionnées de nouveaux utilisateurs de médicaments apparaît prometteuse comme méthode de détection de signaux, en complément de la notification spontanée. Notre étude suggère, qu'en l'absence d'hypothèse *a priori*, cette méthode doit être utilisée avec prudence si l'exposition étudiée n'est pas indépendante de l'évènement d'intérêt, en particulier lorsque des alternatives thérapeutiques existent pour le médicament étudié.

4. CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

La FA, qui concerne plus de 2 % de la population française et dont la prévalence augmente, engage le pronostic vital des patients immédiatement ou par suite de ses complications TEA telles que l'AVC, qui peuvent être sévères et sources de handicap. La prévention des AVC chez les patients avec FA, en particulier par le traitement ACO, est donc un enjeu majeur. L'arsenal thérapeutique utilisable dans le cadre de cette prévention a connu une évolution importante fin 2012 en France avec la mise à disposition d'une alternative au traitement AVK, les AOD, destinés à simplifier les modalités de traitement pour les patients et à améliorer la sécurité d'emploi du traitement ACO.

A l'initiation de ce travail de thèse, à l'exception des études NACORA que nous avons réalisées en 2014 à partir des données des premiers patients traités au dernier semestre 2012, aucune donnée caractérisant la population réellement traitée par les AOD en France d'une part, et évaluant l'utilisation de ces médicaments en situation réelle de soins d'autre part n'avait été publiée. Il existait de ce fait peu de données concernant la population et l'utilisation jointes des AOD en France.

Dans l'objectif de renforcer la validité des études pharmaco-épidémiologiques évaluant les ACO dans les BDMA françaises, nous avons, dans la première partie de cette thèse, poursuivi les travaux concernant l'identification de la FA dans ces bases qui avaient été débutés dans le cadre des études NACORA. Un algorithme a ainsi été construit afin d'identifier l'indication relative à la FA chez de nouveaux utilisateurs d'ACO pour lesquels aucune indication n'avait été directement retrouvée à l'aide des données de diagnostic médical disponibles. En choisissant une spécificité de 95 %, l'algorithme élaboré permet d'attribuer l'indication FA à 40 % de ces patients.

Nous avons ensuite évalué l'adhésion primaire au traitement ACO [179], à partir d'indicateurs adaptés aux données de remboursement tels que la mesure de l'observance du traitement (évaluée via la proportion de jours couverts) et la persistance au traitement (évaluée via la mesure du taux d'arrêt chez les nouveaux utilisateurs d'ACO). Chez les patients avec FA débutant un traitement par dabigatran et rivaroxaban, ce travail n'a pas retrouvé d'amélioration de l'adhésion au traitement, adhésion par ailleurs insuffisante pour assurer la pleine efficacité de ces traitements. Une attention particulière a été portée au choix des méthodes retenues pour cette évaluation. Il s'agissait de prendre en compte le phénomène dynamique qu'est la prise d'un traitement oral en situation réelle de soins ainsi que les raisons (décès ou *switch* entre ACO) susceptibles de biaiser la mesure des arrêts de traitement à partir des données de remboursement [249,250].

La population rejointe a été également décrite en soulignant la différence des caractéristiques entre utilisateurs prévalents de traitements ACO, majoritairement sous AVK, et nouveaux utilisateurs pour lesquels le traitement AOD, dorénavant indiqué en première ligne, s'initie depuis peu chez les patients les plus âgés et les plus à risque d'AVC. Si l'adhésion au traitement ACO n'a pas montré d'amélioration claire avec l'arrivée des AOD sur le marché, la couverture par ACO des patients avec FA a néanmoins progressé en France mais reste encore insuffisante (de l'ordre de 66 % en 2016).

Enfin, dans la dernière partie de cette thèse, nous avons étudié simultanément différents signaux de sécurité associés à l'utilisation des AOD, signaux issus de la notification spontanée et communiqués par l'ANSM en réponse à notre demande. Dans le cadre de l'étude à mener, les contraintes étaient doubles, associant évaluation simultanée d'événements différents d'un point de vue médical et temps contraint. De ce fait, nous avons choisi d'investiguer ces signaux de sécurité par une analyse en symétrie de séquences limitant les biais de confusion possibles par un mécanisme d'auto-ajustement, quel que soit l'événement étudié. Parmi les six groupes d'événements étudiés,

l'analyse en symétrie de séquences n'en confirmait que deux. Les résultats suggéraient en effet que l'utilisation du traitement AOD était associée à la survenue rare d'atteintes hépatiques d'une part, et à la survenue plus fréquente d'effets indésirables gastro-intestinaux fonctionnels d'autre part.

L'ensemble de ces travaux souligne une nouvelle fois l'intérêt de l'utilisation des BDMA françaises pour la surveillance de l'utilisation, de l'efficacité, de la sécurité et de l'efficience des produits de santé. En particulier, les résultats sur l'adhésion ne retrouvent pas l'amélioration attendue de l'utilisation des ACO qui était une des attentes accompagnant la commercialisation des AOD. Ils confirment, sans que cela ne soit spécifique au traitement ACO, l'importance de l'évaluation post-AMM de l'utilisation en population générale des médicaments, tant les hypothèses formulées lors des essais cliniques ou au moment de la mise sur le marché peuvent être contredites par les pratiques réelles de soins. Outre la richesse des données, ces travaux donnent une idée du gain que leur utilisation fournit en termes d'information en temps quasi-réel et d'aide à la décision publique. Ils permettent en outre d'illustrer que, même en l'absence de données clinico-biologiques détaillées, il est possible de donner à des questions de pratique clinique des éléments de réponse dont l'obtention, à partir de données de remboursement, ne semblait pas évidente de prime abord. En témoignent par exemple la réalisation de l'algorithme d'identification de la FA prise en charge en ambulatoire, la mesure de l'exposition aux AVK, ou l'estimation de l'adhésion au traitement ACO et du sous-dosage intentionnel du traitement AOD. L'utilisation des BDMA françaises offre en outre une vision globale de l'utilisation du médicament, dans le sens d'une photographie nationale affranchie d'une vision mono-centrique ou locorégionale qui pourrait sous-estimer, ou surestimer, l'importance de certains mésusages.

Les études observationnelles à partir des BDMA françaises sont devenues au cours de ces dix dernières années un levier important de la décision et de la régulation en santé publique en France. Cela est particulièrement illustré par le retrait du marché des spécialités à base de benfluorex [133,251] ou de la pioglitazone [252,253], le déremboursement des spécialités à base d'olmésartan [254,255], les profonds changements survenus dans l'utilisation des contraceptifs oraux [256,257] ou, dans une bien moindre mesure, des benzodiazépines [258,259] et des antiémétiques [260,261]. Dans toutes ces situations, les évaluations réalisées sur BDMA ont joué un rôle clé par la publication de leurs résultats, des décisions et des communiqués auxquelles elles ont pu contribuer, et également, il ne faut pas l'ignorer, par l'écho médiatique que ces problématiques ont pu trouver [257,260,262,263]. A l'inverse, il convient de souligner les conséquences beaucoup plus modestes de la publication de résultats pourtant importants sur l'efficacité et la sécurité du médicament, dont la communication des résultats n'a pas rencontré un tel écho [264–267].

Au-delà de la valorisation scientifique ou universitaire des travaux issus de cette thèse, l'ensemble des résultats produits a été partagé, en interne au sein de la Cnam, et en externe avec les autres agences de santé publique, à savoir la HAS et l'ANSM. En effet, ce travail s'inscrivait nécessairement, de par son cadre de réalisation et de par son sujet, dans un contexte de collaboration et de partage de résultats devant contribuer à la prise de décision.

Les résultats partagés avec la HAS ont été ajoutés au « Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux » de la CT. Malgré les justifications méthodologiques apportées, les analyses de sensibilité menées, et les discussions avec l'équipe de la HAS, nos travaux sur l'observance sont qualifiés dans ce rapport de « *difficiles à interpréter* » en raison d'une « *mesure indirecte de l'observance, basée sur le nombre de comprimés délivrés et non sur le nombre de comprimés* »

réellement pris ». Pour les résultats de l'étude de persistance comparative menée en collaboration avec le Pr J.J Gagne de la *Harvard Medical School*, le rapport de la CT conclut qu'il « *semble difficile de tirer des conclusions solides de ces études* ». La confiance dans les données observationnelles pour la réévaluation du bénéfice risque d'un médicament reste donc à améliorer, en particulier s'agissant d'études sur l'adhésion. Les résultats issus de l'évaluation pharmaco-épidémiologique montrent cependant souvent une cohérence importante qui devrait, entre autres arguments, conduire à reconsidérer l'apport de ces données pour cette réévaluation, y compris concernant les travaux sur l'adhésion à partir des bases de données de santé en vie réelle [268]. En l'occurrence, une nouvelle étude d'*OXON Epidemiology* et *Bristol-Myers Squibb* ayant mesuré et comparé la persistance aux traitements AOD *versus* AVK en France, en incluant les données de nouveaux utilisateurs entre 2014 et 2016 dont l'apixaban, retrouve les mêmes résultats que nous pour le dabigatran et le rivaroxaban et des taux d'arrêts équivalents entre apixaban et AVK [269].

Si les rapports partagés avec la HAS ont été pris en compte dans les avis et les évaluations rendus par cette dernière, dans une mesure proportionnelle à la confiance accordée à l'information, les rapports remis à l'ANSM sur l'adhésion au traitement ACO et sur les résultats de l'étude de sécurité SSA n'ont pas, à notre connaissance, été suivis d'actions à ce jour. Il est possible que ces éléments aient pu minimiser l'impact possible de nos résultats en termes d'amélioration des pratiques, sachant qu'à l'issue de la réévaluation des traitements ACO, la Commission de la transparence de la HAS a placé les AOD en première intention avec les AVK.

L'impact de nos résultats en termes de régulation, malgré leurs éclairages sur l'utilisation rejointe des ACO, reste donc modeste. A ce jour et dans l'attente de la valorisation des travaux sur les mésusages potentiels associés aux AOD, seuls les résultats portant sur l'adhésion au traitement ACO ont fait l'objet de communications auprès des professionnels de santé via les messages portés dans les visites médicales de l'Assurance maladie et à travers la communication conjointe de la Cnam avec la Société française de cardiologie.

Les AOD offrent un nouvel exemple des modalités de diffusion des nouveaux médicaments en France. Comme l'ont montré Huiart *et al* dans leur étude [77] financée par l'ANSM, ils ont été rapidement et massivement prescrits en première intention des instaurations de traitement ACO, en dépit des recommandations de la HAS qui, en 2013 comme en 2015, les plaçaient en 2^e intention après les traitements AVK. Nous avons montré que les AOD ont été prescrits d'abord aux nouveaux utilisateurs les plus jeunes et les moins à risque d'AVC, et qu'il a fallu attendre quatre années pour voir cette prescription s'inverser, offrant enfin aux patients les plus à même de profiter des avantages des AOD la possibilité de les recevoir. Cette adoption rapide et massive d'un nouveau médicament a déjà été observée en France [270–273], ce qui suggère que cette montée en charge des AOD ne s'explique pas uniquement par un besoin de santé publique resté non couvert avec les AVK mais aussi par une certaine appétence française pour la nouveauté en ce qui concerne le médicament. La prescription préférentielle de nouveaux médicaments à une population plus jeune et avec un état de santé moins sévère a également déjà été observée en France [274,275]. Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour expliquer cette dernière observation comme le fait que les prescripteurs préfèrent proposer les médicaments perçus comme les plus efficaces aux populations les plus susceptibles de bénéficier de leur effet sur le long terme, à savoir les patients les plus jeunes, comme observé avec le traitement par statines [275]. Dans tous les cas, l'adoption massive des AOD, en particulier en remplacement du traitement AVK, associée paradoxalement à une prescription préférentielle aux patients les plus jeunes et les moins à risque d'AVC, ne plaide pas en faveur d'une

prescription des AOD aussi raisonnée qu'elle aurait dû l'être [77]. Le non-suivi des recommandations de bon usage et de hiérarchie des traitements n'est pas non plus une nouveauté en France [276–278]. Ce constat devrait conduire à engager une réflexion globale sur la diffusion des nouveaux médicaments, depuis l'octroi de leur ASMR jusqu'à une explication plus transparente concernant le calcul de leur prix, et à un dialogue avec les prescripteurs susceptible de constituer un contrepoids objectif et clair aux arguments de la promotion commerciale pour une prescription plus raisonnée.

Nos études sur l'adhésion au traitement ACO retrouvent des taux d'arrêt de traitement proches de ceux des autres traitements chroniques. Cela souligne l'importance de développer la recherche sur les déterminants sociologiques et psychologiques influençant la perception de la balance bénéfico-risque par le patient, sur l'impact de la gestion de la vie quotidienne sur l'adhésion au traitement et sur les différences de perception du risque iatrogène entre médecin et patients [279,280].

Les données des registres ORBIT-AF ou GARFIELD ont montré que l'absence de prescription du traitement ACO [281] et son arrêt [282], étaient dans près de 50 % des cas liés au choix du prescripteur [283]. Outre la présence de certaines comorbidités du patient comme des antécédents de chutes, la présence d'une déficience cognitive, l'âge avancé ou encore un risque élevé de saignement [67,68], le biais d'omission pourrait ainsi expliquer pour une part la situation observée avec les AOD et plus généralement avec le traitement ACO. Il est la traduction d'un comportement amenant à ne prendre aucune mesure en raison d'une peur de causer des effets indésirables ou d'une perception d'informations incomplètes [283], résultant dans le cas du traitement ACO à la décision médicale de ne pas prescrire ou d'arrêter l'anticoagulation.

Nos résultats sur les facteurs de risque de la non-observance du traitement AOD ont montré que, parmi les facteurs étudiés à l'instauration du traitement, l'existence d'une cardiopathie ischémique associée à la FA était la seule comorbidité associée, de façon péjorative, à la non-observance du dabigatran ou du rivaroxaban. Ce résultat complète l'observation de fréquences élevées de prescription d'antiagrégant chez les patients avec FA, notamment en cas de cardiopathie ischémique associée. La prise en compte de ces deux résultats devrait conduire à formuler des recommandations claires ou rappeler les recommandations existantes concernant l'utilisation des antiagrégants chez les patients avec une maladie coronaire stable concomitante à la FA. La Société européenne de cardiologie recommande chez ces patients uniquement une monothérapie par ACO et a, par ailleurs, exclu le traitement antiagrégant de la prise en charge des patients avec FA [2]. De même, la couverture ACO insuffisante observée en France en 2016 doit amener à la mise en place de nouveaux moyens de sensibilisation des prescripteurs et des patients, d'une part à la gravité de la FA et à celle de l'insuffisance cardiaque souvent associée, d'autre part à l'importance d'une prescription optimale du traitement ACO. Hors de France, les cliniques d'anticoagulants [284] et les interventions des pharmaciens promouvant l'éducation thérapeutique auprès des patients [68] ont permis d'améliorer le suivi du traitement ACO et la qualité de vie des patients traités par AVK [285–287] et par AOD [288]. Ces cliniques d'anticoagulants ont d'ailleurs été testées avec succès en France [289], sans pour autant avoir été ensuite généralisées sur tout le territoire. Le développement de la télémédecine ou des outils de santé numériques pourrait amener à reconsidérer les dispositifs de ce type via un média permettant un déploiement potentiellement plus large et plus rapide. A l'heure où pertinence des soins et prévention ont été mises particulièrement en avant dans les objectifs de la nouvelle Stratégie nationale de santé [290], le recours aux réseaux sociaux ou aux technologies connectées ne doivent en effet pas être négligés, dans un contexte où les ressources médicales et pharmaceutiques

sont parfois limitées et sachant que l'âge moyen avancé des patients avec FA ne constitue pas en soi un obstacle absolu [291].

Plusieurs perspectives se dégagent de ce travail de thèse. Il faut tout d'abord poursuivre le travail de description et de surveillance de l'utilisation des AOD. Le nombre d'AOD va augmenter avec l'arrivée prévue sur le marché de l'edoxaban et du bétrixaban, pas encore commercialisés en France, ce dernier ayant par ailleurs un profil pharmacocinétique très différent des autres [30]. Cela implique aussi de poursuivre l'exploration du profil de sécurité non-hémorragique des AOD. La quantification précise du sous-dosage intentionnel des AOD, et surtout l'évaluation de ses conséquences en termes de maintien de l'efficacité de ces traitements, restent peu étudiées à l'échelle internationale. Il semble primordial, compte tenu des conséquences possibles en termes d'effets indésirables [220], qu'elles fassent l'objet d'études *ad hoc*, bien que cette évaluation pose de vrais défis méthodologiques. Enfin, il faut certainement anticiper les extensions vraisemblables des indications et donc de l'utilisation des AOD, notamment pour d'autres maladies cardiovasculaires. Ceci concerne en particulier leur utilisation dans le traitement des patients après un syndrome coronaire aigu [292]. L'ajout d'un traitement AOD à très faible dose à un antiagrégant en post-infarctus ou dans la prise en charge précoce d'un syndrome coronaire aigu n'a montré, au mieux, qu'une amélioration modeste [293], et parfois une absence d'amélioration [294], en termes d'efficacité sur la morbi-mortalité des patients et ce, au prix d'une augmentation du risque hémorragique [293–295]. L'agence européenne du médicament a pourtant octroyé une AMM au rivaroxaban 2,5 mg en association à un antiagrégant dans la prévention secondaire cardiovasculaire des patients adultes avec biomarqueurs cardiaques élevés après un syndrome coronaire aigu. Au vu des éléments d'évaluation disponibles au moment de l'AMM, obtenus dans les meilleures conditions théoriques d'utilisation de ce médicament, cela ne fait que renforcer l'importance et la nécessité de l'évaluation à venir des AOD en situation réelle de soins dans cette indication.

REFERENCES

- 1 Lip GY, Tse HF, Lane DA. Atrial fibrillation. *The Lancet* 2012;**379**:648–61. doi:10.1016/S0140-6736(11)61514-6
- 2 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;**37**:2893–962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
- 3 Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, *et al.* Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;**129**:837–47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
- 4 Schnabel RB, Yin X, Gona P, *et al.* 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet* 2015;**386**:154–62. doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8
- 5 Davis RC, Hobbs FDR, Kenkre JE, *et al.* Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study. *Europace* 2012;**14**:1553–9. doi:10.1093/europace/eus087
- 6 Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;**22**:983–8.
- 7 Benjamin EJ, Wolf PA, D’Agostino RB, *et al.* Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;**98**:946–52.
- 8 Haute autorité de santé. Guide parcours de soins Fibrillation atriale. 2014. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741768/fr/guide-parcours-de-soins-fibrillation-atriale (accessed 18 Jul 2018).
- 9 Charlemagne A, Blacher J, Cohen A, *et al.* Epidemiology of atrial fibrillation in France: Extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;**104**:115–24. doi:10.1016/j.acvd.2010.11.012
- 10 Lecoffre, Camille, de Peretti, Christine, Gabet, Amélie, *et al.* Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Mortalité par accident vasculaire cérébral en France en 2013 et évolutions 2008-2013. 2017. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/5/2017_5_2.html (accessed 2 Aug 2018).
- 11 Lecoffre, Camille, de Peretti, Christine, Gabet, Amélie, *et al.* Bulletin épidémiologique hebdomadaire. L’accident vasculaire cérébral en France : patients hospitalisés pour AVC en 2014 et évolutions 2008-2014. 2017. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/5/2017_5_1.html (accessed 2 Aug 2018).
- 12 Thrall G, Lane D, Carroll D, *et al.* Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med* 2006;**119**:448.e1-448.e19. doi:10.1016/j.amjmed.2005.10.057
- 13 Barker-Collo S, Bennett DA, Krishnamurthi RV, *et al.* Sex Differences in Stroke Incidence, Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years: Results from the Global Burden of Disease Study 2013. *Neuroepidemiology* 2015;**45**:203–14. doi:10.1159/000441103

- 14 Centers for disease control and prevention. Stroke Facts. Facts and statistics about stroke in the United States. <https://www.cdc.gov/stroke/facts.htm> (accessed 2 Aug 2018).
- 15 Cotté F-E, Chaize G, Kachaner I, *et al.* Incidence and Cost of Stroke and Hemorrhage in Patients Diagnosed with Atrial Fibrillation in France. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;**23**:e73–83. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.022
- 16 Schnitzler, Alexis, Erbault, Marie, Solomiac, Agnès, *et al.* Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Impact du plan AVC sur la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux ischémiques constitués : évolution 2011-2016 des indicateurs d'évaluation de la Haute Autorité de santé. 2018.http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/5/2018_5_2.html (accessed 2 Aug 2018).
- 17 Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation* 1959;**19**:97–107.
- 18 Steinberg BA, Piccini JP. Anticoagulation in atrial fibrillation. *BMJ* 2014;**348**:g2116–g2116. doi:10.1136/bmj.g2116
- 19 Verheugt FWA, Granger CB. Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs. *The Lancet* 2015;**386**:303–10. doi:10.1016/S0140-6736(15)60245-8
- 20 Holford NHG. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin: Understanding the Dose-Effect Relationship. *Clin Pharmacokinet* 1986;**11**:483–504. doi:10.2165/00003088-198611060-00005
- 21 Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - COUMADINE 2 mg, comprimé sécable -. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64631925&typedoc=R> (accessed 25 Jul 2018).
- 22 Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, *et al.* Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;**165**:1095–106. doi:10.1001/archinte.165.10.1095
- 23 Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, *et al.* Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med* 2004;**116**:651–6. doi:10.1016/j.amjmed.2003.12.036
- 24 Violi F, Lip GY, Pignatelli P, *et al.* Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True?: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)* 2016;**95**:e2895. doi:10.1097/MD.0000000000002895
- 25 Vranckx P, Hartcentrum Hasselt, Faculty of Medicine and Life Sciences Hasselt University, Hasselt, Belgium, Valgimigli M, *et al.* The Significance of Drug–Drug and Drug–Food Interactions of Oral Anticoagulation. *Arrhythmia Electrophysiol Rev* 2018;**7**:55. doi:10.15420/aer.2017.50.1
- 26 Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993;**95**:315–28.
- 27 Maura G, Blotière P-O, Bouillon K, *et al.* Comparison of the Short-Term Risk of Bleeding and Arterial Thromboembolic Events in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Newly Treated With Dabigatran or Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonists CLINICAL PERSPECTIVES: A French

- Nationwide Propensity-Matched Cohort Study. *Circulation* 2015;**132**:1252–60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015710
- 28 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Préviscan (fluindione) et risque immuno-allergique - Point d'Information. 2017.<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Previscan-fluindione-et-risque-immuno-allergique-Point-d-Information> (accessed 25 Jul 2018).
 - 29 Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, *et al.* Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013;**369**:2093–104. doi:10.1056/NEJMoa1310907
 - 30 Connolly SJ, Eikelboom J, Dorian P, *et al.* Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa). *Eur Heart J* 2013;**34**:1498–505. doi:10.1093/eurheartj/eh039
 - 31 Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - PRADAXA, dabigatran. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180607141106/anx_141106_fr.pdf (accessed 25 Jul 2018).
 - 32 Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - XARELTO, rivaroxaban. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180522140842/anx_140842_fr.pdf (accessed 25 Jul 2018).
 - 33 Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - ELIQUIS, apixaban. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180531141190/anx_141190_fr.pdf (accessed 25 Jul 2018).
 - 34 Mani H. Interpretation of coagulation test results under direct oral anticoagulants. *Int J Lab Hematol* 2014;**36**:261–8. doi:10.1111/ijlh.12235
 - 35 Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, *et al.* Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014;**64**:1128–39. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.065
 - 36 Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, *et al.* Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017;**377**:431–41. doi:10.1056/NEJMoa1707278
 - 37 Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, *et al.* Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2016;**375**:1131–41. doi:10.1056/NEJMoa1607887
 - 38 Aronis KN, Hylek EM. Evidence Gaps in the Era of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. *J Am Heart Assoc* 2018;**7**:e007338. doi:10.1161/JAHA.117.007338
 - 39 Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis* 2011;**31**:326–43. doi:10.1007/s11239-011-0561-1
 - 40 López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, *et al.* Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ* 2017;;j5058. doi:10.1136/bmj.j5058

- 41 Reilly PA, Lehr T, Haertter S, *et al.* The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:321–8. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.104
- 42 Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, *et al.* Warfarin in the Prevention of Stroke Associated with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 1992;**327**:1406–12. doi:10.1056/NEJM199211123272002
- 43 Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, *et al.* Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet Lond Engl* 1989;**1**:175–9.
- 44 Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet Lond Engl* 1994;**343**:687–91.
- 45 Singer DE, Hughes RA, Gress DR, *et al.* The effect of aspirin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: The BAATAF Study. *Am Heart J* 1992;**124**:1567–73.
- 46 Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, *et al.* Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;**18**:349–55.
- 47 Ezekowitz MD, Levine JA. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 1999;**281**:1830–5.
- 48 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;**146**:857–67.
- 49 Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2006;**367**:1903–12. doi:10.1016/S0140-6736(06)68845-4
- 50 Authors/Task Force Members, Camm AJ, Lip GYH, *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;**33**:2719–47. doi:10.1093/eurheartj/ehs253
- 51 Haute autorité de santé - Commission de transparence. Rapport d'évaluation des médicaments anticoagulants oraux. 2018.https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-02/rapport_reev_aco_cteval234_2018-02-09_15-38-37_999.pdf (accessed 24 Jul 2018).
- 52 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**361**:1139–51. doi:10.1056/NEJMoa0905561
- 53 Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:883–91. doi:10.1056/NEJMoa1009638
- 54 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, *et al.* Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;**365**:981–92. doi:10.1056/NEJMoa1107039

- 55 Uchino K. Dabigatran Association With Higher Risk of Acute Coronary Events: Meta-analysis of Noninferiority Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2012;**172**:397. doi:10.1001/archinternmed.2011.1666
- 56 Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, *et al.* Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med* 2013;**369**:1206–14. doi:10.1056/NEJMoa1300615
- 57 Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, *et al.* Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation Clinical Perspective: An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2011;**123**:2363–72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747
- 58 Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, *et al.* Efficacy and Safety of Rivaroxaban Compared With Warfarin Among Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;**130**:138–46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008
- 59 Halvorsen S, Atar D, Yang H, *et al.* Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;**35**:1864–72. doi:10.1093/eurheartj/ehu046
- 60 Vinereanu D, Stevens SR, Alexander JH, *et al.* Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation according to sex during anticoagulation with apixaban or warfarin: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;:ehv447. doi:10.1093/eurheartj/ehv447
- 61 Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, *et al.* Efficacy and Safety of Dabigatran Compared With Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: A RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) Trial Analysis. *Circulation* 2014;**129**:961–70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628
- 62 Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, *et al.* Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;**32**:2387–94. doi:10.1093/eurheartj/ehr342
- 63 Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, *et al.* Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;**33**:2821–30. doi:10.1093/eurheartj/ehs274
- 64 Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, *et al.* Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *The Lancet* 2010;**376**:975–83. doi:10.1016/S0140-6736(10)61194-4
- 65 Piccini JP, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, *et al.* Relationship Between Time in Therapeutic Range and Comparative Treatment Effect of Rivaroxaban and Warfarin: Results From the ROCKET AF Trial. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e000521–e000521. doi:10.1161/JAHA.113.000521
- 66 Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, *et al.* Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin at Different Levels of Predicted International Normalized Ratio Control for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Circulation* 2013;**127**:2166–76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.142158

- 67 Hess PL, Mirro MJ, Diener H-C, *et al.* Addressing barriers to optimal oral anticoagulation use and persistence among patients with atrial fibrillation: Proceedings, Washington, DC, December 3-4, 2012. *Am Heart J* 2014;**168**:239-247.e1. doi:10.1016/j.ahj.2014.04.007
- 68 Hsu JC, Freeman JV. Underuse of Vitamin K Antagonist and Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation: A Contemporary Review. *Clin Pharmacol Ther* 2018;**104**:301–10. doi:10.1002/cpt.1024
- 69 Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, *et al.* Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. *BMJ* 2000;**320**:1036.
- 70 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. 2014. [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0) (accessed 24 Sep 2018).
- 71 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les anticoagulants en France : Etudes et surveillance. 2014. [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etudes-et-surveillance/(offset)/0) (accessed 25 Jul 2018).
- 72 Fang MC, Go AS, Chang Y, *et al.* Warfarin Discontinuation After Starting Warfarin for Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;**3**:624–31. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.937680
- 73 Vrijens B, Heidebuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace* 2015;**17**:514–23. doi:10.1093/europace/euu311
- 74 Dunbar-Jacob J, Erlen JA, Schlenk EA, *et al.* Adherence in chronic disease. *Annu Rev Nurs Res* 2000;**18**:48–90.
- 75 Potpara TS, Lip GYH. Postapproval Observational Studies of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *JAMA* 2017;**317**:1115. doi:10.1001/jama.2017.1152
- 76 Camm AJ, Fox KAA. Strengths and weaknesses of “real-world” studies involving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Open Heart* 2018;**5**:e000788. doi:10.1136/openhrt-2018-000788
- 77 Huiart L, Ferdynus C, Renoux C, *et al.* Trends in initiation of direct oral anticoagulant therapies for atrial fibrillation in a national population-based cross-sectional study in the French health insurance databases. *BMJ Open* 2018;**8**:e018180. doi:10.1136/bmjopen-2017-018180
- 78 Steffen M. Universalism, Responsiveness, Sustainability — Regulating the French Health Care System. *N Engl J Med* 2016;**374**:401–5. doi:10.1056/NEJMp1504547
- 79 Chevalier J, Delaitre O, Hammès F, *et al.* Cost-effectiveness of dabigatran versus vitamin K antagonists for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: A French payer perspective. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;**107**:381–90. doi:10.1016/j.acvd.2014.04.009
- 80 Lanitis T, Cotté FE, Gaudin AF, *et al.* Stroke prevention in patients with atrial fibrillation in France: comparative cost-effectiveness of new oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, and

- rivaroxaban), warfarin, and aspirin. *J Med Econ* 2014;**17**:587–98. doi:10.3111/13696998.2014.923891
- 81 Hasan SS, Kow CS, Curley LE, *et al.* Economic evaluation of prescribing conventional and newer oral anticoagulants in older adults. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2018;**18**:371–7. doi:10.1080/14737167.2018.1474101
 - 82 Reddy VY, Akehurst RL, Armstrong SO, *et al.* Time to Cost-Effectiveness Following Stroke Reduction Strategies in AF. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:2728–39. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.084
 - 83 Zhao YJ, Lin L, Zhou HJ, *et al.* Cost-effectiveness modelling of novel oral anticoagulants incorporating real-world elderly patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2016;**220**:794–801. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.087
 - 84 Miquel Porta. *A Dictionnary of Epidemiology - Sixth edition.* Oxford University Press. 2014.
 - 85 Makady A, de Boer A, Hillege H, *et al.* What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value Health* 2017;**20**:858–65. doi:10.1016/j.jval.2017.03.008
 - 86 Bernard Bégaud, Dominique Polton, Franck von Lennep. Rapport “Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé. L’exemple du médicaments.” 2017.http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_donnees_de_vie_reelle_medicaments_mai_2017vf.pdf (accessed 20 Jul 2018).
 - 87 Ehrenstein V, Nielsen H, Pedersen AB, *et al.* Clinical epidemiology in the era of big data: new opportunities, familiar challenges. *Clin Epidemiol* 2017;**Volume 9**:245–50. doi:10.2147/CLEP.S129779
 - 88 Trifirò G, Sultana J, Bate A. From Big Data to Smart Data for Pharmacovigilance: The Role of Healthcare Databases and Other Emerging Sources. *Drug Saf* 2018;**41**:143–9. doi:10.1007/s40264-017-0592-4
 - 89 Rowan CG, Flory J, Gerhard T, *et al.* Agreement and validity of electronic health record prescribing data relative to pharmacy claims data: A validation study from a US electronic health record database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;**26**:963–72. doi:10.1002/pds.4234
 - 90 Lau EC, Mowat FS, Kelsh MA, *et al.* Use of electronic medical records (EMR) for oncology outcomes research: assessing the comparability of EMR information to patient registry and health claims data. *Clin Epidemiol* 2011;**3**:259–72. doi:10.2147/CLEP.S23690
 - 91 Fife CE, Walker D, Thomson B. Electronic Health Records, Registries, and Quality Measures: What? Why? How? *Adv Wound Care* 2013;**2**:598–604. doi:10.1089/wound.2013.0476
 - 92 Pottegård A, Schmidt SAJ, Wallach-Kildemoes H, *et al.* Data Resource Profile: The Danish National Prescription Registry. *Int J Epidemiol* 2016;:dyw213. doi:10.1093/ije/dyw213
 - 93 Mitchell JB, Bubolz T, Paul JE, *et al.* Using Medicare claims for outcomes research. *Med Care* 1994;**32**:JS38-51.
 - 94 Riley GF. Administrative and Claims Records as Sources of Health Care Cost Data. *Med Care* 2009;**47**:S51–5. doi:10.1097/MLR.0b013e31819c95aa

- 95 Wettermark B, Zoëga H, Furu K, *et al.* The Nordic prescription databases as a resource for pharmacoepidemiological research—a literature review: NORDIC PRESCRIPTION DATABASES AS A RESOURCE. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;**22**:691–9. doi:10.1002/pds.3457
- 96 Herrett E, Gallagher AM, Bhaskaran K, *et al.* Data Resource Profile: Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Int J Epidemiol* 2015;**44**:827–36. doi:10.1093/ije/dyv098
- 97 Katz MH. Multiple Data Sources, the Best Way to Gather Safety Information About Medications. *JAMA Intern Med* 2014;**174**:151. doi:10.1001/jamainternmed.2013.11488
- 98 Behrman RE, Benner JS, Brown JS, *et al.* Developing the Sentinel System — A National Resource for Evidence Development. *N Engl J Med* 2011;**364**:498–9. doi:10.1056/NEJMp1014427
- 99 Forrow S, Champion DM, Herrinton LJ, *et al.* The organizational structure and governing principles of the Food and Drug Administration’s Mini-Sentinel pilot program: MINI-SENTINEL STRUCTURE AND GOVERNANCE. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;**21**:12–7. doi:10.1002/pds.2242
- 100 Coloma PM, Schuemie MJ, Trifirò G, *et al.* Combining electronic healthcare databases in Europe to allow for large-scale drug safety monitoring: the EU-ADR Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;**20**:1–11. doi:10.1002/pds.2053
- 101 ASPEN collaborators, Andersen M, Bergman U, *et al.* The Asian Pharmacoepidemiology Network (AsPEN): promoting multi-national collaboration for pharmacoepidemiologic research in Asia: THE ASIAN PHARMACOEPIDEMOLOGY NETWORK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;**22**:700–4. doi:10.1002/pds.3439
- 102 Suissa S, Henry D, Caetano P, *et al.* CNODES: the Canadian Network for Observational Drug Effect Studies. *Open Med Peer-Rev Indep Open-Access J* 2012;**6**:e134-140.
- 103 Lewis NJ, Patwell JT, Briesacher BA. The role of insurance claims databases in drug therapy outcomes research. *PharmacoEconomics* 1993;**4**:323–30.
- 104 Tamariz L, Harkins T, Nair V. A systematic review of validated methods for identifying ventricular arrhythmias using administrative and claims data: DETECTION OF VENTRICULAR ARRHYTHMIA IN CLAIMS. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;**21**:148–53. doi:10.1002/pds.2340
- 105 Saczynski JS, Andrade SE, Harrold LR, *et al.* A systematic review of validated methods for identifying heart failure using administrative data: DETECTION OF CONGESTIVE HEART FAILURE IN CLAIMS. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;**21**:129–40. doi:10.1002/pds.2313
- 106 Tamariz L, Harkins T, Nair V. A systematic review of validated methods for identifying venous thromboembolism using administrative and claims data: DETECTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN CLAIMS. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;**21**:154–62. doi:10.1002/pds.2341
- 107 Jones N, Schneider G, Kachroo S, *et al.* A systematic review of validated methods for identifying acute respiratory failure using administrative and claims data: DETECTION OF ACUTE RESPIRATORY FAILURE IN CLAIMS. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;**21**:261–4. doi:10.1002/pds.2326

- 108 Pace R, Peters T, Rahme E, *et al.* Validity of Health Administrative Database Definitions for Hypertension: A Systematic Review. *Can J Cardiol* 2017;**33**:1052–9. doi:10.1016/j.cjca.2017.05.025
- 109 van Walraven C, Austin P. Administrative database research has unique characteristics that can risk biased results. *J Clin Epidemiol* 2012;**65**:126–31. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.08.002
- 110 Lin K, Schneeweiss S. Considerations for the analysis of longitudinal electronic health records linked to claims data to study the effectiveness and safety of drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2016;**100**:147–59. doi:10.1002/cpt.359
- 111 Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. *Ann Intern Med* 2000;**133**:455–63.
- 112 Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, *et al.* Clinical Trial Evidence Supporting FDA Approval of Novel Therapeutic Agents, 2005-2012. *JAMA* 2014;**311**:368. doi:10.1001/jama.2013.282034
- 113 Elm E von, Altman DG, Egger M, *et al.* Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007;**335**:806–8. doi:10.1136/bmj.39335.541782.AD
- 114 Berger ML, Sox H, Willke RJ, *et al.* Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;**26**:1033–9. doi:10.1002/pds.4297
- 115 Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, *et al.* The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *PLOS Med* 2015;**12**:e1001885. doi:10.1371/journal.pmed.1001885
- 116 Benson K, Hartz AJ. A Comparison of Observational Studies and Randomized, Controlled Trials. *N Engl J Med* 2000;**342**:1878–86. doi:10.1056/NEJM200006223422506
- 117 Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev* Published Online First: 29 April 2014. doi:10.1002/14651858.MR000034.pub2
- 118 Barrett-Connor E, Grady D. HORMONE REPLACEMENT THERAPY, HEART DISEASE, AND OTHER CONSIDERATIONS. *Annu Rev Public Health* 1998;**19**:55–72. doi:10.1146/annurev.publhealth.19.1.55
- 119 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**288**:321–33.
- 120 Renoux C, Dell’Aniello S, Brenner B, *et al.* Bias from depletion of susceptibles: the example of hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: Depletion of Susceptible Bias: HRT and VTE. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;**26**:554–60. doi:10.1002/pds.4197
- 121 Suissa S. Randomized Trials Built on Sand: Examples from COPD, Hormone Therapy, and Cancer. *Rambam Maimonides Med J* 2012;**3**:e0014. doi:10.5041/RMMJ.10082

- 122 Suissa S. Immortal Time Bias in Pharmacoepidemiology. *Am J Epidemiol* 2008;**167**:492–9. doi:10.1093/aje/kwm324
- 123 Williamson E, Morley R, Lucas A, *et al.* Propensity scores: From naive enthusiasm to intuitive understanding. *Stat Methods Med Res* 2012;**21**:273–93. doi:10.1177/0962280210394483
- 124 Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med* 2015;**34**:3661–79. doi:10.1002/sim.6607
- 125 D’Agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998;**17**:2265–81.
- 126 Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, *et al.* High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiol Camb Mass* 2009;**20**:512–22. doi:10.1097/EDE.0b013e3181a663cc
- 127 Guertin JR, Rahme E, LeLorier J. Performance of the high-dimensional propensity score in adjusting for unmeasured confounders. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;**72**:1497–505. doi:10.1007/s00228-016-2118-x
- 128 Lund JL, Richardson DB, Stürmer T. The Active Comparator, New User Study Design in Pharmacoepidemiology: Historical Foundations and Contemporary Application. *Curr Epidemiol Rep* 2015;**2**:221–8. doi:10.1007/s40471-015-0053-5
- 129 Hernán MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol* 2016;**183**:758–64. doi:10.1093/aje/kwv254
- 130 Danaei G, Rodríguez LAG, Cantero OF, *et al.* Observational data for comparative effectiveness research: an emulation of randomised trials of statins and primary prevention of coronary heart disease. *Stat Methods Med Res* 2013;**22**:70–96. doi:10.1177/0962280211403603
- 131 McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase: A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;**296**:1633. doi:10.1001/jama.296.13.jrv60011
- 132 Topol EJ. Failing the Public Health — Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004;**351**:1707–9. doi:10.1056/NEJMp048286
- 133 Weill A, Païta M, Tuppin P, *et al.* Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;**19**:1256–62. doi:10.1002/pds.2044
- 134 Dr. Aquilino MORELLE - Dr. Anne-Carole BENSADON - M. Etienne MARIE. Enquête sur le MEDIATOR - IGAS - Inspection générale des affaires sociales. 2011.<http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article162> (accessed 23 Jul 2018).
- 135 Bothwell LE, Greene JA, Podolsky SH, *et al.* Assessing the Gold Standard — Lessons from the History of RCTs. *N Engl J Med* 2016;**374**:2175–81. doi:10.1056/NEJMms1604593
- 136 Hatwell AJ, Baio G, Berlin JA, *et al.* Regulatory approval of pharmaceuticals without a randomised controlled study: analysis of EMA and FDA approvals 1999–2014. *BMJ Open* 2016;**6**:e011666. doi:10.1136/bmjopen-2016-011666

- 137 Ho PM, Peterson PN, Masoudi FA. Evaluating the Evidence: Is There a Rigid Hierarchy? *Circulation* 2008;**118**:1675–84. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.721357
- 138 Food and drug Administration (FDA). Real World Evidence. <https://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/realworldevidence/default.htm> (accessed 23 Jul 2018).
- 139 Martin-Latry K, Bégaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;**19**:256–65. doi:10.1002/pds.1912
- 140 Assurance maladie - Ameli.fr. Points de repère N° 25 - Échantillon généraliste de bénéficiaires. 2009. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/points-de-repere/n-25-echantillon-generaliste-de-beneficiaires.php> (accessed 24 Jul 2018).
- 141 Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, *et al.* French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique* 2010;**58**:286–90. doi:10.1016/j.respe.2010.04.005
- 142 Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, *et al.* French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Médecine Interne* 2015;**36**:411–7. doi:10.1016/j.revmed.2014.11.009
- 143 Bezin J, Duong M, Lassalle R, *et al.* The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* Published Online First: 24 May 2017. doi:10.1002/pds.4233
- 144 Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, *et al.* Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique* 2017;**65**:S149–67. doi:10.1016/j.respe.2017.05.004
- 145 Rey G, Jouglu E, Fouillet A, *et al.* Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 2009;**9**:33. doi:10.1186/1471-2458-9-33
- 146 Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Guide méthodologique MCO 2018. 2018. <https://www.atih.sante.fr/guide-methodologique-mco-2018> (accessed 24 Jul 2018).
- 147 Lenzer J. Commentary: The real problem is that electronic health records focus too much on billing. *BMJ* 2017;;j326. doi:10.1136/bmj.j326
- 148 Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding. *N Engl J Med* 2013;**368**:1272–4. doi:10.1056/NEJMp1302834
- 149 Laroche J-P. Nouveaux anticoagulants : stop ou encore ? *J Mal Vasc* 2014;**39**:1–3. doi:10.1016/j.jmv.2013.12.004
- 150 Haute Autorité de Santé. Les anticoagulants oraux antivitamine K restent la référence dans la fibrillation auriculaire non valvulaire (Communiqué de presse). 2013. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1626547/fr/les-anticoagulants-oraux-antivitamine-k-restent-la-referance-dans-la-fibrillation-auriculaire-non-valvulaire (accessed 25 Sep 2018).

- 151 Assurance maladie - Ameli.fr. ameli.fr - Nouveaux anticoagulants (Naco) et risques associés. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/etudes-pharmaco-epidemiologiques/nouveaux-anticoagulants-naco-et-risques-associes.php> (accessed 25 Jul 2018).
- 152 Bouillon K, Bertrand M, Maura G, *et al.* Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematol* 2015;**2**:e150–9. doi:10.1016/S2352-3026(15)00027-7
- 153 Jensen PN, Johnson K, Floyd J, *et al.* A systematic review of validated methods for identifying atrial fibrillation using administrative data: DETECTION OF ATRIAL FIBRILLATION IN CLAIMS. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;**21**:141–7. doi:10.1002/pds.2317
- 154 Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet* 2016;**388**:3060–73. doi:10.1016/S0140-6736(16)30514-1
- 155 Giroud M, Hommel M, Benzenine E, *et al.* Positive Predictive Value of French Hospitalization Discharge Codes for Stroke and Transient Ischemic Attack. *Eur Neurol* 2015;**74**:92–9. doi:10.1159/000438859
- 156 Maura G, Billionnet C, Alla F, *et al.* Comparison of Treatment Persistence with Dabigatran or Rivaroxaban versus Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients: A Competing Risk Analysis in the French National Health Care Databases. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2018;**38**:6–18. doi:10.1002/phar.2046
- 157 Maura G, Pariente A, Alla F, *et al.* Adherence with direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation new users and associated factors: a French nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;**26**:1367–77. doi:10.1002/pds.4268
- 158 Blin P, Dureau-Pournin C, Lassalle R, *et al.* A population database study of outcomes associated with vitamin K antagonists in atrial fibrillation before DOAC: Outcomes with vitamin K antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 2016;**81**:569–78. doi:10.1111/bcp.12807
- 159 Xian Y, Wu J, O'Brien EC, *et al.* Real world effectiveness of warfarin among ischemic stroke patients with atrial fibrillation: observational analysis from Patient-Centered Research into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) study. *BMJ* 2015;:h3786. doi:10.1136/bmj.h3786
- 160 Broderick JP, Bonomo JB, Kissela BM, *et al.* Withdrawal of Antithrombotic Agents and Its Impact on Ischemic Stroke Occurrence. *Stroke* 2011;**42**:2509–14. doi:10.1161/STROKEAHA.110.611905
- 161 Wang C, Yang Z, Wang C, *et al.* Significant Underuse of Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Results from the China National Stroke Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;**23**:1157–63. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.006
- 162 Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, *et al.* Underuse of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med* 2010;**123**:638-645.e4. doi:10.1016/j.amjmed.2009.11.025
- 163 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;**353**:487–97. doi:10.1056/NEJMra050100

- 164 Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, *et al.* A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2007;**10**:3–12. doi:10.1111/j.1524-4733.2006.00139.x
- 165 Arnet I, Kooij MJ, Messerli M, *et al.* Proposal of Standardization to Assess Adherence With Medication Records: Methodology Matters. *Ann Pharmacother* 2016;**50**:360–8. doi:10.1177/1060028016634106
- 166 Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications: New taxonomy for adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012;**73**:691–705. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
- 167 Lindenfeld J, Jessup M. “Drugs don’t work in patients who don’t take them” (C. Everett Koop, MD, US Surgeon General, 1985). *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:1412–3. doi:10.1002/ejhf.920
- 168 Observance thérapeutique. Observance thérapeutique : des leviers pour agir. CRIP. 2017.<http://lecrip.org/2017/04/28/nouvelle-etude-observance-therapeutique-leviers-agir/> (accessed 26 Sep 2018).
- 169 Teva santé. Observance & iatrogénie. <https://www.teva-sante.fr/teva/observance-iatrogenie/> (accessed 26 Sep 2018).
- 170 Food and Drug Administration (FDA). Press Announcements - FDA approves pill with sensor that digitally tracks if patients have ingested their medication. 2017.<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm584933.htm> (accessed 26 Sep 2018).
- 171 Jean-Yves Paillé. Médicaments : l’Assurance maladie s’intéresse aux startups pour dépenser moins. La Tribune. <https://www.latribune.fr/economie/france/medicaments-l-assurance-maladie-s-interesse-aux-startups-pour-depenser-moins-570292.html> (accessed 26 Sep 2018).
- 172 Karve S, Cleves MA, Helm M, *et al.* Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin* 2009;**25**:2303–10. doi:10.1185/03007990903126833
- 173 Choudhry NK, Shrank WH, Levin RL, *et al.* Measuring concurrent adherence to multiple related medications. *Am J Manag Care* 2009;**15**:457–64.
- 174 Hofmeyer BA, Look KA, Hager DR. Refill-Based Medication Use Quality Measures in Kidney Transplant Recipients: Examination of Proportion of Days Covered and Medication Possession Ratio. *J Manag Care Spec Pharm* 2018;**24**:367–72. doi:10.18553/jmcp.2018.24.4.367
- 175 Kozma C, Dickson, Phillips, *et al.* Medication possession ratio: implications of using fixed and variable observation periods in assessing adherence with disease-modifying drugs in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence* 2013;**5**:509. doi:10.2147/PPA.S40736
- 176 Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation* 2016;**133**:601–9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017719
- 177 Brookhart MA, Patrick AR, Dormuth C, *et al.* Adherence to Lipid-lowering Therapy and the Use of Preventive Health Services: An Investigation of the Healthy User Effect. *Am J Epidemiol* 2007;**166**:348–54. doi:10.1093/aje/kwm070

- 178 Gleason CE, Dowling NM, Friedman E, *et al.* Using predictors of hormone therapy use to model the healthy user bias: how does healthy user status influence cognitive effects of hormone therapy? *Menopause J North Am Menopause Soc* 2012;**19**:524–33. doi:10.1097/gme.0b013e318238ff2c
- 179 Li X, Cole SR, Westreich D, *et al.* Primary non-adherence and the new-user design. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;**27**:361–4. doi:10.1002/pds.4403
- 180 Polzin A, Dannenberg L, Wolff G, *et al.* Increased risk of myocardial infarction with dabigatran etexilate: Fact or fiction? A critical meta-analysis from integrating randomized controlled trials and real-world studies: Wine or spritzer? *Int J Cardiol* 2018;**270**:82. doi:10.1016/j.ijcard.2018.07.020
- 181 Thorne K, Jayathissa S, Dee S, *et al.* Adherence and outcomes of patients prescribed dabigatran (Pradaxa) in routine clinical practice. *Intern Med J* 2014;**44**:261–5. doi:10.1111/imj.12370
- 182 Shiga T, Naganuma M, Nagao T, *et al.* Persistence of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in Japanese patients with atrial fibrillation: A single-center observational study. *J Arrhythmia* 2015;**31**:339–44. doi:10.1016/j.joa.2015.04.004
- 183 Ho MH, Ho CW, Cheung E, *et al.* Continuation of dabigatran therapy in “real-world” practice in Hong Kong. *PloS One* 2014;**9**:e101245. doi:10.1371/journal.pone.0101245
- 184 Paquette M, Riou França L, Teutsch C, *et al.* Persistence With Dabigatran Therapy at 2 Years in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1573–83. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.793
- 185 Baczek VL, Chen WT, Kluger J, *et al.* Predictors of warfarin use in atrial fibrillation in the United States: a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2012;**13**:5. doi:10.1186/1471-2296-13-5
- 186 Gamra H, Murin J, Chiang C-E, *et al.* Use of antithrombotics in atrial fibrillation in Africa, Europe, Asia and South America: insights from the International RealiseAF Survey. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;**107**:77–87. doi:10.1016/j.acvd.2014.01.001
- 187 Rôle du CRPV | Pharmacovigilance. <https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/role-du-crpv/> (accessed 19 Sep 2018).
- 188 Dillinger J-G, Aleil B, Cheggour S, *et al.* Dosing issues with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for the treatment of non-valvular atrial fibrillation: Why we should not underdose our patients. *Arch Cardiovasc Dis* 2018;**111**:85–94. doi:10.1016/j.acvd.2017.04.008
- 189 Lafon T, Vallejo C, Hadj M, *et al.* Mésusage et iatrogénie des anticoagulants oraux directs (AOD) : étude observationnelle dans le service des urgences du CHU de Limoges. *Thérapie* Published Online First: July 2017. doi:10.1016/j.therap.2017.05.004
- 190 Diaz H, Bagheri H, Palmaro A, *et al.* Patterns of direct oral anticoagulant drug prescription in France in 2010–2013: a study in the Midi-Pyrénées area. *Eur J Clin Pharmacol* Published Online First: 27 March 2018. doi:10.1007/s00228-018-2449-x
- 191 Barnes GD, Lucas E, Alexander GC, *et al.* National Trends in Ambulatory Oral Anticoagulant Use. *Am J Med* 2015;**128**:1300-1305.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2015.05.044

- 192 Weitz JI, Semchuk W, Turpie AGG, *et al.* Trends in Prescribing Oral Anticoagulants in Canada, 2008–2014. *Clin Ther* 2015;**37**:2506–2514.e4. doi:10.1016/j.clinthera.2015.09.008
- 193 Brown JD, Shewale AR, Dherange P, *et al.* A Comparison of Oral Anticoagulant Use for Atrial Fibrillation in the Pre- and Post-DOAC Eras. *Drugs Aging* 2016;**33**:427–36. doi:10.1007/s40266-016-0369-y
- 194 Admassie E, Chalmers L, Bereznicki LR. Changes in Oral Anticoagulant Prescribing for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2017;**120**:1133–8. doi:10.1016/j.amjcard.2017.06.055
- 195 Cowan JC, Wu J, Hall M, *et al.* A 10 year study of hospitalized atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. *Eur Heart J* Published Online First: 5 July 2018. doi:10.1093/eurheartj/ehy411
- 196 Kjerpeseth LJ, Ellekjær H, Selmer R, *et al.* Trends in use of warfarin and direct oral anticoagulants in atrial fibrillation in Norway, 2010 to 2015. *Eur J Clin Pharmacol* Published Online First: 22 July 2017. doi:10.1007/s00228-017-2296-1
- 197 Schwill S, Krug K, Peters-Klimm F, *et al.* Novel oral anticoagulants in primary care in patients with atrial fibrillation: a cross-sectional comparison before and after their introduction. *BMC Fam Pract* 2018;**19**. doi:10.1186/s12875-018-0796-4
- 198 Ashburner JM, Singer DE, Lubitz SA, *et al.* Changes in Use of Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation Within a Primary Care Network Associated With the Introduction of Direct Oral Anticoagulants. *Am J Cardiol* 2017;**120**:786–91. doi:10.1016/j.amjcard.2017.05.055
- 199 Patel PA, Zhao X, Fonarow GC, *et al.* Novel Oral Anticoagulant Use Among Patients With Atrial Fibrillation Hospitalized With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;**8**:383–92. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.114.000907
- 200 Alalwan AA, Voils SA, Hartzema AG. Trends in utilization of warfarin and direct oral anticoagulants in older adult patients with atrial fibrillation. *Am J Health Syst Pharm* 2017;**74**:1237–44. doi:10.2146/ajhp160756
- 201 Prottly MB, Hayes J. Dawn of the direct-acting oral anticoagulants: trends in oral anticoagulant prescribing in Wales 2009–2015. *J Clin Pharm Ther* Published Online First: December 2016. doi:10.1111/jcpt.12481
- 202 Pottegård A, Poulsen BK, Larsen MD, *et al.* Dynamics of vitamin K antagonist and new oral anticoagulants use in atrial fibrillation: a Danish drug utilization study. *J Thromb Haemost JTH* 2014;**12**:1413–8. doi:10.1111/jth.12662
- 203 Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, *et al.* Factors Driving Anticoagulant Selection in Patients With Atrial Fibrillation in the United States. *Am J Cardiol* 2015;**115**:1095–101. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.539
- 204 Oqab Z, Pournazari P, Sheldon RS. What is the Impact of Frailty on Prescription of Anticoagulation in Elderly Patients with Atrial Fibrillation? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Atr Fibrillation* 2018;**10**:1870. doi:10.4022/jafib.1870

- 205 Komen J, Forslund T, Hjemdahl P, *et al.* Factors associated with antithrombotic treatment decisions for stroke prevention in atrial fibrillation in the Stockholm region after the introduction of NOACs. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;**73**:1315–22. doi:10.1007/s00228-017-2289-0
- 206 Steinberg BA, Gao H, Shrader P, *et al.* International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J* 2017;**194**:132–40. doi:10.1016/j.ahj.2017.08.011
- 207 Douros A, Renoux C, Coulombe J, *et al.* Patterns of long-term use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Quebec observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;**26**:1546–54. doi:10.1002/pds.4333
- 208 Xian Y, O'Brien EC, Liang L, *et al.* Association of Preceding Antithrombotic Treatment With Acute Ischemic Stroke Severity and In-Hospital Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA* 2017;**317**:1057–67. doi:10.1001/jama.2017.1371
- 209 Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, *et al.* Comparison of Dabigatran and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation* 2016;**134**:589–98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020950
- 210 Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, *et al.* Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;**6**:CD006650. doi:10.1002/14651858.CD006650.pub5
- 211 Rose AJ, Sharman JP, Ozonoff A, *et al.* Effectiveness of warfarin among patients with cancer. *J Gen Intern Med* 2007;**22**:997–1002. doi:10.1007/s11606-007-0228-y
- 212 Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, *et al.* Efficacy and Safety of Rivaroxaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and a History of Cancer: Observations from ROCKET AF. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* Published Online First: 14 September 2018. doi:10.1093/ehjqcco/qcy040
- 213 Melloni C, Dunning A, Granger CB, *et al.* Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and a History of Cancer: Insights from the ARISTOTLE Trial. *Am J Med* 2017;**130**:1440-1448.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2017.06.026
- 214 Shah S, Norby FL, Datta YH, *et al.* Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv* 2018;**2**:200–9. doi:10.1182/bloodadvances.2017010694
- 215 Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, *et al.* Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J* 2016;:ehw058. doi:10.1093/eurheartj/ehw058
- 216 ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. L'Agence européenne des médicaments (EMA) contre-indique le dabigatran (pradaxa) avec la dronédarone (multaq) - Communiqué de l'EMA. 2012.<https://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/L-Agence-europeenne-des-medicaments-EMA-contre-indique-le->

dabigatran-pradaxa-avec-la-dronedarone-multaq-Communique-de-l-EMA (accessed 21 Sep 2018).

- 217 Bouillon K, Bertrand M, Boudali L, *et al.* Short-Term Risk of Bleeding During Heparin Bridging at Initiation of Vitamin K Antagonist Therapy in More Than 90 000 Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Managed in Outpatient Care. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e004065. doi:10.1161/JAHA.116.004065
- 218 Hirsh Raccach B, Rottenstreich A, Zacks N, *et al.* Drug interaction as a predictor of direct oral anticoagulant drug levels in atrial fibrillation patients. *J Thromb Thrombolysis* Published Online First: 8 September 2018. doi:10.1007/s11239-018-1738-7
- 219 Chang S-H, Chou I-J, Yeh Y-H, *et al.* Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA* 2017;**318**:1250. doi:10.1001/jama.2017.13883
- 220 Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, *et al.* Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016;**68**:2597–604. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.966
- 221 Ono T, Kohsaka S, Takatsuki S, *et al.* Inconsistent Dosing of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:118. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.609
- 222 Hsu JC, Akao M, Abe M, *et al.* International Collaborative Partnership for the Study of Atrial Fibrillation (INTERAF): Rationale, Design, and Initial Descriptives. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e004037. doi:10.1161/JAHA.116.004037
- 223 Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, *et al.* Current use of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation in Japan: Findings from the SAKURA AF Registry. *J Arrhythmia* 2017;**33**:289–96. doi:10.1016/j.joa.2016.11.003
- 224 Pisters R, van Vugt SPG, Brouwer MA, *et al.* Real-life use of Rivaroxaban in the Netherlands: data from the Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation (XANTUS) registry. *Neth Heart J* 2017;**25**:551–8. doi:10.1007/s12471-017-1009-9
- 225 Başaran Ö, Dogan V, Beton O, *et al.* Suboptimal use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: Results from the RAMSES study. *Medicine (Baltimore)* 2016;**95**:e4672. doi:10.1097/MD.00000000000004672
- 226 Abraham NS, Singh S, Alexander GC, *et al.* Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015;**350**:h1857.
- 227 Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, *et al.* Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care. *BMJ* 2018;**362**:k2505.
- 228 Hecker J, Marten S, Keller L, *et al.* Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost* 2016;**115**:939–49. doi:10.1160/TH15-10-0840
- 229 Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2016;**18**:1150–7. doi:10.1093/europace/euv421

- 230 Hoffman A, Galle PR. Gastrointestinal disorders and dabigatran. *Scand J Gastroenterol* 2013;**48**:9–16. doi:10.3109/00365521.2012.706825
- 231 Tsiropoulos I, Andersen M, Hallas J. Adverse events with use of antiepileptic drugs: a prescription and event symmetry analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;**18**:483–91. doi:10.1002/pds.1736
- 232 Lai EC-C, Pratt N, Hsieh C-Y, *et al.* Sequence symmetry analysis in pharmacovigilance and pharmacoepidemiologic studies. *Eur J Epidemiol* 2017;**32**:567–82. doi:10.1007/s10654-017-0281-8
- 233 Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiol Camb Mass* 1996;**7**:478–84.
- 234 Thacker EL, Schneeweiss S. Initiation of acetylcholinesterase inhibitors and complications of chronic airways disorders in elderly patients. *Drug Saf* 2006;**29**:1077–85.
- 235 Hersom K, Neary MP, Levaux HP, *et al.* Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: a prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol* 2003;**49**:424–32.
- 236 Hallas J, Wang SV, Gagne JJ, *et al.* Hypothesis-free screening of large administrative databases for unsuspected drug-outcome associations. *Eur J Epidemiol* Published Online First: 31 March 2018. doi:10.1007/s10654-018-0386-8
- 237 Wahab IA, Pratt NL, Wiese MD, *et al.* The validity of sequence symmetry analysis (SSA) for adverse drug reaction signal detection: SSA FOR ADVERSE DRUG REACTION DETECTION. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;**22**:496–502. doi:10.1002/pds.3417
- 238 Pratt N, Chan EW, Choi N-K, *et al.* Prescription sequence symmetry analysis: assessing risk, temporality, and consistency for adverse drug reactions across datasets in five countries: ASSESSING CONSISTENCY OF PSSA. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;**24**:858–64. doi:10.1002/pds.3780
- 239 Winkel JS, Damkier P, Hallas J, *et al.* Treatment with montelukast and antidepressive medication—a symmetry analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* Published Online First: 23 August 2018. doi:10.1002/pds.4638
- 240 Park S-K, Baek Y-H, Pratt N, *et al.* The Uncertainty of the Association Between Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Dementia: Prescription Sequence Symmetry Analysis Using a Korean Healthcare Database Between 2002 and 2013. *Drug Saf* 2018;**41**:615–24. doi:10.1007/s40264-018-0638-2
- 241 Caldeira D, Gonçalves N, Pinto FJ, *et al.* Risk of renal failure with the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis: NOACS AND INCIDENCE OF RENAL FAILURE. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;**24**:757–64. doi:10.1002/pds.3791
- 242 Kalaitzidis RG, Duni A, Liapis G, *et al.* Anticoagulant-related nephropathy: a case report and review of the literature of an increasingly recognized entity. *Int Urol Nephrol* 2017;**49**:1401–7. doi:10.1007/s11255-017-1527-9
- 243 Abdulhadi B, Mulki R, Goyal A, *et al.* Novel oral anticoagulant and kidney injury: apixaban-related acute interstitial nephritis. *BMJ Case Rep* 2017;:bcr-2017-221641. doi:10.1136/bcr-2017-221641

- 244 Schulman S, Shortt B, Robinson M, *et al.* Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost* 2013;**11**:1295–9. doi:10.1111/jth.12241
- 245 Zhang N, Liu XS, Li G, *et al.* Dabigatran-induced esophagitis: A frequently overlooked adverse effect. *Int J Cardiol* 2016;**212**:358–9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.03.178
- 246 Cox R, Roche E, Fairley S. Novel oral anticoagulant drugs and severe oesophagitis dissecans. *Intern Med J* 2016;**46**:1456–7. doi:10.1111/imj.13275
- 247 Duggan ST. Rivaroxaban: A Review of its Use for the Prophylaxis of Venous Thromboembolism after Total Hip or Knee Replacement Surgery. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012;**12**:57–72. doi:10.2165/11208470-000000000-00000
- 248 Douros A, Azoulay L, Yin H, *et al.* Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Risk of Serious Liver Injury. *J Am Coll Cardiol* 2018;**71**:1105–13. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.009
- 249 Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, *et al.* Competing Risk of Death: An Important Consideration in Studies of Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2010;**58**:783–7. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02767.x
- 250 Barron TI, Bennett K, Feely J. A Competing Risks Prescription Refill Model of Compliance and Persistence. *Value Health* 2010;**13**:796–804. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00741.x
- 251 Dyer O. France to prosecute its drug regulator and Servier in scandal over diabetes drug. *BMJ* 2017;**358**:j4231.
- 252 Neumann A, Weill A, Ricordeau P, *et al.* Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012;**55**:1953–62. doi:10.1007/s00125-012-2538-9
- 253 Pariente A, Mansiaux Y, Jarné A, *et al.* Impact of pioglitazone regulatory withdrawal on antidiabetic drug use and health in diabetic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;**73**:1655–63. doi:10.1007/s00228-017-2326-z
- 254 Basson M, Mezzarobba M, Weill A, *et al.* Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. *Gut* 2016;**65**:1664–9. doi:10.1136/gutjnl-2015-309690
- 255 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Déremboursement des spécialités à base d’olmésartan dans le traitement de l’hypertension artérielle - Communiqué. 2016.<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Deremboursement-des-specialites-a-base-d-olmesartan-dans-le-traitement-de-l-hypertension-artérielle-Communiqué> (accessed 23 Sep 2018).
- 256 Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, *et al.* Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ* 2016;**353**:i2002.
- 257 Tricotel A, Collin C, Zureik M. Impact of the sharp changes in the use of contraception in 2013 on the risk of pulmonary embolism in France. *J Thromb Haemost JTH* 2015;**13**:1576–80. doi:10.1111/jth.13053

- 258 Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, *et al.* Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012;**345**:e6231.
- 259 Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf* 2015;**14**:733–47. doi:10.1517/14740338.2015.1014796
- 260 Hill C, Nicot P, Piette C, *et al.* Estimating the number of sudden cardiac deaths attributable to the use of domperidone in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;**24**:543–7. doi:10.1002/pds.3771
- 261 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Motilium (dompéridone). Recommandations pour minimiser le risque cardiaque. 2014. [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Motilium-domperidone/Recommandations-pour-minimiser-le-risque-cardiaque/\(offset\)/0#paragraph_62157](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Motilium-domperidone/Recommandations-pour-minimiser-le-risque-cardiaque/(offset)/0#paragraph_62157) (accessed 23 Sep 2018).
- 262 Casassus B. France steps up warning measures for valproate drugs. *Lancet Lond Engl* 2016;**387**:1148. doi:10.1016/S0140-6736(16)30013-7
- 263 Chaignot C, Weill A, Ricordeau P, *et al.* [Use in France of Baclofen for Alcohol Dependence from 2007 to 2013: Cohort Study Based on the Databases SNIIRAM and PMSI]. *Thérapie* 2015;**70**:443–53. doi:10.2515/therapie/2015027
- 264 Miranda S, Chaignot C, Collin C, *et al.* Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2million young girls in France. *Vaccine* 2017;**35**:4761–8. doi:10.1016/j.vaccine.2017.06.030
- 265 Lemaitre M, Kirchesner J, Rudnichi A, *et al.* Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 2017;**318**:1679–86. doi:10.1001/jama.2017.16071
- 266 Sbidian E, Mezzarobba M, Weill A, *et al.* Persistence of treatment with biologics for patients with psoriasis: a real-world analysis of 16,545 biologic-naïve patients from the French national health insurance database (SNIIRAM). *Br J Dermatol* Published Online First: 23 May 2018. doi:10.1111/bjd.16809
- 267 Bénard-Larivière A, Pariente A, Pambrun E, *et al.* Prevalence and prescription patterns of oral glucocorticoids in adults: a retrospective cross-sectional and cohort analysis in France. *BMJ Open* 2017;**7**:e015905. doi:10.1136/bmjopen-2017-015905
- 268 Franklin JM, Gopalakrishnan C, Krumme AA, *et al.* The relative benefits of claims and electronic health record data for predicting medication adherence trajectory. *Am Heart J* 2018;**197**:153–62. doi:10.1016/j.ahj.2017.09.019
- 269 Collings S-L, Vannier-Moreau V, Johnson ME, *et al.* Initiation and continuation of oral anticoagulant prescriptions for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: A cohort study in primary care in France. *Arch Cardiovasc Dis* 2018;**111**:370–9. doi:10.1016/j.acvd.2017.10.003
- 270 Blotière P-O, Rudant J, Barré A, *et al.* Conditions of prescription of anti-TNF agents in newly treated patients with inflammatory bowel disease in France (2011-2013). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2016;**48**:620–5. doi:10.1016/j.dld.2016.02.022

- 271 Bosco-Lévy P, de Boissieu P, Gouverneur A, *et al.* National trends in use and costs of oral anticancer drugs in France: An 8-year population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;**26**:1233–41. doi:10.1002/pds.4282
- 272 Montastruc F, Bénard-Larivière A, Noize P, *et al.* Antipsychotics use: 2006-2013 trends in prevalence and incidence and characterization of users. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;**74**:619–26. doi:10.1007/s00228-017-2406-0
- 273 Ameli.fr, l'Assurance maladie en ligne. Point de repère N° 44 - Antiviraux à action directe dans le traitement de l'hépatite C. 2016. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/points-de-repere/n-44-antiviraux-a-action-directe-et-hepatite-c.php> (accessed 23 Sep 2018).
- 274 Petri H, Urquhart J. Channeling bias in the interpretation of drug effects. *Stat Med* 1991;**10**:577–81.
- 275 Neumann A, Maura G, Weill A, *et al.* Comparative effectiveness of rosuvastatin versus simvastatin in primary prevention among new users: a cohort study in the French national health insurance database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;**23**:240–50. doi:10.1002/pds.3544
- 276 Bezin J, Pariente A, Lassalle R, *et al.* Use of the recommended drug combination for secondary prevention after a first occurrence of acute coronary syndrome in France. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;**70**:429–36. doi:10.1007/s00228-013-1614-5
- 277 Raguideau F, Mezzarobba M, Zureik M, *et al.* Compliance with pregnancy prevention plan recommendations in 8672 French women of childbearing potential exposed to acitretin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;**24**:526–33. doi:10.1002/pds.3763
- 278 Etchepare F, Pambrun E, Verdoux H, *et al.* Trends in patterns of antidepressant use in older general population between 2006 and 2012 following publication of practice guidelines. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017;**32**:849–59. doi:10.1002/gps.4536
- 279 Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, *et al.* Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001;**26**:331–42.
- 280 Friedman DS, Hahn SR, Gelb L, *et al.* Doctor-patient communication, health-related beliefs, and adherence in glaucoma results from the Glaucoma Adherence and Persistency Study. *Ophthalmology* 2008;**115**:1320–7, 1327.e1-3. doi:10.1016/j.ophtha.2007.11.023
- 281 Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P, *et al.* Risk Profiles and Antithrombotic Treatment of Patients Newly Diagnosed with Atrial Fibrillation at Risk of Stroke: Perspectives from the International, Observational, Prospective GARFIELD Registry. *PLoS ONE* 2013;**8**:e63479. doi:10.1371/journal.pone.0063479
- 282 O'Brien EC, Simon DN, Allen LA, *et al.* Reasons for warfarin discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2014;**168**:487–94. doi:10.1016/j.ahj.2014.07.002
- 283 Vallakati A, Lewis WR. Underuse of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Postgrad Med* 2016;**128**:191–200. doi:10.1080/00325481.2016.1132939

- 284 Hasan SS, Kow CS, Curley LE, *et al.* Economic evaluation of prescribing conventional and newer oral anticoagulants in older adults. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2018;**18**:371–7. doi:10.1080/14737167.2018.1474101
- 285 Verret L, Couturier J, Rozon A, *et al.* Impact of a pharmacist-led warfarin self-management program on quality of life and anticoagulation control: a randomized trial. *Pharmacotherapy* 2012;**32**:871–9. doi:10.1002/j.1875-9114.2012.01116
- 286 Bishop L, Young S, Twells L, *et al.* Patients' and physicians' satisfaction with a pharmacist managed anticoagulation program in a family medicine clinic. *BMC Res Notes* 2015;**8**:233. doi:10.1186/s13104-015-1187-8
- 287 Aidit S, Soh YC, Yap CS, *et al.* Effect of Standardized Warfarin Treatment Protocol on Anticoagulant Effect: Comparison of a Warfarin Medication Therapy Adherence Clinic with Usual Medical Care. *Front Pharmacol* 2017;**8**:637. doi:10.3389/fphar.2017.00637
- 288 Biszewski M, Nitzki-George D, Zhou Y. Comparison of warfarin time in the therapeutic range at a pharmacist-run anticoagulation clinic and the RE-LY trial. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 2015;**72**:557–62. doi:10.2146/ajhp130800
- 289 Cambus JP, Magnin D, Ambid-Lacombe C, *et al.* [Anticoagulant clinics are they effective in France? Performance evaluation of six anticoagulant clinics concerning the management of vitamin K antagonists]. *Rev Med Interne* 2013;**34**:515–21. doi:10.1016/j.revmed.2013.02.001
- 290 Ministère des Solidarités et de la Santé. La stratégie nationale de santé 2018-2022. Ministère Solidar. Santé. 2017.<https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/strategie-nationale-de-sante/article/la-strategie-nationale-de-sante-2018-2022> (accessed 26 Sep 2018).
- 291 Cao H, Wu J, Zhang J. Outcomes of warfarin therapy managed by pharmacists via hospital anticoagulation clinic versus online anticoagulation clinic. *Int J Clin Pharm* Published Online First: 28 June 2018. doi:10.1007/s11096-018-0674-0
- 292 Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, *et al.* New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;**34**:1670–80. doi:10.1093/eurheartj/ehs049
- 293 Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, *et al.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;**366**:9–19. doi:10.1056/NEJMoa1112277
- 294 Alexander JH, Lopes RD, James S, *et al.* Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;**365**:699–708. doi:10.1056/NEJMoa1105819
- 295 Oldgren J, Budaj A, Granger CB, *et al.* Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;**32**:2781–9. doi:10.1093/eurheartj/ehs113

ANNEXES

Annexe 1. Publications et communications

1. Publications et communications issues du travail de thèse

Publication acceptées :

1. Billionnet C, Alla F, Bérigaud É, Pariente A, **Maura G**. Identifying atrial fibrillation in outpatients initiating oral anticoagulants based on medico-administrative data: results from the French national healthcare databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26:535-543.
2. **Maura G**, Billionnet C, Alla F, Gagne JJ, Pariente A. Comparison of Treatment Persistence with Dabigatran or Rivaroxaban *versus* Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients: A Competing Risk Analysis in the French National Health Care Databases. *Pharmacotherapy.* 2018;38:6-18.
3. **Maura G**, Pariente A, Alla F, Billionnet C. Adherence with direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation new users and associated factors: a French nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26:1367-1377. doi: 10.1002/pds.4268.
4. **Maura G**, Billionnet C, Coste J, Weill A, Neumann A, Pariente A. Non-bleeding Adverse Events with the Use of Direct Oral Anticoagulants: A Sequence Symmetry Analysis. *Drug Saf.* 2018;41:881-897.

Publication en cours de révision :

5. **Maura G**, Billionnet C, Drouin J, Weill A, Neumann A, Pariente P. Oral anticoagulation therapy use in patients with atrial fibrillation after the introduction of direct oral anticoagulants: findings from the French healthcare databases, 2011-2016, *BMJ Open*.

Communications orales (Spotlight session)

Maura G, Pariente A, Weill F, Alla F, Billionnet C. Poor adherence with non-Vitamin K oral anticoagulant (dabigatran, rivaroxaban) among patients with nonvalvular atrial fibrillation initiating anticoagulant therapy in 2013 in France. A cohort study on the French healthcare databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016; 25 (S3):258. 32nd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Dublin (Ireland), 25-28 August 2016.

Maura G, Pariente A, Weill F, Alla F, Gagne JJ, Billionnet C. Comparison of One-Year Non-Persistence Rates with Dabigatran or Rivaroxaban *Versus* Vitamin K Antagonists in Newly Treated Atrial Fibrillation Patients: A Competing Risk Analysis in the French Nationwide Healthcare Databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017; 26(Suppl. 2): 3–636. 33rd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Montréal (Canada), August 26-30, 2017

Maura G, Pariente A, Weill F, Alla F, Gagne JJ, Billionnet C. Comparison of one-year non-persistence rates with dabigatran or rivaroxaban *versus* vitamin K antagonists in newly treated atrial fibrillation patients aged 75 and over: results from the French nationwide healthcare databases. European drug utilisation research group conference 2017, Glasgow (UK), November 15-17, 2017.

Communications affichées

Maura G, Pariente A, Alla F, Billionnet C. Baseline Patient Characteristics Associated with Non-Adherence to Dabigatran and Rivaroxaban in Nonvalvular Atrial Fibrillation New Users. A French Nationwide Cohort Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017; 26(Suppl. 2): 3–636. 33rd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Montréal (Canada), August 26-30, 2017.

Maura G, Pariente A, Drouin J, Billionnet C. Oral anticoagulants initiations in atrial fibrillation patients in France in 2015-2016: Do prescribing patterns have a rationale? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018; 27(S2): 3-521. 34th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Prague, Czech Republic, August 22–26, 2018.

Maura G, Pariente A, Coste J, Weill A, Neumann A, Billionnet C. Non-bleeding adverse events associated with direct oral anticoagulants: A sequence symmetry analysis using the French Healthcare Databases between 2013 and 2015. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018; 27(S2): 3-521. 34th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Prague, Czech Republic, August 22–26, 2018.

2. Publications de travaux en dehors du sujet de thèse, réalisés au cours de la période de thèse

1. **Maura G**, Chaignot C, Weill A, Alla F, Heard I. Cervical cancer screening and subsequent procedures in women under the age of 25 years between 2007 and 2013 in France: a nationwide French healthcare database study. *Eur J Cancer Prev.* 2018;27:479-485.
2. **Maura G**, Chaignot C, Weill A, Alla F, Heard I. Dépistage du cancer du col de l'utérus et actes associés chez les femmes de moins de 25 ans entre 2007 et 2013 en France : une étude sur les bases de données médico-administratives françaises. *Bull Epidémiol Hebd.* 2017;(2-3):32-8. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/2-3/2017_2-3_2.html
3. Foulon S, **Maura G**, Dalichampt M, Alla F, Debouverie M, Moreau T, Weill A. Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data. *J Neurol.* 2017;264:1185-1192.
4. Gallini A, Moisan F, **Maura G**, Carcaillon-Bentata L, Leray E, Haesebaert J, Bruandet A, Moutengou E, Luciano L, Weill A, Marin B, Gardette V. Identification of neurodegenerative diseases in administrative databases in France: A systematic review of the literature. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2017 Oct;65 Suppl 4:S183-S197.

5. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, **Maura G**, Caillol H, Tajahmady A, Coste J, Gissot C, Weill A, Fagot-Campagna A. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017;65 Suppl 4:S149-S167.
6. Neumann A, **Maura G**, Weill A, Alla F, Danchin N. Clinical Events After Discontinuation of β -Blockers in Patients Without Heart Failure Optimally Treated After Acute Myocardial Infarction: A Cohort Study on the French Healthcare Databases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11:e004356.
7. Raman SR, Man KKC, Bahmanyar S, Berard A, Bilder S, Boukhris T, Bushnell G, Crystal S, Furu K, KaoYang YH, Karlstad Ø, Kieler H, Kubota K, Lai EC, Martikainen JE, **Maura G**, Moore N, Montero D, Nakamura H, Neumann A, Pate V, Pottegård A, Pratt NL, Roughead EE, Macias Saint-Gerons D, Stürmer T, Su CC, Zoega H, Sturkenbroom MCJM, Chan EW, Coghill D, Ip P, Wong ICK. Trends in attention-deficit hyperactivity disorder medication use: a retrospective observational study using population-based databases. *Lancet Psychiatry*. 2018.

Annexe 2. Rapport « Anticoagulants oraux en vie réelle en France à partir des données de l'Assurance Maladie: résultats sur l'adhésion au traitement en vie réelle, point sur le suivi des remboursements et éléments bibliographiques sur le signal de sous-dosage. » adressé à l'ANSM le 27 Avril 2017.

Anticoagulants oraux en vie réelle en France à partir des données de l'Assurance Maladie: résultats sur l'adhésion au traitement en vie réelle, point sur le suivi des remboursements et éléments bibliographiques sur le signal de sous-dosage.

Données et résultats des études menées au Département des études en santé publique en collaboration avec l'Inserm, Bordeaux Population Health Research Center (UMR 1219) à partir des données de l'Assurance Maladie.

27 Avril 2017



1. Rapport sur les travaux conduits sur l'adhésion (observance, persistance) en vie réelle aux traitements anticoagulants oraux chez les patients avec fibrillation auriculaire non valvulaire en France. Etudes menées à partir des données de l'Assurance Maladie à la CNAM-TS

Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont été commercialisés fin 2012 en France dans la prévention des événements artériels thrombotiques dont les accidents vasculaires ischémiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FA-nv). Dans sa fiche de bon usage de juillet 2013, la Haute Autorité de Santé place les AOD comme alternative aux antivitamines K (AVK) dans la prévention des accidents thromboemboliques en cas de FA-nv en restreignant leur utilisation, en particulier, chez les patients mal équilibré sous AVK malgré une observance correcte ou chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés.

Les AOD se caractérisent par une prescription et une utilisation facilitée du fait de l'absence de suivi biologique et de multiples ajustements posologiques, du fait d'un effet thérapeutique décrit comme prédictible. En effet, malgré une efficacité en vie réelle bien démontrée¹, une sous-utilisation des AVK a été largement décrite. Ces derniers ont une marge thérapeutique étroite et font partis des médicaments fortement iatrogènes en raison du risque hémorragique ; ils présentent une variation intra- et inter-patients de l'effet thérapeutique avec la nécessité d'un suivi biologique régulier avec ajustement posologique fréquent²⁻⁴.

Dans la FA-nv, les AOD ont démontré un profil de sécurité égal ou meilleur aux AVK dans de larges essais cliniques de phase III⁵⁻⁷. Proposés comme alternatives aux AVK, ils sont aujourd'hui recommandés en première intention par la Société européenne de Cardiologie⁸. Du fait des simplifications de traitement et de suivi, était donc notamment attendue avec les AOD, médicaments couteux, une amélioration de l'adhésion des patients FA-nv au traitement anticoagulant oral en vie réelle.

Pour évaluer cela, deux études ont été menées au Département des Etudes en Santé Publique de la CNAM-TS (DSES/DESP) sur les données de l'Assurance Maladie afin d'une part de mesurer l'observance à un an des patients débutant un traitement par AOD (dabigatran ou rivaroxaban) et dans un second temps de comparer la persistance à un an au traitement de ces deux AOD à celle des AVK chez les mêmes patients. L'objectif secondaire était de déterminer les caractéristiques des patients à l'inclusion susceptibles d'expliquer le défaut d'observance à un an. Ces données sont en cours de publications, merci de ne pas diffuser.

Méthode

Population

Cette étude de cohorte a inclus des patients avec FA-nv naïfs de tout traitement anticoagulant oral et sans contre-indication à ce traitement, qui ont initié le dabigatran, un AVK ou le

rivaroxaban au premier semestre 2013. Elle a utilisé les données du régime général *stricto sensu* à partir des bases de données médico-administratives françaises (SNIIRAM-PMSI).

Mesure de l'observance au dabigatran et au rivaroxaban

L'observance à un an des patients débutant un traitement par AOD (dabigatran ou rivaroxaban) a été définie à l'aide de l'indicateur « proportion de jours couverts de 80% ou plus » ($PJC \geq 80\%$) mesurée sur une période fixe de un an de suivi après l'initiation du traitement.

Les associations entre la non-adhérence et les caractéristiques initiales du patient ont été évaluées à l'aide de modèles de régression logistique multivariée.

Mesure de la persistance comparative

L'arrêt du traitement a été définie à l'aide du composite suivant : switch entre classes d'anticoagulants oraux (AVK vers AOD et inversement) ou une période de 60 jours sans couverture médicamenteuse après la dernière période de traitement (une délivrance = 30 jours de couverture), avec un critère supplémentaire pour les patients AVK, à savoir de ne pas avoir eu de remboursement pour la surveillance de l'INR pendant cette période de 60 jours.

Le décès puis le décès et switch entre classes ont été considérés comme risques compétitifs de l'arrêt du traitement. Les différences entre les taux d'arrêt à un an ont été utilisées pour comparer la persistance entre les nouveaux utilisateurs d'AOD et les nouveaux utilisateurs d'AVK. Les intervalles de confiance à 95% [IC] ont été estimés par la technique du *bootstrap*. L'ajustement sur les caractéristiques des patients à l'initiation a été réalisé en utilisant l'inverse de la probabilité de traitement avec un score de propension propre pour chacune des deux comparaisons (*inverse probability of treatment weighting [IPTW] using the propensity score*). Les covariables incluses dans le score de propension incluaient âge, sexe, indice de défavorisation, spécialité du primo-prescripteur et l'ensemble des comorbidités et comédications mesurables constituant des facteurs de risque cardio-cérébrovasculaires et/ou facteurs de confusion.

Résultats

Population

Après restriction aux patients traités pour fibrillation auriculaire et exclusion des contre-indications, la population d'étude était composée de 11 998 patients débutant un AVK (femmes: 51,6% ; $77,7 \pm 10,8$ ans ; ≥ 80 ans: 52%) et 11 141 et 11 126 débutant un anticoagulant oral par dabigatran (48%, âge moyen: $74 \pm 10,7$ ans, ≥ 80 ans: 35%) et rivaroxaban (46,5%, $74 \pm 10,9$ ans, 34,8%), respectivement. La spécialité cardiologue libéral était celle la plus fréquente chez le primo-prescripteur des deux AOD *versus* salarié (médecins des hôpitaux publics principalement) chez les AVK. Le score de risque thrombotique artériel CHA_2DS_2-VASc score moyen était de $3,0 \pm 1,6$; $3,0 \pm 1,5$ et $3,6 \pm 1,6$ pour les cohortes dabigatran, rivaroxaban, et AVK respectivement. Celui de risque hémorragique HAS-BLED était respectivement de $2,2 \pm 1,0$; $2,2 \pm 1,0$ et $2,5 \pm 1,0$.

La cohorte de patients débutant un AVK était donc comparativement à celles des AOD composée de patients plus âgés avec plus de comorbidités.

Les différences standardisées ont été utilisées pour comparer les groupes après ajustement sur score de propension et ont montrées un bon équilibre des différentes covariables.

Taux de patients observants un an après le début du traitement par AOD

La proportion de patients observants à un an (PJC \geq 80%) a été de 53,3% chez le dabigatran et de 59,9% chez les patients débutant le rivaroxaban, estimations cohérentes avec de nombreuses analyses de sous-groupes. Un switch vers les AVK a été observé dans 14,5% des cas pour les patients ayant débuté le dabigatran et 11,7% pour les nouveaux utilisateurs de rivaroxaban; 10,2% et 5,9% de ces patients ont changé pour un autre AOD au cours de l'année de suivi, respectivement et 4,3% des patients sont décédés dans les deux cohortes. Chez les patients non décédés ou qui n'avaient pas changé de traitement pendant le suivi, l'observance à un an (PJC \geq 80%) était de 69,6% chez le dabigatran et de 72,3% chez les patients initiant le rivaroxaban.

L'existence de maladies cardiaques ischémiques concomitantes à la FA-nv à l'initiation du traitement était associée à un risque accru de non-observance dans les deux cohortes.

Comparaison des taux de persistance aux AOD *versus* AVK un an après le début du traitement

Les taux de non-persistance à un an ont été plus élevés pour les nouveaux utilisateurs de dabigatran que pour les nouveaux utilisateurs d'AVK (36,8% contre 30,2%), conduisant à une différence significative de 6,6% [IC de 95% 5,5 ; 7,6]. Des résultats similaires ont été observés pour les nouveaux utilisateurs de rivaroxaban *versus* AVK (33,8% contre 27,8%), se traduisant en une différence significative de 6,0% [4,9 ; 7,0]. Des différences similaires ont été trouvées dans toutes les analyses de sous-groupes, sauf chez les patients de moins de 75 ans (non significative pour dabigatran vs AVK: 0,3% [-1,4 ; 1,8]; significative en faveur du rivaroxaban vs AVK: -2,6% [-4,3 ; -0,9]) et pour le dabigatran 150mg vs. AVK (non significative : -1,1% [-3,1 ; 0,7]).

Discussion

Résumé des résultats

Dans cette étude de cohorte basée sur des données médico-administratives nationales, l'observance à un an au traitement par AOD était sub-optimale chez les nouveaux utilisateurs avec FA-nv avec plus d'un patient sur trois non-observants. Les patients ayant une cardiopathie ischémique étaient particulièrement à risque de mauvaise observance.

L'autre volet de l'étude suggère une meilleure persistance du traitement chez les nouveaux utilisateurs d'AVK par rapport aux nouveaux utilisateurs de dabigatran ou rivaroxaban chez les patients de plus de 75 ans, en ayant pris en compte le décès ou le décès et switch comme évènement(s) compétitif(s).

Mise en perspective des résultats et portée clinique.

Les proportions de patients non-observants mesurées dans cette étude sont dans l'ordre de grandeur de ceux décrits dans la littérature⁹⁻¹³ même si toute comparaison directe reste difficile du fait de choix méthodologiques et de sélection de populations étudiées différents.

En termes de comparaison AVK *versus* AOD, nos résultats sont cohérents avec ceux retrouvés sur les taux d'arrêt dans les essais cliniques du dabigatran ou du rivaroxaban. La littérature observationnelle est globalement plus favorable aux AOD. Cependant des études récentes indépendantes menées sur trois grandes bases de données de trois pays différents (UK : CPRD, Japon, Suède) retrouvent des résultats comparables à notre étude¹⁴⁻¹⁶.

Ajoutés aux biais classiques inhérents aux études observationnelles incluant la possibilité de confusion résiduelle, il est probable que plusieurs facteurs importants n'aient pas été mesurés sur nos données et les estimations obtenues n'en tiennent donc pas compte. En effet, l'adhésion aux traitements oraux est un mécanisme complexe faisant intervenir divers facteurs comportementaux, socio-culturels mais relatifs au système de santé et à la prise en charge médicale. De plus ces études sur l'adhésion font l'hypothèse que les traitements remboursés étaient effectivement consommés.

De manière générale les taux de non-observance ou de non-persistance mesurés chez l'ensemble des anticoagulants oraux, AVK ou non-AVK, sont préoccupants, en particulier du fait du risque de la survenue de complications, principalement d'AVC, chez les patients sans couverture anticoagulante¹⁷⁻¹⁹. Malgré l'introduction des AOD, ces résultats suggèrent que l'adhésion à la thérapie anticoagulante orale pourrait ne pas être améliorée, restant un défi important dans la prise en charge des patients atteints de FA.

Des interventions pour rappeler ou tout simplement promouvoir auprès des patients et des prescripteurs les avantages d'une adhésion optimale aux anticoagulants oraux est nécessaire. On ne peut exclure qu'un meilleur suivi des patients sous AVK du fait de la réalisation des INR participe aux résultats observés en termes de comparaison de persistance à un an.

2. Evolution du nombre de remboursements des traitements par anticoagulants oraux en France entre 2011 et T3 2016 (dernière mise à jour)

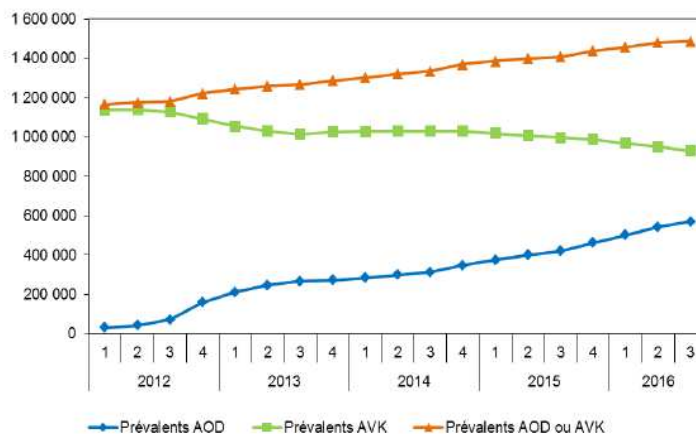


Figure 1. Prévalences trimestrielles des traitements AOD et AVK entre janvier 2012 et septembre 2016 (données inter-régimes, source SNIIRAM).

Tableau 1. Prévalences trimestrielles des traitements AOD et AVK entre janvier 2012 et septembre 2016 (données inter-régimes, source SNIIRAM).

Année	Trimestre	Prévalents* AOD	Prévalents* AVK	Prévalents* AOD ou AVK
2012	1	29 986	1 137 742	1 165 598
	2	42 725	1 139 731	1 175 825
	3	72 644	1 127 839	1 182 577
	4	159 659	1 093 182	1 223 329
2013	1	211 534	1 054 935	1 244 813
	2	246 719	1 030 386	1 259 967
	3	265 980	1 015 219	1 268 269
	4	272 577	1 027 237	1 286 535
2014	1	283 289	1 029 191	1 302 406
	2	300 020	1 030 830	1 321 469
	3	313 201	1 030 118	1 335 142
	4	348 295	1 031 159	1 369 935
2015	1	376 047	1 019 537	1 385 818
	2	401 267	1 007 307	1 398 873
	3	420 560	996 497	1 408 475
	4	462 479	986 993	1 439 015
2016	1	501 676	968 345	1 458 859
	2	541 948	951 296	1 481 376
	3	569 004	928 772	1 487 684

*Nombre de patients ayant au moins une délivrance du traitement considéré dans le trimestre

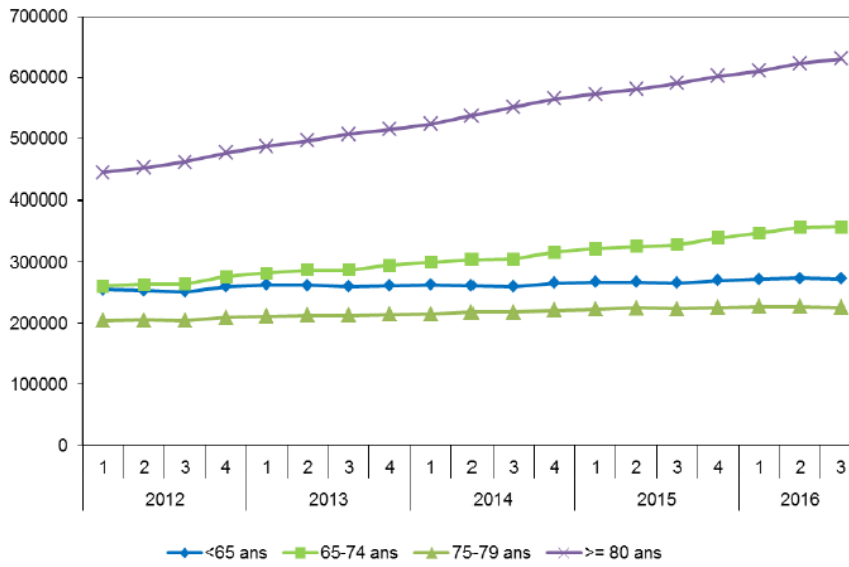


Figure 2. Prévalences trimestrielles des traitements AOD et AVK entre janvier 2012 et septembre 2016 par classe d'âges (données inter-régimes, source SNIIRAM).

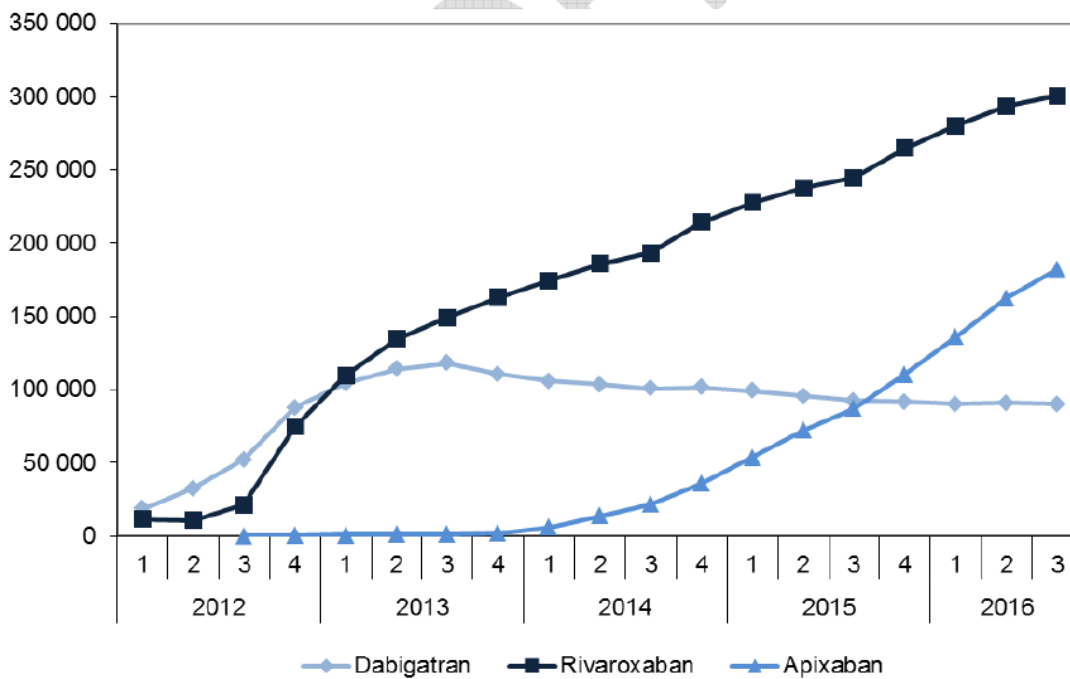


Figure 3. Prévalences trimestrielles du traitement par molécule d'AOD entre janvier 2012 et septembre 2016 par AOD.

Tableau 2. Prévalences trimestrielles des traitements AOD par type d'AOD entre janvier 2012 et septembre 2016 (données inter-régimes, source SNIIRAM).

		Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
2012	1	18 597	11 427	
	2	32 257	10 562	
	3	52 129	21 165	52
	4	87 461	74 643	319
2013	1	104 063	109 680	856
	2	114 190	134 392	1 116
	3	118 075	149 248	1 118
	4	110 448	163 059	1 904
2014	1	105 624	174 515	5 989
	2	103 395	185 828	13 938
	3	100 609	193 467	21 612
	4	101 467	214 165	35 922
2015	1	98 988	227 751	53 660
	2	95 407	237 685	72 094
	3	92 457	244 643	87 161
	4	91 464	264 768	110 625
2016	1	90 156	280 014	136 193
	2	90 815	293 614	162 537
	3	90 136	300 711	182 387

3. Sous-dosage et utilisation des anticoagulants oraux directs : éléments de bibliographie

Au cours de la réunion du 15 mars 2017 à l'ANSM, vous nous avez fait part d'un potentiel signal de mésusage chez des patients atteints de fibrillation auriculaire caractérisé par la prescription de posologie sub-optimale d'AOD à type, selon l'exemple donné ce jour-là, d'un comprimé par jour au lieu de deux (dabigatran). Cette pratique, toujours selon vos informations, semble être cantonnée à certains prescripteurs du Sud-est de la France. Vous nous avez demandé si une étude sur les données de l'Assurance Maladie pouvait évaluer cette pratique à l'échelle nationale. L'absence des données telles que la posologie prescrite ou les quantités réellement consommées par le patient ainsi que l'impossibilité de pouvoir distinguer ce type de prescription de la non-observance ou de la perte de vue rend l'exploration de ce potentiel signal dans les bases de données de l'Assurance Maladie difficile. Au cours de la réunion il a été proposé de recourir possiblement à d'autres bases comme celle d'IMS. Vous trouverez ci-dessous, pour information, des éléments bibliographiques sur cette problématique.

Outre la mauvaise adhésion aux traitements abordée en section 1, une des composantes de cette sous-utilisation est la prescription en sous-dosage, précisément la prescription des dosages faibles d'AOD (dabigatran 75/110, apixaban 2,5 ou rivaroxaban 10/15mg) chez patients devant être traités avec de forts dosages (dabigatran 150, apixaban 5 ou rivaroxaban 20mg) du fait d'un risque d'évènement thrombotique artériel élevé (AVC, embolies systémiques). Depuis leur commercialisation, plusieurs études ici référencées²⁰⁻²³, majoritairement basées sur des données cliniques de terrain avec en particulier l'étude turque multicentrique « RAMSES» ont rapportées une sous-utilisation et un sous-dosage des AOD dans la fibrillation auriculaire. Elles ont évalué notamment l'adéquation entre le dosage prescrit d'AOD avec le profil de risque thrombotique artériel des patients et leur fonction rénale. Même si ces études n'ont pas analysé l'impact de telles pratiques en termes de surrisque d'évènement artériel, comme dans les situations de non-observance, ces situations de sous-dosage interpellent car il a été en effet démontré à partir des données d'essais cliniques du dabigatran que le taux d'évènements artériels thrombotiques et hémorragiques était directement corrélé aux concentrations plasmatiques de cet AOD¹⁹.

Une récente étude publiée dans le BMJ²⁴ a investigué l'efficacité et la sécurité comparatives *versus* warfarine (AVK peu utilisé en France²⁵) en vie réelle des faibles dosages d'AOD : apixaban 2,5 mg, dabigatran 110 mg, and rivaroxaban 15 mg sur bases de données médico-administratives danoises. L'étude de cohorte a porté sur 55 644 nouveaux utilisateurs atteints de fibrillation auriculaire (apixaban n=4400; dabigatran n=8875; rivaroxaban n=3476; warfarine n=38 893) suivis un an et a utilisé la technique d'ajustement par l'inverse de la probabilité de traitement via le score de propension pour prendre en compte les différences de caractéristiques à l'entrée de la cohorte. Les auteurs concluent à l'absence de différence significative entre les trois AOD *versus* warfarine en termes d'efficacité. En termes de sécurité, les taux de saignement étaient significativement plus faibles pour le dabigatran, mais pas significativement différents pour l'apixaban et le rivaroxaban

comparativement à la warfarine. Ces résultats semblent donc rassurants. Cependant, cette étude ne répond pas de manière appropriée à la question de l'effet du sous-dosage par AOD ou des posologies réduites : elle porte sur l'efficacité et la sécurité comparatives des faibles dosages en général, question déjà traitée dans les essais cliniques^{6,7,26,27}. Pour répondre à la question posée du risque potentiel lié à une posologie inférieure à celle recommandée, il aurait fallu que tous les patients inclus soient effectivement en situation de sous-dosage comme par exemple débutant un faible dosage et ayant un risque artériel thrombotique élevé sans comorbidités justifiant la prescription d'un tel dosage (RCP : âge ≥ 80 ans et/ou insuffisance rénale modérée à sévère, etc.) ce qui n'est pas le cas dans cette étude.

En outre, cette étude présentait certaines limites en dépit d'une méthode combinant techniques de prise en charge de la confusion non mesurée et analyses de sensibilité. Parmi ces limites, il faut souligner les importantes différences de caractéristiques de patients avant ajustement, liées au choix d'avoir considéré pour l'analyse principale l'ensemble des patients incidents pour les traitements comparés. Ces différences sont visibles par exemple en termes d'âge moyen (dabigatran : 80 ans ; rivaroxaban : 78 ans ; apixaban : 84 ans *versus* warfarine : 71 ans), de proportion de sujets de plus de 85 ans (dabigatran : 28,4% ; rivaroxaban : 35,2% ; apixaban : 48,3% ; warfarine : 11,1%), ou de risque artériel thrombotique via le score de risque CHA2DS2VAsc moyen (dabigatran : 3,8 ; rivaroxaban : 3,6 ; apixaban : 4,3 *versus* warfarine : 3). Or elles ne peuvent être totalement prises en compte par les techniques statistiques comme le soulignent les différences standardisées après (max : 0.09) ajustement ou la comparaison des courbes de résultats sur la mortalité toutes causes, avant et après ajustement (Figure 1). Les analyses de sensibilité restreignant la comparaison des produits aux patients présentant la même indication ou aux patients âgés de plus de 80 ans sont une tentative de palier à ces limites mais le déséquilibre concernant l'âge est davantage marqué après 85 ans qu'après 80 ans, et dans un sens différent. Ceci explique probablement que les résultats de cette étude ne soient pas tous en cohérence avec ceux des essais cliniques du dabigatran et de l'apixaban. Pour ce dernier, est observée une surmortalité dans cette étude alors qu'elle est réduite *versus* warfarine dans les essais cliniques, soulignant la probable importance de la confusion non mesurée sur données observationnelles.

Enfin, cette étude ne permet pas de savoir si cette différence peut être reliée à des schémas de prescription inappropriés d'apixaban 2,5 mg en pratique clinique.

Une équipe française (Marjorie Bernier-Lahaie, CHU de Nice) a mené une étude de cohorte sur 552 patients dont 138 patients sous dabigatran et 414 sous rivaroxaban traités dans l'indication de prévention des accidents thromboemboliques en cas de FA. Dans cette étude présentée au congrès de la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT, Rouen) fin avril 2017 une non-conformité en termes de posologies recommandées a été observée dans 29% des prescriptions d'AOD, avec majoritairement des sous-dosages (71% des prescriptions non conformes) liés à des adaptations de doses non correctes dans 81% des cas et des posologies hors recommandations dans 19%. La non-conformité était plus élevée chez les patients sous rivaroxaban *versus* dabigatran (32% *versus* 12%). Les auteurs supposent que les sous-dosages pourraient être liés à la crainte des effets hémorragiques et rapportent que les patients concernés avaient « une

tendance à présenter plus d'accidents de type ischémique, en particulier pour le rivaroxaban ». Nous n'avons pas plus d'information à ce jour sur cette étude.

CONFIDENTIEL

Références bibliographiques

1. Xian Y, Wu J, O'Brien EC, *et al.* Real world effectiveness of warfarin among ischemic stroke patients with atrial fibrillation: observational analysis from Patient-Centered Research into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) study. *BMJ* 2015; h3786. doi:10.1136/bmj.h3786.
2. Hess PL, Mirro MJ, Diener H-C, *et al.* Addressing barriers to optimal oral anticoagulation use and persistence among patients with atrial fibrillation: Proceedings, Washington, DC, December 3-4, 2012. *Am Heart J* 2014; **168**: 239–247.e1. doi:10.1016/j.ahj.2014.04.007.
3. Wang C, Yang Z, Wang C, *et al.* Significant Underuse of Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Results from the China National Stroke Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; **23**: 1157–1163. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.006.
4. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GYH. Underuse of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med* 2010; **123**: 638–645.e4. doi:10.1016/j.amjmed.2009.11.025.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1139–1151. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; **365**: 883–891. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, *et al.* Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; **365**: 981–992. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; **37**: 2893–2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
9. Shore S, Carey EP, Turakhia MP, *et al.* Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: Insights from the Veterans Health Administration. *Am Heart J* 2014; **167**: 810–817. doi:10.1016/j.ahj.2014.03.023.
10. Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GYH, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost* 2015; **13**: 495–504. doi:10.1111/jth.12845.
11. Shore S, Ho PM, Lambert-Kerzner A, *et al.* Site-level variation in and practices associated with dabigatran adherence. *JAMA* 2015; **313**: 1443–1450. doi:10.1001/jama.2015.2761.
12. McHorney CA, Crivera C, Laliberté F, *et al.* Adherence to non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulant medications based on the Pharmacy Quality Alliance measure. *Curr Med Res Opin* 2015; **31**: 2167–2173. doi:10.1185/03007995.2015.1096242.
13. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2016; **18**: 1150–1157. doi:10.1093/europace/euv421.

14. Shiga T, Naganuma M, Nagao T, *et al.* Persistence of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in Japanese patients with atrial fibrillation: A single-center observational study. *J Arrhythmia* 2015; **31**: 339–344. doi:10.1016/j.joa.2015.04.004.
15. Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; **72**: 329–338. doi:10.1007/s00228-015-1983-z.
16. Johnson ME, Lefèvre C, Collings S-L, *et al.* Early real-world evidence of persistence on oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cohort study in UK primary care. *BMJ Open* 2016; **6**: e011471. doi:10.1136/bmjopen-2016-011471.
17. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, *et al.* Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016; **5**: e003074. doi:10.1161/JAHA.115.003074.
18. Sherwood MW, Douketis JD, Patel MR, *et al.* Outcomes of Temporary Interruption of Rivaroxaban Compared With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Results From the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; **129**: 1850–1859. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005754.
19. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, *et al.* The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: 321–328. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.104.
20. Başaran Ö, Dogan V, Beton O, *et al.* Suboptimal use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: Results from the RAMSES study. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**: e4672. doi:10.1097/MD.0000000000004672.
21. Alamneh EA, Chalmers L, Bereznicki LR. Suboptimal Use of Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Has the Introduction of Direct Oral Anticoagulants Improved Prescribing Practices? *Am J Cardiovasc Drugs* 2016; **16**: 183–200. doi:10.1007/s40256-016-0161-8.
22. Chowdhry U, Jacques A, Karovitch A, Giguère P, Nguyen M-L. Appropriateness of Dabigatran and Rivaroxaban Prescribing for Hospital Inpatients. *Can J Hosp Pharm* 2016; **69**: 194–201.
23. Howard M, Lipshutz A, Roess B, *et al.* Identification of risk factors for inappropriate and suboptimal initiation of direct oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2017; **43**: 149–156. doi:10.1007/s11239-016-1435-3.
24. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GYH, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017; j510. doi:10.1136/bmj.j510.
25. Maura G, Blotière P-O, Bouillon K, *et al.* Comparison of the Short-Term Risk of Bleeding and Arterial Thromboembolic Events in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Newly Treated With Dabigatran or Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonists. *Clinical Perspectives: A French Nationwide Propensity-Matched Cohort Study. Circulation* 2015; **132**: 1252–1260. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015710.

26. Halvorsen S, Atar D, Yang H, *et al.* Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; **35**: 1864–1872. doi:10.1093/eurheartj/ehu046.
27. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, *et al.* Efficacy and Safety of Dabigatran Compared With Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: A RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) Trial Analysis. *Circulation* 2014; **129**: 961–970. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.

CONFIDENTIEL

Annexe 3. Communiqué de presse commun Assurance maladie – Société française de cardiologie : « adhésion insuffisante aux traitements anticoagulants oraux ».



Communiqué de presse
13 Septembre 2018

#Cohorte #pharmacoépidémiologie #cardiologie
#anticoagulantsoraux #AOD #AVK #fibrillationauriculaire

Adhésion insuffisante aux traitements anticoagulants oraux

Nouvelle étude réalisée par la CNAM sur les taux d'arrêt comparés entre les différents anticoagulants oraux

Une étude de cohorte, réalisée en 2017 par le département des études de santé publique de la Caisse nationale de l'Assurance Maladie (Cnam), a mesuré les taux d'arrêt des traitements anticoagulants oraux de près de 35 000 patients avec fibrillation auriculaire non valvulaire, à partir des données des bases médico-administratives françaises (Sniiram-PMSI).

Qu'il s'agisse des patients débutant un traitement par anticoagulants oraux d'action directe (AOD : dabigatran ou rivaroxaban) ou par antivitamines K (AVK), la fréquence des arrêts de traitement dans la première année suivant le début du traitement est élevée : 1 patient sur 5 arrête son traitement pendant au moins 60 jours. Cette fréquence est encore plus élevée si l'on tient compte du nombre de patients qui changent de type de traitements anticoagulants oraux : elle atteint alors 1 patient sur 3. Et moins d'un patient sur 5 reprend un traitement dans les quatre mois suivant l'arrêt.

Les résultats de la comparaison des taux d'arrêt entre nouveaux utilisateurs d'AOD et d'AVK suggèrent que l'adhésion au traitement AOD, dabigatran ou rivaroxaban, n'est pas meilleure qu'avec le traitement AVK.

Importance de l'adhésion au traitement anticoagulant oral dans la fibrillation auriculaire

La **fibrillation auriculaire touche plus d'un million de patients en France** ; elle est associée à un **excès de mortalité et reste une des causes principales d'accident vasculaire cérébral ischémique (AVC), d'insuffisance cardiaque et de morbidité cardiovasculaire**. Depuis 2012, de nouveaux anticoagulants oraux ou AOD (dabigatran, rivaroxaban et apixaban) sont disponibles comme alternative aux AVK dans la prévention des AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire. Ils sont recommandés en première intention par la Société européenne de cardiologie depuis 2016. En plus de réduire le risque d'hémorragie intracrânienne *versus* AVK, les AOD sont associés à une utilisation facilitée pour le patient avec la suppression du suivi biologique régulier et un schéma posologique fixe. Une amélioration de l'adhésion au traitement anticoagulant oral, souvent décrite comme insuffisante avec le traitement par AVK, était donc attendue avec le traitement AOD.

Sensibilisation des prescripteurs

La Société française de cardiologie (SFC) et la Cnam s'associent pour rappeler les trois points clés aux prescripteurs qui suivent :

1. La fibrillation auriculaire est une maladie grave et la mortalité associée à sa principale complication, l'AVC, peut être en grande partie réduite par la prise d'anticoagulants oraux ;
2. L'adhésion optimale à ces traitements, obligatoire pour assurer leur pleine efficacité, doit ainsi être discutée avec les patients et régulièrement contrôlée, notamment chez ceux traités par AOD pour lesquels un suivi biologique n'est pas nécessaire ;
3. Face aux patients ayant décidé d'arrêter de leur propre chef le traitement, une discussion doit être engagée pour comprendre les raisons d'arrêt incluant la recherche d'effets indésirables hémorragiques ou pas, et mettre en place des actions pour améliorer l'adhésion au traitement.

Pour prendre connaissance de l'étude dans son intégralité, aller sur <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/phar.2046>

A propos de la Caisse nationale de l'Assurance Maladie (Cnam)

Etablissement public national à caractère administratif, sous la double tutelle du ministère des Solidarités et de la Santé (chargé de la Sécurité sociale) et du ministère de l'Action et des Comptes publics, la Caisse nationale de l'Assurance Maladie (Cnam) gère, au niveau national, les branches Maladie et Accidents du travail / Maladies professionnelles du régime général de Sécurité sociale.

Avec plus de 2 200 salariés, elle constitue la tête de pont opérationnelle du régime d'assurance maladie obligatoire en France. Elle pilote, coordonne, conseille et appuie l'action des organismes locaux qui composent son réseau (CPAM, DRSM, Ugecam, Carsat, CGSS...). Elle mène les négociations avec les professionnels de santé au sein de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam). Elle concourt ainsi, par les actions de gestion du risque ou les services en santé qu'elle met en œuvre, à l'efficacité du système de soins et au respect de l'Objectif national de dépenses d'assurance maladie (Ondam). Elle participe également à la déclinaison des politiques publiques en matière de prévention et informe chaque année ses assurés pour les aider à devenir acteurs de leur santé.

Contacts presse de la Caisse nationale de l'Assurance Maladie :

presse.cnam@assurance-maladie.fr

Perrine Carriau - 01 72 60 17 64

Caroline Reynaud - 01 72 60 14 89

 [Suivez notre actualité sur Twitter !](#)

Annexe 4. Nouveaux anticoagulants oraux et prise en charge de la maladie thromboembolique chez les patients atteints de cancer, demande de l'Institut National du Cancer



CNAMTS

Monsieur Nicolas REVEL
Directeur général
50 avenue du Pr André Lemierre
75020 PARIS

Boulogne-Billancourt, le 26 novembre 2016

Dossier suivi par :

Stéphanie BESNARD, Chef de projets
Département Recommandations
et bon usage du médicament
Téléphone : 01 41 10 16 33
sbesnard@institutcancer.fr

Réf : SB/OS/ChB/TB/AB/2015-50

Objet : Nouveaux anticoagulants oraux et prise en charge de la maladie thromboembolique chez les patients atteints de cancer

Monsieur le Directeur général,

Le Pr Dominique Farge-Bancel, secrétaire du Groupe francophone thrombose et cancer, m'a sollicitée en vue d'obtenir un soutien de la part de l'Institut national du cancer (INCa) concernant la mise à jour des recommandations de bonne pratique sur la prise en charge préventive et curative de la maladie thromboembolique chez les patients atteints de cancer, et en particulier sur la place des anticoagulants oraux d'action directe.

Avant d'envisager un tel investissement de la part de l'INCa et compte tenu de la priorisation que je souhaite mettre en place dans nos travaux relatifs aux recommandations de bonne pratique dans le champ de la cancérologie, je souhaiterais connaître l'état réel des prescriptions de ces molécules (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) chez les patients atteints de cancer en France et recueillir votre avis sur ce besoin d'actualisation des recommandations de prise en charge.

Mes services sont à votre disposition pour toute information complémentaire.

Je vous remercie de votre retour et vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur général, l'expression de ma considération distinguée.



Pr. Agnès BUZYN
Présidente

**Madame la Professeure Agnès BUZYN
Présidente de l'Institut National du
Cancer (INCa)
52 avenue André Morizet
92 513 BOULOGNE-BILLANCOURT Cedex**

Date : **15 MARS 2016**

N/réf. : DDGOS/DOS/DPROD- D – 2016 – 750
V/réf : SB/OS/CHB/TB/AB/2015-50

*Affaire suivie par Stéphanie Dubois - ☎ 01.72.60.14.74
Géric Maura - ☎ 01.72.60.23.38*

Objet : Nouveaux anticoagulants oraux et prise en charge de la maladie thromboembolique chez les patients atteints de cancer

Madame la Présidente,

Vous m'avez interrogé sur « *l'état réel des prescriptions des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) chez les patients atteints de cancer en France* » dans le cadre de la prise en charge de la maladie thromboembolique chez ces patients, et questionné « *sur le besoin d'actualisation des recommandations de prise en charge* ».

A partir des données des bases SNIIRAM-PMSI disponibles en routine et issues de nos études en cours, je peux vous indiquer que :

- **parmi les patients du régime général *stricto sensu* débutant un traitement anticoagulant oral non antivitamines K (dabigatran, rivaroxaban ou apixaban) au cours de l'année 2013 (naïfs de tout traitement anticoagulant dans les deux ans qui précèdent l'instauration) soit 135 897 patients, 5,4% (7 390) avaient un antécédent de cancer « récent » à l'initiation ;**
- **parmi les patients du régime général *stricto sensu* débutant un anticoagulant non AVK (dabigatran, rivaroxaban ou apixaban) en 2013 et identifiés comme étant traités dans le cadre de la prise en charge de la maladie thromboembolique, embolie pulmonaires (EP) ou thromboses veineuses profondes (TVP), soit 19 268 patients, 5,3% (1 029) avaient un antécédent de cancer « récent » à l'initiation ;**
- ces proportions étaient respectivement de 9% et 9,3% dans la cohorte de patients débutant un traitement par AVK.

Ces chiffres doivent être interprétés à la lumière des définitions utilisées dans les protocoles d'études en cours d'une part, et des limites inhérentes aux bases de données médico-administratives utilisées d'autre part :

- seuls les patients avec « cancer actif ou récent » c'est-à-dire cancer identifié dans les deux années glissantes précédant l'initiation du traitement anticoagulant en 2013, ont été pris en compte ;
- ces cancers ont été identifiés dans les bases SNIIRAM-PMSI, à l'aide des trois sources complémentaires suivantes : hospitalisations, mise sous ALD et actes de radiothérapie ;
- les données utilisées ne permettent pas une identification directe et exhaustive des thromboses veineuses profondes (part ambulatoire) à la différence des embolies pulmonaires hospitalisées, le nombre des patients traités dans cette indication est donc probablement sous-estimé.

Concernant la pertinence d'actualisation des recommandations de bonne pratique sur la prise en charge préventive et curative de la maladie thromboembolique chez les patients atteints de cancer, voici des éléments de réponse, basés notamment sur une revue de la littérature scientifique disponible :

Maladie thromboembolique veineuse et antithrombotiques : contexte français

L'ensemble des spécialités d'anticoagulants oraux (ACO) non AVK (dabigatran, PRADAXA® ; rivaroxaban, XARELTO® et apixaban, ELIQUIS®) ont démontré leur efficacité, *versus* AVK (en relais d'héparine), dans le traitement et la prévention des récurrences des TVP/EP avec une sécurité d'emploi égale ou améliorée, malgré des différences méthodologiques dans les essais cliniques de phase III. Les trois molécules disponibles ont en effet pour indication : « *Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte* ». Notons toutefois qu'en France le laboratoire commercialisant le PRADAXA® n'a pas demandé le remboursement de ses spécialités dans cette indication. [1]

Les AVK sont quant à eux indiqués depuis longtemps dans la même indication mais « *en relais de l'héparine* ».

Si le fondaparinux ou les héparines notamment de bas poids moléculaires (HBPM) possèdent une indication préventive et/ou curative des TVP/EP, certaines spécialités d'HBPM, telles qu'INNOHEP® (tinzaparine) et FRAGMINE® (daltéparine), présentent l'indication spécifique chez le patient cancéreux : « *Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie* ».

Enfin, du fait de l'indication des trois ACO non AVK dans la plus large population de patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (FA-nv), il est attendu qu'un nombre croissant de patients utilise déjà ces médicaments au moment du diagnostic de leur cancer.

Anticoagulants oraux non AVK et cancer : données des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP)

À ce jour les RCP des anticoagulants non AVK dabigatran et apixaban indiquent que leur « *efficacité et sécurité dans le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récurrence de TVP et d'EP n'a pas été établie chez les patients atteints de cancer évolutif* ».

Aucune mention concernant ce groupe de patient n'est retrouvée dans le RCP des spécialités à base de rivaroxaban.

...

Du fait du contenu actuel de leurs autorisations de mise sur le marché (AMM), la prescription des ACO non AVK chez le patient cancéreux, en l'absence de comorbidités type fibrillation auriculaire et en particulier dans la prévention des récurrences d'EP/TVP, peut être considérée *stricto sensu* comme utilisation hors AMM.

Anticoagulants oraux non AVK et cancer : données des essais cliniques

Aucun essai clinique de phase III n'a été mené pour évaluer chez le patient cancéreux le bénéfice/risque des anticoagulants non AVK *versus* AVK et/ou héparines. Cependant, différentes analyses en sous-groupes, revue systématique ou méta-analyses basées sur les données des essais cliniques pivots des trois ACO non AVK dans la maladie thromboembolique veineuse (EINSTEIN, AMPLIFY et RE-COVER) ont été publiées. [2-8].

Elles ne retrouvent pas de différences en termes d'efficacité ou de sécurité entre anticoagulants AVK et non AVK mais soulignent toute la difficulté de généraliser ces conclusions du fait du nombre très faible de patients atteints de cancer inclus dans ces essais (3 à 6%) et la nécessité de réaliser une étude *ad hoc* [2-9].

Anticoagulants oraux non AVK et cancer : utilisation « en vie réelle »

On ne retrouve pas à ce jour d'étude observationnelle publiée ayant spécifiquement évalué l'efficacité et la sécurité comparative de ces traitements *versus* AVK et/ou héparines.

Les ACO non AVK présentent des avantages sur leurs alternatives thérapeutiques : la voie orale *versus* HBPM (sous cutané) et l'absence de nécessité de suivi biologique *versus* AVK [9;10].

Il est bien établi que le cancer est associé à un risque thromboembolique et hémorragique élevé. Ainsi, du fait que les patients cancéreux présentent un risque thrombotique supérieur à la population générale, il faut démontrer que la dose utilisée dans les indications FA-nv ou TVP/EP dans la population générale est à même de fournir la même protection contre les événements thromboemboliques chez les patients avec cancer.

L'étude RE-ALIGN, une étude de phase II du dabigatran *versus* warfarine chez les patients avec des valves aortiques mécaniques, a été arrêtée prématurément en raison de l'augmentation des événements thrombotiques (mais aussi hémorragiques) dans le bras dabigatran, malgré l'utilisation d'une dose de dabigatran deux fois plus élevée que celle utilisée pour la FA-nv [11]. Ces résultats ont amené à contre-indiquer l'utilisation du dabigatran chez les patients présentant des valves cardiaques mécaniques et suscitent également des inquiétudes pour l'utilisation des ACO non AVK chez les patients présentant un potentiel thrombotique élevé, y compris les patients atteints de cancer.

L'impact des modifications physiologiques souvent retrouvées spécifiquement chez le patient cancéreux (anorexie, nausées et vomissements, faible poids corporel ou dénutrition, altération de la fonction hépatique et/ou rénale, immunosuppression, etc.) sur le rapport bénéfice/risque « en vie réelle » des ACO non AVK, n'est cependant pas établi chez ces patients ; en particulier concernant un traitement pris par voie orale [9]. Ces modifications sont d'ailleurs retrouvées comme facteurs expliquant la moindre efficacité des anticoagulants AVK *versus* les HBPM chez le patient cancéreux [12], faisant des héparines le traitement de référence de la maladie thromboembolique chez ces patients [9;13;14].

Enfin, il faut également prendre en compte les caractéristiques propres des ACO non AVK. Ce sont des médicaments éliminés par voies hépatique et rénale (principalement rénale pour le dabigatran, contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère), présentant aussi des interactions

...

pharmacologiques avec des médicaments fréquemment utilisés chez les patients cancéreux (implication du métabolisme via CYP3A4 et P-glycoprotéine) et il est impossible de quantifier leur anticoagulation, décrite comme prédictible [9].

Enfin il n'existe pas d'antidote pour le rivaroxaban et l'apixaban.

En conclusion,

- en l'absence d'études disponibles ayant évalué le bénéfice/risque des anticoagulants oraux non AVK dans le cadre de la prise en charge (curative et préventive) de la maladie thromboembolique chez les patients cancéreux;
- en raison de l'existence d'alternatives thérapeutiques sur le marché français (HBPM, *tinzaparine* et *daltéparine*) ;
- en raison des propriétés même des anticoagulants oraux non AVK (élimination par voies hépatique et rénale, interactions pharmacologiques avec des médicaments fréquemment utilisés chez les patients cancéreux, absence d'antidote) ;

une éventuelle utilisation de ces médicaments chez les patients cancéreux devrait être extrêmement prudente et se restreindre uniquement aux patients présentant des contre-indications pour les HBPM indiquées chez le patient cancéreux ou autres alternatives orales telles que les AVK pour lesquels une surveillance de l'anticoagulation et un antidote existent.

La prescription doit s'inscrire dans une démarche d'évaluation individuelle du bénéfice risque de ces traitements, après consultation de l'avis d'un spécialiste et prise en compte de la préférence du patient.

Je vous prie de croire, Madame la Présidente, à l'assurance de ma considération distinguée.



Nicolas REVEL

...

Annexe 5. Rapport «Anticoagulants oraux directs et effets indésirables non hémorragiques : résultats d’une analyse de symétrie de séquences » adressé à l’ANSM le 17 Avril 2018

Anticoagulants oraux directs et effets indésirables non hémorragiques : résultats d’une analyse de symétrie de séquence.

Département des études en santé publique (Cnam/DSES/DESP),
en collaboration avec l’Inserm, Bordeaux Population Health Research Center,
UMR 1219.

Rapport du 17 Avril 2018

A l’attention de :

- Gwennaëlle Even, chef d’équipe Produits cardiovasculaire, thrombose, métabolisme, Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie ;
- Rosemary Dray-Spira, chef du Pôle épidémiologie des produits de santé ;
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.



Table des matières

Auteurs de l'étude.....	4
Liste des tableaux.....	5
Liste des annexes	5
Listes des abréviations.....	6
Résumé de l'étude.....	7
1. Rationnel de l'étude.....	8
2. Objectif de l'étude	9
3. Méthode.....	9
3.1. Sources de données	9
3.2. Population d'étude.....	9
3.3. Analyse de symétrie de séquence (<i>sequence symmetry analysis</i>).....	9
3.3.1. Présentation de la méthode.....	9
3.3.2. Population d'analyse	10
3.3.3. Evènements d'intérêt.....	10
3.3.4. Analyses statistiques	10
4. Résultats.....	12
4.1. Population des nouveaux utilisateurs d'anticoagulants oraux éligibles à la SSA.....	12
4.2. Potentiels signaux de sécurité identifiés.....	12
4.3. Analyses de sensibilité.....	12
5. Discussion.....	18
5.1. Validé des résultats obtenus par analyse de symétrie de séquence	18
5.2. Mise en perspective des signaux de sécurité observés.....	19
5.2.1. Signaux d'atteintes rénales	19
5.2.2. Signal d'anémie	19
5.2.3. Signaux d'atteinte toxiques aiguës du foie et de troubles fonctionnels gastro-intestinaux.....	19
6. Conclusions et perspectives.....	20
Références bibliographiques.....	21
Annexes	24

Auteurs de l'étude

Etude réalisée par:

- **Département des études en santé publique de la Caisse nationale de l'assurance maladie (Cnam) :**
Géric Maura, Cécile Billionnet, Joël Coste, Alain Weill, Anke Neumann

en collaboration avec :

- **Inserm, Bordeaux Population Health Research Center (UMR 1219), équipe Pharmacoépidémiologie :**
Antoine Pariente

CONFIDENTIEL

Résumé de l'étude

Dans le cadre du partenariat entre l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Caisse nationale de l'Assurance Maladie (Cnam) sur l'étude de l'utilisation et de la sécurité des anticoagulants oraux (ACO), la Cnam a interrogé la direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie de l'ANSM sur les nouveaux potentiels signaux de sécurité concernant des effets indésirables non hémorragiques attribuables aux anticoagulants oraux directs (AOD). En utilisant les informations de la notification spontanée et des rapports périodiques de pharmacovigilance, la direction nous a transmis quatre types de signaux pour investigation : atteintes hépatiques, rénales, cutanées sévères et hématologiques. De fréquents effets indésirables gastro-intestinaux ont également été rapportés dans la littérature.

L'objectif de cette étude était d'évaluer une possible association entre la prescription d'AOD et la survenue d'une ou plusieurs des cinq entités cliniques à partir des bases médico-administratives françaises.

A partir des bases médico-administratives françaises (DCIR-PMSI), une analyse de symétrie de séquence (SSA) a été réalisée en utilisant les données de remboursements de 386 081 nouveaux utilisateurs d'AOD entre 2013 et 2015 affiliés au régime général *stricto sensu*. La SSA est une méthode reposant sur l'hypothèse qu'un médicament responsable d'un effet indésirable, sera prescrit plus souvent avant la survenue de cet effet qu'après sa survenue.

Les événements rénaux, hépatiques, cutanés et hématologiques ont été identifiés à l'aide des codes CIM-10 des diagnostics principaux des séjours hospitaliers (base PMSI) tandis que les événements gastro-intestinaux ont été identifiés à l'aide des délivrances/remboursements de médicaments spécifiques des troubles fonctionnels gastro-intestinaux. L'asymétrie dans la distribution de chaque événement d'intérêt avant et après le début d'un traitement AOD a donc été utilisée pour tester l'association entre initiation d'AOD et survenue de cet événement.

Des témoins négatifs (glaucome) et positifs (hémorragies, troubles dépressifs) ont été utilisés et les analyses ont été répliquées sur une cohorte de 310 195 patients ayant débuté un traitement par antivitamine K (AVK) identifiée similairement à la cohorte des initiateurs d'AOD.

Les associations positives retrouvées entre initiation d'ACO et témoins positifs (dont les hémorragies hospitalisées) et l'absence d'association entre ces médicaments et le témoin négatif suggèrent que la SSA est un outil utilisable sur les données médico-administratives françaises pour l'évaluation de signaux de sécurité des ACO.

Les risques d'hospitalisation pour atteintes toxiques aiguës du foie (rare) et de troubles fonctionnels gastro-intestinaux (plus fréquents) apparaissaient comme de potentiels effets indésirables liés aux AOD. Un risque d'atteinte rénale sous AOD ne peut être exclu. En attendant la confirmation de ces signaux et notamment l'étude de leur temporalité, une surveillance biologique hépatique des patients débutant un traitement AOD paraît justifiée au vu de la convergence des résultats de cette étude avec la littérature pré- et post-AMM sur le risque hépatique.

1. Rationnel de l'étude

Les anticoagulants oraux (ACO) non-antivitamine K (AVK) ou anticoagulants oraux directs (AOD : dabigatran, rivaroxaban, apixaban) ont connus une diffusion rapide et massive en France, particulièrement après leur extension d'indication dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les patients avec fibrillation auriculaire non valvulaire (FA-nv) fin 2012¹.

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Caisse nationale de l'Assurance Maladie (Cnam) ont conjointement mené en 2014 deux études évaluant l'efficacité et la sécurité comparative des AOD à court terme *versus* AVK (études NACO et risques associés)^{2,3}. L'étude réalisée chez les patients débutant un traitement n'a pas retrouvé de sur-risque d'événements thromboemboliques artériels ni d'hémorragie dans les 90 jours suivant l'initiation d'un traitement AOD comparativement aux AVK³. Depuis, les résultats de la littérature observationnelle internationale n'ont pas remis en cause la balance bénéfice-risque des AOD, confirmant que les AOD étaient au moins aussi efficaces que les AVK dans la prévention des AVC à court et moyen terme, tout en réduisant le risque d'hémorragie intracérébrale *versus* AVK malgré une augmentation du risque d'hémorragies digestives⁴. Devant ces nombreux résultats provenant de sources de données différentes et cohérents avec ceux des essais cliniques randomisés, la poursuite des études « Nouveaux anticoagulants oraux et risques associés - NACORA » envisagée avec allongement du suivi a été abandonnée au profit de l'exploration du profil de sécurité des AOD en dehors des effets hémorragiques.

Dans le cadre du partenariat ANSM-Cnam sur l'étude de l'utilisation et de la sécurité des ACO, nous avons interrogés en Avril 2016 la direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie de l'ANSM sur les nouveaux potentiels signaux de sécurité concernant des effets indésirables non hémorragiques attribuables aux AOD (Annexe 1). Parmi les effets indésirables potentiels issus de la notification spontanée et des rapports périodiques de pharmacovigilance, les signaux suivants nous ont été transmis pour investigation :

- atteintes hépatiques : *« ce sont des anomalies biologiques qui sont essentiellement rapportées (élévation des transaminases et des gamma GT, hyperbilirubinémie). Des cas d'insuffisance hépatique sont également rapportés dans les PSUSA »* ;
- atteintes rénales, *« essentiellement d'insuffisance rénale aiguë à type de néphropathies tubulointerstitielles »* ;
- atteintes cutanées sévères, *« telles que les vascularites/purpuras vasculaires »* et,
- atteintes hématologiques (*« thrombopénies, purpura thrombocytopénique, anémies, agranulocytose, etc »*).

A ces signaux nous avons ajouté l'exploration de potentiels effets indésirables gastro-intestinaux suite à la réalisation d'études sur l'adhésion aux AOD et à la discussion qui en a découlé faisant apparaître que ces effets pourraient représenter des motifs d'arrêt chez les patients traités par AOD⁵⁻⁷. De fréquents cas d'effets indésirables gastro-intestinaux étaient aussi rapportés dans la littérature avec le dabigatran⁸.

2. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer la possible association entre la prescription d'AOD et la survenue de ces cinq types d'effets indésirables à partir des bases médico-administratives françaises.

3. Méthode

3.1. Sources de données

Les données utilisées pour la réalisation de ces études sont issues des données du régime général *stricto sensu* provenant des bases de données médico-administratives françaises (données de consommation inter-régimes, DCIR, chaînées aux données d'hospitalisation du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, PMSI du champ médecine-chirurgie-obstétrique).

3.2. Population d'étude

Parmi les personnes affiliées au régime général *stricto sensu* ou décédés entre janvier 2010 et décembre 2015, la population de l'étude était constituée des patients naïfs de tout traitement anticoagulant oral (aucun remboursement d'anticoagulant oral, AOD et AVK, entre le 1/1/2010 et le 31/12/2012) et qui avaient initié un AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) entre le 1/1/2013 et le 31/12/2015, période définie comme période d'inclusion.

3.3. Analyse de symétrie de séquence (*sequence symmetry analysis*)

3.3.1. Présentation de la méthode

L'analyse de symétrie de séquence (*sequence symmetry analysis, SSA*) est une méthode de détection de signal développée en 1996 par Jesper Hallas⁹. Elle est basée sur l'hypothèse qu'un médicament responsable d'un effet indésirable sera prescrit plus souvent avant la survenue de cet effet qu'après sa survenue. Ainsi l'asymétrie dans la distribution d'un événement d'intérêt avant et après l'initiation du médicament suspecté est utilisée pour évaluer l'association entre ce médicament et l'évènement d'intérêt.

Sa validité et sa spécificité comme méthode complémentaire à la notification spontanée pour la détection d'effets indésirables, avec¹⁰⁻¹² ou sans¹³ hypothèse *a priori*, ont été démontrées à partir d'études ayant utilisé les bases de données médico-administratives^{14,15}.

A l'ère des grandes bases de données médico-administratives et des *big data*, son utilisation en pharmacoépidémiologie est croissante^{13,16}.

Les événements peuvent être identifiés dans les bases de données médico-administratives par une hospitalisation ou une délivrance/remboursement d'autres médicaments traceurs ou *proxy* de cet effet indésirable.

Les raisons justifiant le choix de cette méthode sont multiples. Faisant partie des méthodes de cas prenant le sujet comme son propre témoin, la SSA présente donc l'avantage d'être par défaut ajustée sur les caractéristiques des patients constantes au cours du temps. Dans notre cas, elle

permettait avec des traitements statistiques simples, l'évaluation simultanée de cinq signaux de sécurité correspondant à des entités cliniques bien distinctes qui aurait autrement nécessité, avec l'utilisation d'autres schémas d'études comme l'approche cohorte, la réalisation de cinq études spécifiques avec des ajustements propres à chaque type d'évènement.

3.3.2. Population d'analyse

Parmi la cohorte de nouveaux utilisateurs d'AOD définie ci-dessus, et pour chaque définition d'un évènement d'intérêt, seuls les patients ayant présenté l'évènement d'intérêt sur l'ensemble de la période d'inclusion ont été inclus dans l'analyse.

3.3.3. Evènements d'intérêt

Les évènements d'intérêt correspondent aux cinq types d'évènements définis en introduction et dont les définitions ont été adaptées aux données des bases DCIR-PMSI (Annexe 2). Ainsi les évènements hépatiques, rénaux, cutanés ont été définis à l'aide des codes diagnostic CIM-10 des séjours hospitaliers (base PMSI) ainsi que les évènements hématologiques, en l'absence des résultats biologiques dans les bases. Seuls les diagnostics principaux des résumés d'hospitalisation ont été utilisés pour leur identification.

Les évènements gastro-intestinaux ont quant à eux été définis à l'aide des délivrances/remboursements de médicaments.

3.3.4. Analyses statistiques

Estimation des *sequence ratios* ajustés

Les patients inclus ont été classés en fonction de l'ordre temporel de leurs séquences « initiation d'AOD → évènement d'intérêt » ou « évènement d'intérêt → initiation d'AOD ». Cette classification s'est faite en considérant trois fenêtres de temps d'étude : 3, 6 et 12 mois.

Un rapport de séquence brut ou *sequence ratio* (SR) a été calculé en divisant le nombre de patients ayant la séquence « initiation d'AOD → évènement d'intérêt » par le nombre de patient concerné par la séquence « évènement d'intérêt → initiation d'AOD » pour chaque fenêtre d'étude. Ce *sequence ratio* brut a été divisé par un *null-effect sequence ratio* afin de prendre en compte de possibles variations à la fois dans la tendance de survenue des évènements d'intérêt et de celle de la prescription des AOD au cours du temps^{10,16}. Ainsi un rapport de séquence ajusté ou *sequence ratio* ajusté assorti d'un intervalle de confiance à 95% (SRa, IC 95%) a été calculé.

Définition d'un signal.

Un évènement d'intérêt a été considéré comme potentiel effet indésirable associé à la prescription d'un AOD, c'est-à-dire comme un signal de sécurité si les deux conditions suivantes étaient remplies :

- une association positive et significative retrouvée pour cet évènement c'est-à-dire la borne basse de l'intervalle de confiance du SRa était supérieure à 1 ;

- cette association significativement positive devait être valide c'est-à-dire retrouvée dans les trois fenêtres de temps testées ; ainsi une association positive devenant significative avec l'allongement de la période de la fenêtre de temps n'était pas considérée valide.

Analyse de sous-groupes

Les analyses ont été menées pour la totalité des nouveaux utilisateurs d'AOD et séparément pour chaque molécule d'AOD, patients débutant le dabigatran ou le rivaroxaban ou l'apixaban, du fait des différences pharmacologiques entre les trois molécules d'AOD.

Une analyse a été réalisée dans le sous-groupe de patients avec FA après exclusion des antécédents récents de thromboses veineuse profonde, embolie pulmonaire ou actes orthopédiques des membres inférieurs.

Analyses de sensibilité

Outre la prise en compte des tendances temporelles basales de survenue de la prescription du médicament évalué et des événements d'intérêt, la SSA est une méthode qui repose sur l'hypothèse que l'événement d'intérêt ne modifie pas la probabilité d'une exposition ultérieure. Comme les autres schémas d'étude observationnelle, elle est sensible au biais de détection et d'indication. Afin de renforcer la validité des résultats observables, en particulier de mettre en évidence la présence potentielle de tels biais, et ainsi aider à l'interprétation des résultats, deux analyses de sensibilité ont été réalisées.

D'une part, l'utilisation de la SSA sur les bases médico-administratives françaises pour la surveillance des effets indésirables aux ACO a été testée en utilisant des événements dit témoins, pour lesquels des résultats connus existent vis-à-vis des ACO et étaient donc vérifiables avec la méthode :

- deux témoins positifs : hospitalisation pour hémorragie, effet indésirable bien connu des ACO et initiation d'un traitement antidépresseur, la survenue de troubles dépressifs plus fréquemment après le début d'un traitement cardiovasculaire qu'avant a été démontré dans l'étude princeps de la méthode⁹ ;
- un témoin négatif : glaucome (hospitalisé ou traité par médicament) dont la survenue n'a pas à ce jour été lié à l'exposition aux AOD.

D'autre part, l'ensemble des analyses a été répliqué dans une cohorte de nouveaux utilisateurs d'AVK. La cohorte répondait strictement aux mêmes critères que la population de nouveaux utilisateurs d'AOD. Les AVK ont été utilisés en tant que comparateurs actifs et alternative thérapeutique, partageant une indication thérapeutique commune aux AOD (prévention des AVC chez les patients atteints de FA) dans le même objectif d'identification de potentiels biais dans les résultats observés chez les AOD.

Les analyses ont été réalisées à partir de la version 9.2 du logiciel SAS (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina) au Département des études en santé publique (DSES/DESP) sous la responsabilité des chefs de département et la direction DSES/DESP et du médecin conseil national.

4. Résultats

4.1. Population des nouveaux utilisateurs d'anticoagulants oraux éligibles à la SSA

Les caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'AOD et d'AVK éligibles à la SSA sont présentées en Annexe 3.

4.2. Potentiels signaux de sécurité identifiés

Le **tableau 1** présente l'ensemble des résultats de la SSA pour les nouveaux utilisateurs d'AOD et d'AVK pour chaque définition d'évènement d'intérêt et chaque fenêtre temporelle d'analyse en indiquant le nombre de patients par type de séquences et les SRA.

Les signaux de sécurité ou associations significativement positives et valides, comme définies précédemment, observées entre initiation d'AOD et survenue d'évènement d'intérêt étaient les suivants :

- atteintes rénales (composite), insuffisance rénale aiguë et atteintes rénales glomérulaires pour l'ensemble des AOD ;
- atteintes toxiques aiguës du foie, à l'exception du dabigatran ;
- anémies (hors anémies hémorragiques et tumorales), à l'exception de l'apixaban ;
- initiation de médicaments pour les troubles gastro-intestinaux hors médicaments des troubles de l'acidité, en particulier médicaments anti-nauséeux et antiémétiques et médicaments laxatifs.

Les résultats de l'analyse de sous-groupes chez les patients atteints de fibrillation auriculaire confirment les précédents signaux de sécurité chez les nouveaux utilisateurs d'AOD (données non présentées).

4.3. Analyses de sensibilité

Les résultats des analyses de sensibilité sont également présentés dans le **tableau 1**.

Les résultats sur les évènements dits témoins ont montré :

- l'identification d'un effet indésirable connu des ACO à savoir les hémorragies et à retrouver l'association démontrée entre initiation d'une thérapeutique cardiovasculaire (à savoir ici un AOD ou un AVK) et l'initiation de médicaments antidépresseurs,
 - o le signal sur les évènements hémorragiques était quantitativement inférieur chez les nouveaux utilisateurs d'AVK *versus* AOD ;
 - o l'initiation d'AVK était associée à une réduction des hospitalisations pour glaucome à 3 mois uniquement, mais pas des initiations des médicaments anti-glaucomeux.
- l'absence d'association entre initiation d'un AOD et la survenue de glaucome hospitalisé ou pris en charge par traitement pharmacologique, comme attendu.

Les analyses de SSA répliquées dans la cohorte des nouveaux utilisateurs d'AVK ont montré :

- De nombreuses associations inverses (les évènements sont moins fréquents après l'initiation des AVK qu'avant) significatives contrastant avec des associations positives, significatives ou non, observées avec les AOD, concernant les évènements :

- atteintes rénales (composite), insuffisance rénale aiguë (fenêtres 3 et 6 mois uniquement), atteintes rénales glomérulaires ;
- vascularite (composite et autre), urticaire et érythème,
- anémies hémolytiques acquises, thrombopénies, agranulocytose (fenêtre 3 et 6 mois uniquement) ;
- l'absence de signal de sécurité (association significativement positive et valide) pour les atteintes toxiques aiguës du foie, contrairement aux AOD ;
- des signaux ou associations positives communs aux AOD :
 - signal pour l'initiation des médicaments laxatifs ;
 - associations significativement positives mais non valides pour constituer un signal au regard de la définition choisie avec :
 - la survenue d'anémies (hors anémies hémorragiques et tumorales) à 6 et 12 mois, comme observée avec les AOD ;
 - l'initiation de médicaments pour les troubles gastro-intestinaux hors médicaments des troubles de l'acidité et des médicaments anti-nauséeux et antiémétiques.

CONFIDENTIEL

Tableau 1. Résultats de l'analyse de symétrie de séquence pour les nouveaux utilisateurs d'anticoagulants oraux selon le type d'anticoagulants, la définition des événements d'intérêt et la fenêtre temporelle d'analyse.

Définitions des événements d'intérêt	Type d'ACO	Fenêtres de temps					
		3 mois		6 mois		12 mois	
		ACO→Evènement/ Evènement→ACO	SRa (IC 95% [*])	ACO→Evènement/ Evènement→ACO	SRa (IC 95% [*])	ACO→Evènement/ Evènement→ACO	SRa (IC 95% [*])
Témoins							
Hémorragies (hospitalisations)	AOD	2 446/916	2,68 (2,49 - 2,90)	3 759/1 395	2,71 (2,55 - 2,88)	5 657/2 095	2,71 (2,58 - 2,85)
	Dabigatran	406/158	2,26 (1,90 - 2,74)	675/228	2,31 (2,00 - 2,70)	1 106/316	2,22 (1,97 - 2,53)
	Rivaroxaban	1 741/591	2,95 (2,70 - 3,25)	2 618/894	2,93 (2,72 - 3,17)	3 886/1 342	2,88 (2,71 - 3,07)
	Apixaban	299/167	2,09 (1,74 - 2,54)	466/273	2,29 (1,97 - 2,66)	665/437	2,61 (2,32 - 2,95)
	AVK	4 131/2 629	1,54 (1,46 - 1,61)	6 237/3 646	1,64 (1,57 - 1,71)	9 054/4 691	1,79 (1,73 - 1,86)
Glaucome (hospitalisations)	AOD	44/45	1,01 (0,66 - 1,53)	78/77	1,05 (0,77 - 1,44)	128/139	0,95 (0,75 - 1,21)
	Dabigatran	9/11	0,75 (0,28 - 1,83)	21/15	1,15 (0,60 - 2,38)	31/20	1,03 (0,60 - 1,91)
	Rivaroxaban	28/21	1,36 (0,78 - 2,51)	46/42	1,13 (0,74 - 1,73)	80/83	0,99 (0,72 - 1,34)
	Apixaban	7/13	0,64 (0,20 - 1,51)	11/20	0,76 (0,32 - 1,51)	17/36	0,83 (0,43 - 1,43)
	AVK	26/43	0,60 (0,35 - 0,96)	59/76	0,76 (0,54 - 1,07)	100/120	0,79 (0,61 - 1,03)
Glaucome (médicaments)	AOD	1 264/1 347	0,96 (0,89 - 1,03)	2 536/2 540	1,02 (0,97 - 1,08)	4 701/4 772	1,01 (0,97 - 1,05)
	Dabigatran	267/269	0,90 (0,76 - 1,07)	530/440	0,97 (0,86 - 1,11)	1 037/732	0,93 (0,84 - 1,02)
	Rivaroxaban	756/813	0,94 (0,86 - 1,04)	1 575/1 580	1,02 (0,95 - 1,09)	3 002/2 978	1,02 (0,97 - 1,07)
	Apixaban	241/263	1,08 (0,91 - 1,29)	430/518	1,12 (0,99 - 1,28)	661/1 060	1,08 (0,98 - 1,19)
	AVK	1 040/1 103	0,93 (0,85 - 1,01)	2 081/2 168	0,93 (0,88 - 0,99)	3 861/3 951	0,92 (0,88 - 0,96)
Troubles dépressifs (médicaments)	AOD	4 032/3 221	1,29 (1,23 - 1,35)	6 882/5 648	1,28 (1,24 - 1,33)	11 112/9 501	1,26 (1,23 - 1,30)
	Dabigatran	774/553	1,27 (1,14 - 1,42)	1 335/929	1,17 (1,08 - 1,27)	2 306/1 382	1,13 (1,06 - 1,21)
	Rivaroxaban	2 611/2 130	1,26 (1,19 - 1,34)	4 485/3 717	1,26 (1,21 - 1,32)	7 318/6 361	1,23 (1,19 - 1,27)
	Apixaban	646/538	1,44 (1,28 - 1,61)	1 060/1 002	1,48 (1,36 - 1,62)	1 485/1 757	1,57 (1,47 - 1,69)
	AVK	4 383/3 816	1,15 (1,10 - 1,20)	7 418/6 490	1,15 (1,11 - 1,19)	11 471/10 267	1,12 (1,09 - 1,15)
Evènements rénaux (hospitalisations)							
Atteintes rénales (composite)	AOD	10 707/8 264	1,33 (1,29 - 1,37)	15 008/11 020	1,42 (1,39 - 1,46)	20 401/14 783	1,48 (1,45 - 1,51)
	Dabigatran	2 495/1 632	1,37 (1,29 - 1,46)	3 445/2 069	1,35 (1,28 - 1,43)	4 837/2 563	1,29 (1,23 - 1,35)
	Rivaroxaban	6 057/4 930	1,26 (1,21 - 1,30)	8 706/6 645	1,37 (1,32 - 1,41)	12 025/8 944	1,43 (1,39 - 1,47)
	Apixaban	2 153/1 698	1,51 (1,42 - 1,61)	2 854/2 300	1,73 (1,64 - 1,83)	3 534/3 270	1,97 (1,88 - 2,06)
	AVK	9 986/12 698	0,78 (0,76 - 0,80)	14 209/17 652	0,80 (0,79 - 0,82)	19 267/23 123	0,83 (0,81 - 0,85)
Insuffisance rénale aiguë	AOD	308/157	2,36 (1,96 - 2,88)	491/220	2,97 (2,54 - 3,50)	754/304	3,65 (3,21 - 4,19)
	Dabigatran	43/19	2,86 (1,74 - 5,33)	83/25	4,48 (2,99 - 7,53)	149/35	5,52 (3,96 - 8,42)
	Rivaroxaban	199/97	2,46 (1,94 - 3,17)	305/142	2,85 (2,35 - 3,50)	460/194	3,52 (2,99 - 4,19)
	Apixaban	66/41	1,90 (1,30 - 2,87)	103/53	2,63 (1,92 - 3,75)	144/75	3,30 (2,52 - 4,43)
	AVK	903/1 699	0,64 (0,59 - 0,70)	1 324/2 183	0,82 (0,76 - 0,88)	1 903/2 590	1,15 (1,08 - 1,22)

Tableau 1 (suite). Résultats de l'analyse de symétrie de séquence pour les nouveaux utilisateurs d'anticoagulants oraux

Définitions des événements d'intérêt	Type d'ACO	Fenêtres de temps					
		3 mois		6 mois		12 mois	
		ACO→Evènement/ Evènement→ACO	SRa (IC 95%*)	ACO→Evènement/ Evènement→ACO	SRa (IC 95%*)	ACO→Evènement/ Evènement→ACO	SRa (IC 95%*)
Atteintes rénales glomérulaires	AOD	45/23	2,34 (1,46 - 4,10)	89/30	3,90 (2,66 - 6,23)	144/43	4,82 (3,52 - 7,05)
	Dabigatran	5/2	3,09	17/2	11,1	35/5	8,79 (4,26 - 54,54)
	Rivaroxaban	33/20	1,95 (1,15 - 3,61)	59/25	3,07 (1,99 - 5,21)	91/33	3,97 (2,74 - 6,20)
	Apixaban	7/1	7,90	13/3	5,42	18/5	5,35 (2,36 - 28,94)
	AVK	147/594	0,30 (0,25 - 0,36)	203/696	0,40 (0,34 - 0,46)	304/784	0,62 (0,54 - 0,70)
Atteintes rénales tubulointerstitielles	AOD	378/554	0,79 (0,69 - 0,89)	646/768	1,03 (0,93 - 1,14)	1 030/1 025	1,30 (1,19 - 1,41)
	Dabigatran	65/74	0,95 (0,68 - 1,33)	110/100	1,13 (0,86 - 1,49)	191/131	1,28 (1,03 - 1,61)
	Rivaroxaban	254/376	0,76 (0,65 - 0,89)	429/530	0,96 (0,85 - 1,09)	685/693	1,23 (1,11 - 1,37)
	Apixaban	59/103	0,68 (0,48 - 0,92)	107/137	1,06 (0,82 - 1,36)	154/200	1,34 (1,09 - 1,66)
	AVK	811/1 541	0,61 (0,56 - 0,66)	1 352/1 982	0,84 (0,79 - 0,90)	2 093/2 471	1,13 (1,07 - 1,20)
Evènements hépatiques (hospitalisations)							
Maladie toxique du foie	AOD	27/11	2,48 (1,32 - 5,94)	37/23	1,60 (0,97 - 2,83)	51/33	1,52 (0,99 - 2,42)
	Dabigatran	3/3	0,89 (0,10 - 7,97)	7/3	1,81 (0,55 - 47,8)	8/3	1,65 (0,54 - 64,45)
	Rivaroxaban	17/7	2,44 (1,12 - 8,15)	21/18	1,16 (0,61 - 2,26)	33/25	1,28 (0,77 - 2,23)
	Apixaban	7/1	8,24	9/2	6,00	10/5	3,39 (1,27 - 16,17)
	AVK	56/63	0,87 (0,60 - 1,25)	81/93	0,83 (0,61 - 1,11)	112/115	0,88 (0,68 - 1,14)
Maladie toxique aiguë du foie	AOD	70/26	2,71 (1,79 - 4,52)	90/42	2,14 (1,51 - 3,18)	133/53	2,47 (1,83 - 3,49)
	Dabigatran	9/5	1,59 (0,57 - 7,46)	17/6	2,21 (0,99 - 8,78)	24/6	2,49 (1,19 - 10,32)
	Rivaroxaban	46/17	2,71 (1,64 - 5,26)	54/29	1,85 (1,20 - 3,03)	84/38	2,15 (1,50 - 3,27)
	Apixaban	15/4	4,38 (1,80 - 41,76)	19/7	3,61 (1,70 - 12,15)	25/9	4,69 (2,40 - 12,81)
	AVK	129/150	0,84 (0,66 - 1,06)	199/209	0,90 (0,74 - 1,10)	308/268	1,04 (0,88 - 1,23)
Maladies de la vésicule biliaire et des vois biliaires	AOD	563/805	0,71 (0,63 - 0,79)	1 033/1 171	0,89 (0,82 - 0,97)	1 698/1 657	1,03 (0,96 - 1,10)
	Dabigatran	104/142	0,65 (0,50 - 0,83)	175/198	0,69 (0,57 - 0,85)	314/248	0,80 (0,68 - 0,95)
	Rivaroxaban	364/513	0,72 (0,62 - 0,82)	684/746	0,92 (0,83 - 1,02)	1 147/1 061	1,08 (0,99 - 1,17)
	Apixaban	95/150	0,74 (0,57 - 0,96)	174/226	1,04 (0,85 - 1,26)	237/347	1,18 (1,00 - 1,39)
	AVK	634/1 461	0,43 (0,39 - 0,47)	1 111/1 921	0,56 (0,52 - 0,60)	1 861/2 462	0,70 (0,66 - 0,74)
Evènements cutanés (hospitalisations)							
Atteintes cutanées (infections, dermatoses, eczéma, lésions papulo-squameuses)	AOD	405/387	1,05 (0,91 - 1,21)	649/590	1,10 (0,98 - 1,23)	1 018/852	1,20 (1,09 - 1,31)
	Dabigatran	78/56	1,22 (0,87 - 1,74)	127/87	1,12 (0,86 - 1,49)	196/115	1,07 (0,86 - 1,36)
	Rivaroxaban	267/276	0,97 (0,82 - 1,15)	430/420	1,02 (0,89 - 1,17)	690/601	1,14 (1,02 - 1,27)
	Apixaban	60/54	1,30 (0,90 - 1,89)	92/82	1,50 (1,12 - 2,03)	132/135	1,68 (1,32 - 2,14)
	AVK	568/882	0,63 (0,56 - 0,70)	879/1 257	0,67 (0,61 - 0,73)	1 347/1 636	0,76 (0,71 - 0,82)

Tableau 1 (suite). Résultats de l'analyse de symétrie de séquence pour les nouveaux utilisateurs d'anticoagulants oraux

Définitions des évènements d'intérêt	Type d'ACO	Fenêtres de temps					
		3 mois		6 mois		12 mois	
		ACO→Evènement/ Evènement→ACO	SRa (IC 95% [*])	ACO→Evènement/ Evènement→ACO	SRa (IC 95% [*])	ACO→Evènement/ Evènement→ACO	SRa (IC 95% [*])
Evènements cutanés (hospitalisations), suite							
Vascularite (composite)	AOD	91/84	1,10 (0,81 - 1,48)	173/160	1,08 (0,87 - 1,34)	299/258	1,14 (0,96 - 1,34)
	Dabigatran	23/18	1,14 (0,62 - 2,22)	40/26	1,22 (0,75 - 2,07)	63/36	1,10 (0,74 - 1,71)
	Rivaroxaban	50/46	1,10 (0,73 - 1,65)	102/99	1,03 (0,78 - 1,36)	191/164	1,13 (0,92 - 1,39)
	Apixaban	17/20	1,00 (0,50 - 1,92)	30/35	1,13 (0,68 - 1,85)	44/58	1,25 (0,83 - 1,85)
	AVK	98/171	0,56 (0,43 - 0,71)	171/258	0,63 (0,52 - 0,76)	307/363	0,76 (0,65 - 0,89)
Vascularite et artérite sans précision	AOD	8/9	0,92 (0,31 - 2,51)	14/16	0,92 (0,42 - 1,90)	21/20	1,12 (0,60 - 2,12)
	Dabigatran	1/0	-	2/0	-	5/0	-
	Rivaroxaban	5/7	0,74 (0,16 - 2,36)	10/13	0,80 (0,32 - 1,84)	13/16	0,86 (0,39 - 1,80)
	Apixaban	2/2	-	2/3	-	3/4	-
	AVK	18/33	0,55 (0,29 - 0,94)	25/46	0,54 (0,32 - 0,86)	34/56	0,61 (0,38 - 0,91)
Urticaire et érythème	AOD	54/45	1,23 (0,83 - 1,84)	89/62	1,48 (1,08 - 2,08)	134/88	1,60 (1,23 - 2,12)
	Dabigatran	9/9	0,89 (0,33 - 2,42)	21/15	1,12 (0,59 - 2,33)	32/17	1,26 (0,73 - 2,47)
	Rivaroxaban	35/30	1,19 (0,73 - 1,98)	55/40	1,42 (0,95 - 2,17)	82/59	1,45 (1,05 - 2,06)
	Apixaban	10/6	1,98 (0,75 - 7,44)	13/7	2,55 (1,08 - 8,35)	20/12	2,97 (1,50 - 6,82)
	AVK	55/109	0,50 (0,35 - 0,68)	79/143	0,54 (0,41 - 0,71)	116/174	0,65 (0,51 - 0,82)
Purpura allergique	AOD	14/10	1,46 (0,66 - 3,71)	20/12	1,78 (0,90 - 4,09)	34/16	2,33 (1,35 - 4,66)
	Dabigatran	5/3	1,52 (0,37 - 22,15)	6/3	1,65 (0,46 - 31,63)	8/5	1,09 (0,37 - 4,99)
	Rivaroxaban	6/7	0,89 (0,24 - 2,84)	11/9	1,30 (0,53 - 3,52)	21/11	2,07 (1,05 - 4,97)
	Apixaban	3/0	-	3/0	-	5/0	-
	AVK	14/22	0,64 (0,30 - 1,23)	27/32	0,86 (0,50 - 1,43)	43/36	1,21 (0,78 - 1,91)
Evènements hématologiques (hospitalisations)							
Anémies (hors anémies hémorragiques et tumorales)	AOD	990/862	1,12 (1,02 - 1,22)	1763/1123	1,49 (1,38 - 1,60)	2842/1454	1,78 (1,67 - 1,90)
	Dabigatran	144/78	1,55 (1,19 - 2,07)	284/116	1,77 (1,44 - 2,22)	511/150	1,92 (1,61 - 2,32)
	Rivaroxaban	710/595	1,16 (1,04 - 1,29)	1244/758	1,54 (1,41 - 1,69)	1993/97	1,84 (1,70 - 1,98)
	Apixaban	136/189	0,82 (0,66 - 1,02)	235/249	1,22 (1,02 - 1,46)	337/329	1,64 (1,41 - 1,91)
	AVK	1620/1610	0,95 (0,89 - 1,02)	2756/2265	1,09 (1,03 - 1,15)	4307/2904	1,24 (1,18 - 1,30)
Anémies hémolytiques acquises	AOD	11/24	0,46 (0,19 - 0,89)	19/33	0,58 (0,31 - 1,00)	31/39	0,81 (0,50 - 1,30)
	Dabigatran	1/4	-	2/5	-	3/7	-
	Rivaroxaban	8/17	0,47 (0,16 - 1,02)	12/22	0,55 (0,24 - 1,07)	23/26	0,90 (0,50 - 1,58)
	Apixaban	2/3	-	5/6	1,18 (0,27 - 4,21)	5/6	1,61 (0,37 - 5,76)
	AVK	33/78	0,41 (0,26 - 0,61)	50/100	0,48 (0,33 - 0,67)	76/123	0,58 (0,43 - 0,77)

Tableau 1 (suite et fin). Résultats de l'analyse de symétrie de séquence pour les nouveaux utilisateurs d'anticoagulants oraux

Définitions des événements d'intérêt	Type d'ACO	Fenêtres de temps					
		3 mois		6 mois		12 mois	
		ACO→Evènement/ Evènement→ACO	SRa (IC 95%*)	ACO→Evènement/ Evènement→ACO	SRa (IC 95%*)	ACO→Evènement/ Evènement→ACO	SRa (IC 95%*)
Evènements hématologiques (hospitalisations)							
Thrombopénies	AOD	39/57	0,69 (0,45 - 1,03)	76/85	0,91 (0,66 - 1,24)	143/101	1,44 (1,12 - 1,87)
	Dabigatran	8/8	0,89 (0,30 - 2,59)	15/15	0,78 (0,37 - 1,66)	27/15	1,14 (0,63 - 2,36)
	Rivaroxaban	28/39	0,73 (0,43 - 1,17)	56/54	1,05 (0,72 - 1,53)	103/69	1,50 (1,11 - 2,06)
	Apixaban	3/10	0,36 (0,00 - 1,01)	5/16	0,43 (0,08 - 1,00)	13/17	1,36 (0,61 - 2,78)
	AVK	97/169	0,56 (0,44 - 0,72)	154/232	0,64 (0,52 - 0,78)	247/301	0,77 (0,65 - 0,90)
Agranulocytose	AOD	37/32	1,17 (0,73 - 1,91)	57/42	1,37 (0,92 - 2,08)	84/66	1,28 (0,93 - 1,79)
	Dabigatran	9/1	-	12/1	-	14/3	-
	Rivaroxaban	22/25	0,89 (0,49 - 1,58)	36/33	1,10 (0,68 - 1,78)	59/47	1,25 (0,86 - 1,87)
	Apixaban	6/6	1,17 (0,32 - 4,22)	9/8	1,51 (0,55 - 4,40)	11/16	1,17 (0,49 - 2,48)
	AVK	80/99	0,79 (0,59 - 1,06)	121/156	0,75 (0,59 - 0,94)	179/200	0,84 (0,68 - 1,02)
Evènements gastro-intestinaux (médicaments)							
Médicaments des troubles gastro-intestinaux (composite)	AOD	4 131/5 332	0,88 (0,85 - 0,92)	6 585/8 950	0,92 (0,89 - 0,95)	10 025/1 4891	0,95 (0,92 - 0,97)
	Dabigatran	917/961	1,00 (0,91 - 1,09)	1 468/1 568	0,95 (0,88 - 1,02)	2 272/2 321	0,89 (0,84 - 0,95)
	Rivaroxaban	2 652/3 669	0,82 (0,78 - 0,86)	4 275/6 129	0,86 (0,83 - 0,90)	6 598/10 279	0,90 (0,87 - 0,93)
	Apixaban	561/701	1,03 (0,92 - 1,15)	840/1 252	1,07 (0,98 - 1,17)	1 152/2 288	1,18 (1,10 - 1,26)
	AVK	3 152/5 647	0,62 (0,59 - 0,64)	4 869/8 831	0,65 (0,63 - 0,67)	7 286/13 539	0,69 (0,67 - 0,71)
Médicaments des troubles gastro-intestinaux sans les médicaments pour les troubles de l'acidité	AOD	7 119/6 641	1,21 (1,17 - 1,25)	11 556/11 460	1,23 (1,20 - 1,26)	18 302/19 462	1,26 (1,24 - 1,29)
	Dabigatran	1 436/1 265	1,18 (1,10 - 1,28)	2 368/2 071	1,14 (1,08 - 1,21)	3 987/3 136	1,12 (1,07 - 1,17)
	Rivaroxaban	4 733/4 365	1,22 (1,17 - 1,27)	7 673/7 617	1,22 (1,18 - 1,26)	12 153/13 064	1,24 (1,21 - 1,27)
	Apixaban	949/1 009	1,19 (1,09 - 1,30)	1 513/1 769	1,33 (1,24 - 1,43)	2 158/3 258	1,47 (1,39 - 1,55)
	AVK	6 836/7 380	1,02 (0,98 - 1,05)	10 640/11 950	1,04 (1,01 - 1,06)	15 955/19 087	1,05 (1,02 - 1,07)
Antiémétiques et anti-nauséeux	AOD	4 947/4 831	1,17 (1,12 - 1,22)	8 045/8 304	1,20 (1,16 - 1,24)	12 998/14 082	1,25 (1,22 - 1,28)
	Dabigatran	1 002/913	1,19 (1,09 - 1,30)	1 618/1 516	1,12 (1,05 - 1,20)	2 760/2 270	1,11 (1,05 - 1,17)
	Rivaroxaban	3 293/3 226	1,16 (1,10 - 1,21)	5 396/5 599	1,18 (1,14 - 1,23)	8 770/9 598	1,23 (1,20 - 1,27)
	Apixaban	649/692	1,17 (1,05 - 1,30)	1 028/1 187	1,33 (1,22 - 1,44)	1 464/2 211	1,45 (1,36 - 1,55)
	AVK	5 072/5 738	0,98 (0,95 - 1,02)	8 016/9 484	1,00 (0,97 - 1,03)	12 500/15 199	1,05 (1,03 - 1,08)
Laxatifs	AOD	8 674/6 947	1,31 (1,27 - 1,36)	14 177/12 169	1,27 (1,23 - 1,3)	22 592/20 520	1,25 (1,22 - 1,27)
	Dabigatran	1 620/1 190	1,27 (1,18 - 1,37)	2 749/1 964	1,20 (1,13 - 1,27)	4 703/3 009	1,13 (1,08 - 1,19)
	Rivaroxaban	5 791/4 661	1,30 (1,25 - 1,36)	9 416/8 183	1,24 (1,21 - 1,28)	15 051/13 846	1,22 (1,20 - 1,25)
	Apixaban	1 260/1 093	1,39 (1,29 - 1,51)	2 009/2 019	1,42 (1,34 - 1,51)	2 833/3 661	1,48 (1,41 - 1,56)
	AVK	8 988/7 999	1,15 (1,11 - 1,18)	14 185/13 261	1,10 (1,08 - 1,13)	21 625/21 093	1,07 (1,05 - 1,09)

* Les SRa et leurs intervalles de confiance ne sont pas donnés lorsqu'au moins un nombre de patients des deux types de séquences était < 5.
SRa: *sequence ratio* ajusté; IC: intervalle de confiance ; ACO: anticoagulant oral ; AOD: anticoagulants oraux directs; AVK: antivitamines K

5. Discussion

5.1. Validé des résultats obtenus par analyse de symétrie de séquence

Dans cette étude ayant porté sur les données de trois ans de remboursements de près de 400 000 patients initiant un AOD, la méthode SSA a permis de retrouver des associations entre thérapie anticoagulante et certains de ses effets indésirables connus tels que la survenue d'hémorragie mais également l'absence d'association entre ces médicaments et avec la survenue de glaucome. Ces résultats suggèrent que la SSA est un outil utilisable sur les données médico-administratives françaises pour l'évaluation de signaux de sécurité des ACO.

Parmi les évènements rénaux, hépatiques, cutanés, hématologiques, dont l'étude avait été demandée par l'ANSM au vu de données de notification spontanée et de d'information issue de l'analyse des rapports périodiques de sécurité et auxquels la Cnam a ajouté l'étude des évènements gastro-intestinaux, les signaux de sécurité émergeant concernaient la survenue de certaines atteintes rénales, d'atteinte toxique aiguë du foie, d'anémie et de troubles fonctionnels gastro-intestinaux.

La réplication des analyses dans la cohorte des patients initiant un traitement AVK permet de guider l'interprétation de ces résultats et souligne la nécessité de prendre en compte certaines limites de la méthode.

Des associations inverses ou « protectrices » significatives ont en effet été retrouvées dans la cohorte AVK concernant des évènements pour lesquels au contraire des associations significativement positives avaient été observées chez les patients initiant un traitement AOD. De plus, un signal d'intensité plus faible a été observé pour la survenue d'hémorragies chez les nouveaux utilisateurs d'AVK *versus* AOD, à l'inverse des résultats retrouvés dans les essais cliniques¹⁷⁻¹⁹ et dans les études observationnelles²⁻⁴ où la tendance est à la réduction du risque hémorragique sous AOD comparativement aux AVK.

Ces résultats pourraient résulter d'un biais (causalité inversée) lié à la violation de l'hypothèse d'indépendance entre évènement et exposition ultérieure comme expliqué précédemment. Ils pourraient être la conséquence du fait que les AOD et les AVK sont deux alternatives thérapeutiques prescrites à des patients de pronostics différents. Ainsi la survenue d'hémorragies altérerait la probabilité de débiter un traitement ACO dans des sens opposés chez les patients AOD *versus* AVK, du fait d'une perception du risque hémorragique différente chez les prescripteurs. Ceci expliquerait les associations inverses observées entre AOD et AVK, et le moindre risque hémorragique retrouvé pour les AVK. Cette prescription préférentielle^{20,21} est tout à fait en cohérence avec les données observationnelles, en particulier françaises^{3,5}, qui ont clairement démontré que les AOD étaient prescrits à des patients plus jeunes et moins sévères que les patients sous AVK.

Ainsi l'interprétation des résultats observés pour les évènements reliés aux raisons de cette prescription préférentielle, à savoir ceux pouvant impacter le risque hémorragique comme les comorbidités rénales, doit rester prudente. Pour ces évènements, une probable surestimation de leur risque (SRa) chez les patients débutant un AOD et une sous-estimation chez les patients débutant un AVK est possible. A l'inverse, il n'est pas attendu de telles modifications des SRa

concernant les événements indépendants des raisons de prescription préférentielle AOD *versus* AVK comme pour les événements cutanés, gastro-intestinaux ou hépatiques.

5.2. Mise en perspective des signaux de sécurité observés

5.2.1. Signaux d'atteintes rénales

Pour les raisons expliquées en 4.1. ayant trait au risque de biais suggéré par l'observation d'associations inverses protectrices avec les AVK pour toutes les définitions des événements rénaux, considérer les associations retrouvées comme des indicateurs valides d'un risque d'atteinte rénale attribuable aux AOD paraît difficile.

Cela ne permet cependant évidemment pas d'exclure un tel risque, dont l'existence est par exemple suggérée par une méta-analyse récente des données d'essais cliniques²² et par l'observation de cas d'atteintes rénales attribués aux AOD rapportés dans la littérature^{23,24}.

5.2.2. Signal d'anémie

Il est également difficile de conclure concernant le signal d'anémie pour les mêmes raisons que celles évoquées pour les atteintes rénales, des associations inverses protectrices ayant été retrouvées avec les AVK pour la plupart des événements hématologiques en particulier pour les anémies hémolytiques acquises. La conclusion est ici également rendue délicate en raison du *continuum* clinique existant entre anémie et saignements. On retrouve en effet ce signal d'anémie commun chez les patients débutant un AOD et chez ceux débutant un AVK pour les fenêtres de 6 et 12 mois. Il est possible que malgré la précaution consistant à ne pas avoir considéré les codes d'anémies hémorragiques et tumorales pour définir cet événement, des événements d'anémie post-hémorragiques aient été pris en compte au titre d'atteintes hématologiques étudiés ici. Dans ce cas le surrisque d'anémie retrouvé reflèterait logiquement les conséquences des saignements, effet indésirable bien connu des AOD et AVK, ce qui expliquerait les observations faites à 6 et 12 mois. La tolérance de l'anémie ou la nécessité d'une certaine durée de saignements digestifs occultes pourraient d'ailleurs en outre expliquer le caractère retardé du diagnostic et la temporalité de l'association retrouvée.

S'ajoute à cette limite le caractère imparfait de l'utilisation des codes diagnostics d'hospitalisation pour l'identification exhaustive des troubles de la formule sanguine telles que les atteintes hématologiques.

5.2.3. Signaux d'atteinte toxiques aiguës du foie et de troubles fonctionnels gastro-intestinaux

Ces deux types de signaux doivent quant à eux faire l'objet d'une attention particulière. Pour les raisons évoquées ci-dessus, il y a moins de raisons de croire que ces résultats aient été affectés par la causalité inversée. Par ailleurs des éléments pharmacologiques et/ou de la littérature post-AMM fournie viennent étayer la causalité des AOD dans la survenue de tels effets indésirables.

Tous les AOD sont métabolisés par le foie mais à des degrés différents, le dabigatran étant celui pour lequel ce métabolisme est le moins important²⁵. Le signal n'est justement pas aussi clairement retrouvé chez cet AOD. Des données d'essais cliniques²⁶, de notification spontanée²⁷, des séries de cas publiées²⁸⁻³¹ et une récente étude observationnelle comparative AOD *versus* warfarine³² tendent

toutes à montrer que les AOD sont associés à un risque, bien que faible, d'atteintes hépatiques toxiques aiguës justifiant une hospitalisation.

Les résultats de cette étude suggèrent par ailleurs que la fréquence des troubles fonctionnels gastro-intestinaux serait elle aussi augmentée par l'utilisation des AOD, et ce de manière plus importante que pour les atteintes hépatiques. Bien que d'une gravité moindre, ces effets ne sont pas pour autant à minimiser du fait de leur retentissement sur la qualité de vie des patients et du risque d'arrêt des traitements qui en résulte^{7,33-35}. De tels effets ont initialement été décrits avec le dabigatran dans des études cliniques de terrain, et concernaient essentiellement la survenue de dyspepsies³³ et d'oesophagites³⁶; des données de registre semblent indiquer que le rivaroxaban est associé aux mêmes effets^{37,38}. Enfin une étude observationnelle publiée en mars 2018 ayant utilisé la même méthode de SSA sur les données des registres danois a retrouvé le même signal pour ces troubles fonctionnels gastro-intestinaux (nausées, vomissements, constipation)³⁹.

6. Conclusions et perspectives

L'utilisation de la méthode d'analyse de symétrie de séquence sur les données médico-administratives françaises suggère que l'initiation des AOD est associée à un risque rare d'hospitalisation pour atteintes toxiques aiguës du foie et à un risque d'initiation, plus fréquent, de traitements symptomatiques oraux contre les troubles fonctionnels gastro-intestinaux. Aussi, un risque d'atteinte rénale associée aux AOD ne peut être exclu.

L'expertise des signaux d'atteintes hépatiques et des troubles fonctionnels gastro-intestinaux doit être poursuivie. Du fait de la nature des effets gastro-intestinaux et des limites de leur identification dans les bases de l'Assurance Maladie, elle devrait idéalement reposer sur des données cliniques de terrain. Afin d'investiguer plus avant le signal d'atteintes hépatiques, le département des études en santé publique de la Caisse nationale de l'assurance maladie prévoit, au second semestre 2018, de conduire une étude de cohorte spécifique comparant AOD et AVK. En attendant de confirmer ces signaux et de préciser la temporalité des associations, une surveillance biologique hépatique des patients débutant un traitement AOD paraît justifiée au vu de la convergence des résultats de cette étude avec la littérature pré- et post-AMM sur le risque hépatique.

Une partie de ces résultats de cette étude fera l'objet d'une publication dans la revue *Drug Safety* (sous presse).

Références bibliographiques

1. Huiart L, Ferdynus C, Renoux C, *et al.* Trends in initiation of direct oral anticoagulant therapies for atrial fibrillation in a national population-based cross-sectional study in the French health insurance databases. *BMJ Open* 2018; **8**: e018180.
2. Bouillon K, Bertrand M, Maura G, Blotière P-O, Ricordeau P, Zureik M. Risk of bleeding and arterial thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation either maintained on a vitamin K antagonist or switched to a non-vitamin K-antagonist oral anticoagulant: a retrospective, matched-cohort study. *Lancet Haematol* 2015; **2**: e150–e159.
3. Maura G, Blotière P-O, Bouillon K, *et al.* Comparison of the Short-Term Risk of Bleeding and Arterial Thromboembolic Events in Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Newly Treated With Dabigatran or Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonists: A French Nationwide Propensity-Matched Cohort Study. *Circulation* 2015; **132**: 1252–1260.
4. Potpara TS, Lip GYH. Postapproval Observational Studies of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation. *JAMA* 2017; **317**: 1115. doi:10.1001/jama.2017.1152.
5. Maura G, Billionnet C, Alla F, Gagne JJ, Pariente A. Comparison of Treatment Persistence with Dabigatran or Rivaroxaban versus Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients: A Competing Risk Analysis in the French National Health Care Databases. *Pharmacotherapy* 2018; **38**: 6–18. d
6. Hecker J, Marten S, Keller L, *et al.* Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost* 2016; **115**: 939–949.
7. Beyer-Westendorf J, Ehlken B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2016; **18**: 1150–1157.
8. Hoffman A, Galle PR. Gastrointestinal disorders and dabigatran. *Scand J Gastroenterol* 2013; **48**: 9–16.
9. Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiol Camb Mass* 1996; **7**: 478–484.
10. Tsiropoulos I, Andersen M, Hallas J. Adverse events with use of antiepileptic drugs: a prescription and event symmetry analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; **18**: 483–491.
11. Thacker EL, Schneeweiss S. Initiation of acetylcholinesterase inhibitors and complications of chronic airways disorders in elderly patients. *Drug Saf* 2006; **29**: 1077–1085.
12. Hersom K, Neary MP, Levaux HP, Klaskala W, Strauss JS. Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: a prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol* 2003; **49**: 424–432.
13. Hallas J, Wang SV, Gagne JJ, Schneeweiss S, Pratt N, Pottegård A. Hypothesis-free screening of large administrative databases for unsuspected drug-outcome associations. *Eur J Epidemiol* 2018.

14. Wahab IA, Pratt NL, Wiese MD, Kalisch LM, Roughead EE. The validity of sequence symmetry analysis (SSA) for adverse drug reaction signal detection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; **22**: 496–502.
15. Pratt N, Chan EW, Choi N-K, *et al.* Prescription sequence symmetry analysis: assessing risk, temporality, and consistency for adverse drug reactions across datasets in five countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; **24**: 858–864.
16. Lai EC-C, Pratt N, Hsieh C-Y, *et al.* Sequence symmetry analysis in pharmacovigilance and pharmacoepidemiologic studies. *Eur J Epidemiol* 2017; **32**: 567–582.
17. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1139–1151.
18. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; **365**: 883–891.
19. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, *et al.* Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; **365**: 981–992.
20. Petri H, Urquhart J. Channeling bias in the interpretation of drug effects. *Stat Med* 1991; **10**: 577–581.
21. Lobo FS, Wagner S, Gross CR, Schommer JC. Addressing the issue of channeling bias in observational studies with propensity scores analysis. *Res Soc Adm Pharm* 2006; **2**: 143–151.
22. Caldeira D, Gonçalves N, Pinto FJ, Costa J, Ferreira JJ. Risk of renal failure with the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; **24**: 757–764.
23. Kalaitzidis RG, Duni A, Liapis G, *et al.* Anticoagulant-related nephropathy: a case report and review of the literature of an increasingly recognized entity. *Int Urol Nephrol* 2017; **49**: 1401–1407.
24. Abdulhadi B, Mulki R, Goyal A, Rangaswami J. Novel oral anticoagulant and kidney injury: apixaban-related acute interstitial nephritis. *BMJ Case Rep* 2017: bcr-2017-221641.
25. European Medicines Agency. Pradaxa : EPAR - Product Information. Pradaxa, INN-Dabigatran etexilate - WC500041059.pdf. 2016. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Accessed April 2, 2018.
26. Caldeira D, Barra M, Santos AT, *et al.* Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014; **100**: 550–556.
27. Raschi E, Poluzzi E, Koci A, *et al.* Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system: Liver injury and novel oral anticoagulants. *Br J Clin Pharmacol* 2015; **80**: 285–293.
28. Raschi E, Bianchin M, Ageno W, De Ponti R, De Ponti F. Adverse events associated with the use of direct-acting oral anticoagulants in clinical practice: beyond bleeding complications. *Pol Arch Intern Med* 2016; **126**: 552–561. doi:10.20452/pamw.3529.

29. Cordeanu M, Lambert A, Gaertner S, *et al.* Apixaban-induced hepatotoxicity. *Int J Cardiol* 2016; **204**: 4–5. doi:10.1016/j.ijcard.2015.11.147.
30. Rochweg B, Xenodemetropoulos T, Crowther M, Spyropoulos A. Dabigatran-Induced Acute Hepatitis. *Clin Appl Thromb* 2012; **18**: 549–550.
31. Liakoni E, Rätz Bravo AE, Terracciano L, Heim M, Krähenbühl S. Symptomatic Hepatocellular Liver Injury With Hyperbilirubinemia in Two Patients Treated With Rivaroxaban. *JAMA Intern Med* 2014; **174**: 1683.
32. Alonso A, MacLehose RF, Chen LY, *et al.* Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2017; **103**: 834–839.
33. Schulman S, Shortt B, Robinson M, Eikelboom JW. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost* 2013; **11**: 1295–1299.
34. Al-Khalili F, Lindström C, Benson L. The safety and persistence of non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients treated in a well structured atrial fibrillation clinic. *Curr Med Res Opin* 2016; **32**: 779–785.
35. Beyer-Westendorf J, Forster K, Ebertz F, *et al.* Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients--results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace* 2015; **17**: 530–538.
36. Zhang N, Liu XS, Li G, Liu T. Dabigatran-induced esophagitis: A frequently overlooked adverse effect. *Int J Cardiol* 2016; **212**: 358–359.
37. Cox R, Roche E, Fairley S. Novel oral anticoagulant drugs and severe oesophagitis dissecans. *Intern Med J* 2016; **46**: 1456–1457.
38. Duggan ST. Rivaroxaban: A Review of its Use for the Prophylaxis of Venous Thromboembolism after Total Hip or Knee Replacement Surgery. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; **12**: 57–72.
39. Hellfritsch M, Rasmussen L, Hallas J, Pottegård A. Using the Symmetry Analysis Design to Screen for Adverse Effects of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Drug Saf* 2018.

Annexe 1. Echanges mails ANSM-Cnam

----- Message original -----

Sujet: Re: Rép. : Discussion programme de travail de pharmacoépidémiologie ANSM-CNAM
Date : Wed, 18 May 2016 17:36:41 +0200
De : MAURA geric <geric.maura@cnamts.fr>
Organisation : CNAMTS/SIEGE
Pour : Gwennaelle EVEN <Gwennaelle.EVEN@ansm.sante.fr>
Copie à : Mouna ABANE <Mouna.ABANE@ansm.sante.fr>, COSTE Joel <joel.coste-ext@cnamts.fr>, BILLIONNET Cecile <cecile.billionnet@cnamts.fr>

Bonjour,

merci pour ce complément d'information, nous essaierons donc de prendre en compte ces éléments dans nos prochaines analyses.

En PJ vous trouverez, comme convenu les données de remboursements trimestrielles des anticoagulants oraux, pour une utilisation dans le cadre de votre CTPV du 14 juin. N'hésitez pas à revenir vers nous si vous avez des données susceptibles d'éclairer le bénéfice risque de ces produits.

Cordialement,
Géric MAURA,
Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

Le 17/05/2016 18:45, Gwennaelle EVEN a écrit :
Bonjour

voici des éléments complémentaires:

- Concernant les atteintes rénales, il s'agit essentiellement d'IRA à type de néphropathies tubulo-interstitielles.

- Concernant les atteintes hépatiques, ce sont des anomalies biologiques qui sont essentiellement rapportées (élévation des transaminases et des gamma GT, hyperbilirubinémie). Des cas d'insuffisance hépatique sont également rapportés dans les PSUSA.

Les profils de sécurité ne sont pas superposables entre les molécules cependant, nous n'avons pas de signal particulier pour une molécule à distinguer.

Pouvez-vous également nous transmettre les données d'utilisation trimestrielles de la CNAMTS

En espérant que ces éléments vous aideront, nous restons à votre disposition pour toute information complémentaire et pour en discuter.

Bien cordialement

Gwennaelle Even

Chef d'équipe produits cardiovasculaire, thrombose, métabolisme

Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie

Assistante : Kadi Sacko

Tel: +33 (0)1 55 87 35 43 / Fax : +33 (0)1 55 87 30 53

>>> MAURA geric <geric.maura@cnamts.fr> 02/05/2016 18:23 >>>

> Bonsoir,

Merci beaucoup pour votre réponse.

Nous ne voyons pas de problème à ce que vous communiquiez les données d'utilisation trimestrielles de la CNAMTS aux CRPV dans le cadre du suivi national des anticoagulants, comme cela a déjà été fait une fois je crois. Je vous les ferai suivre.

Par ailleurs, je me permets de revenir vers vous pour un complément d'information sur ces "signaux".

En effet notre approche méthodologique sera probablement basée sur une évaluation type *event symmetry* sur base de données SNIIRAM/PMSI ce qui requiert un maximum d'information en amont. De plus, l'évaluation de ces effets dont certains apparaissent détaillés dans les RCP, se fera sous réserve de leur identification et différenciation possible à partir des codes diagnostic d'hospitalisation sur ces bases de données.

Ainsi est-il possible de savoir sur quel type d'atteintes rénales ou hépatiques se portent plus précisément les signaux. De la même façon, doit-on prioriser un "signal" ou un effet au sein de ces atteintes, comme par exemple au sein des divers effets compris dans les atteintes hématologiques que vous rapportez?

En outre, à partir de vos données existe-t-il des profils de sécurité différents selon les trois molécules disponibles sur le marché ?

Merci d'avance pour vos réponses précieuses.

Bien cordialement,
Géric

Géric MAURA,
Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

Le 14/04/2016 18:28, Gwennaëlle EVEN a écrit :

Bonsoir

Comme convenu lors de la réunion, je vous transmets les signaux identifiés lors du suivi national de pharmacovigilance et qui pourraient être exploités dans l'étude de sécurité et d'efficacité à 2 ans sur les anticoagulants :

- les atteintes hépatiques
- les atteintes rénales
- les atteintes cutanées sévères, telles que les vascularites/purpuras vasculaires
- les atteintes hématologiques (thrombopénies, purpura thrombocytopénique, anémies, agranulocytose, etc).

De plus, nous avons une demande des CRPV en charge du suivi de PV concernant l'accès aux données de consommation issues du remboursement de ces médicaments. En effet, les calculs de taux de notification sont réalisés à partir des chiffres de vente fournis par les laboratoires. Seriez-vous d'accord pour que nous communiquions les données d'utilisation trimestrielle de la CNAMTS aux CRPV dans le cadre du suivi national des anticoagulants.

Restant à votre disposition pour toute information complémentaire

Bien cordialement

Gwennaelle Even

Chef d'équipe produits cardiovasculaire, thrombose, métabolisme

Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

>>> Rosemary DRAY-SPIRA 08/04/2016 12:30 >>>

Bonjour,

Voilà ci-joint le relevé de décisions de notre réunion de mercredi.

N'hésitez pas à compléter / modifier si nécessaire.

Bien à vous,

Rosemary

>>> Hédia MIZOURI 04/04/2016 17:45 >>>

Mesdames, Messieurs,

Je me permets de vous rappeler que la réunion prévue afin de discuter du programme de travail de pharmacoépidémiologie ANSM-CNAM dans le but d'échanger sur les 3 points suivant :

- Point sur le programme d'études sur les NACO

- Rationnel de l'étude d'utilisation des satines

- Hormone de croissance

doit se tenir le :

6 avril de 9 h 30 à 12 h 30 à l'ANSM

Salle A139

Je vous remercie d'avoir accepté d'y participer.

Bien cordialement

Hédia MIZOURI

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Direction scientifique et de la stratégie européenne

Annexe 2. Définition des évènements d'intérêt à partir des données DCIR-PMSI

Evènements	Définis à l'aide des codes de diagnostic de la CIM-10*	Définis à l'aide des délivrances avec codes ATC
Témoins	<p>Témoins positifs : Hémorragies : I60, I61, I62, S06.3, S06.4, S06.5, S06.6, K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286, K290, K920, K921, K922, I850, N02, R31, J942, R040, R041, R042, R048, R049, D62, K661, K625, M250, R58, N92.0, N92.1, N92.4, N93.8, N93.9, N92.0, N95.0, H11.3, H35.6, H43.1, H45.0, H92.2, I32.2, T81.0, D69.9, R23.3, K76.8, N42.1, K22.6, K22.8</p> <p>Témoins négatifs Glaucome : H40, H42</p>	<p>Témoins négatifs : Troubles dépressifs : remboursement de médicament antidépresseurs (ATC N06A) Médicaments anti-glaucomateux (S01EA03, S01EA05, S01EB01, S01EC03, S01EC04, S01ED01, S01ED02, S01ED03, S01ED05, S01ED51, S01EE01, S01EE03, S01EE04)</p>
Rénaux	<p>Insuffisance rénale aiguë : N17</p> <p>Atteintes rénales glomérulaires : N00, N01, N02, N03, N04, N05, N06</p> <p>Atteintes rénales tubulointerstitielles : N10, N11, N12, N13, N14.1, N14.2, N14.4</p> <p>Atteintes rénales (composite) : Atteintes rénales glomérulaires, Atteintes rénales tubulointerstitielles, Insuffisance rénale aiguë et défaillance du rein, sans précision (N00, N01, N02, N03, N04, N05, N06, N10, N11, N12, N13, N14.1, N14.2, N14.4, N17, N19, N18, I12, I13.1, I13.2)</p>	
Hépatiques	<p>Maladie toxique du foie : K71</p> <p>Maladie toxique aiguë du foie : K71.0, K71.1, K71.2, K72.0</p> <p>Maladies de la vésicule biliaire et des vois biliaires : K80, K81.0, K81.9, K82, K83, R17</p>	
Hématologiques	<p>Anémies (hors anémies hémorragiques et tumorales) : D50, D51, D52, D53, D55, D56, D57, D58, D59, D60, D61, D64</p> <p>Anémies hémolytiques acquises : D59</p> <p>Thrombopénie : D69.3+D69.4+D69.5+D69.6</p> <p>Agranulocytose : D70</p>	
Cutanés	<p>Atteintes cutanées (infections, dermatoses, eczéma, lésions papulo-squameuses) : L00 à L54</p> <p>Vascularite (composite) : I77.6, M31.0, M31.8, M31.9, L95</p> <p>Vascularite et artérite, sans précision : L95.8, I77.6</p> <p>Urticaire et érythème : L50.0, L50.1, L50.8; L50.9, L51, L52, L53, D72.1, M31.0, L13.8</p> <p>Purpura allergique : D69.0</p>	

Annexe 2. Définition des événements d'intérêt à partir des données DCIR-PMSI (suite)

Evènements	Définis à l'aide des codes de diagnostic de la CIM-10*	Définis à l'aide des délivrances avec codes ATC
Gastro-intestinaux		<p>Composite, médicaments des troubles gastro-intestinaux : A02 (médicaments pour les troubles de l'acidité), A03A, A03E, A03F, A04AD (médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux dont antiémétiques et anti-nauséeux), A05AX (Thérapeutique hépatique et biliaire), A06A (Laxatifs), A07 (anti-diarrhéiques, antiinflammatoires et antiinfectieux intestinaux)</p> <p>Composite sans les médicaments pour les troubles de l'acidité : Liste ci-dessus sans les médicaments de code ATC A02</p> <p>Antiémétiques et anti-nauséeux : A03FA01 (metoclopramide), A03FA03 (domperidone), A04AD05 (metopimazine)</p> <p>Laxatifs : A06A</p>

CIM-10: classification internationale des maladies, 10e révision

* Seuls les diagnostics principaux ont été utilisés pour identifier les événements d'intérêt, mais tous les types de diagnostics ont été utilisés pour exclure les antécédents d'événements d'intérêt sur la période 2010-2012. Si un patient présentait plusieurs diagnostics principaux correspondant à différentes définitions des événements d'intérêt, ce patient a été retenu pour chacune des analyses correspondantes.

Annexe 6. Matériels supplémentaires des publications

Annexe 6.1. Matériel supplémentaire de la publication Maura *et al*, Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017

Supplementary Table 1. Definitions used to identify comorbid conditions and comedications in the SNIIRAM-PMSI databases.

	Hospital discharge diagnoses*	LTD diagnoses*	Specific procedures or drug reimbursements
Inclusion/Exclusion criteria			
Nonvalvular atrial fibrillation	I48	I48	Radiofrequency ablation, cardioversion
Lower limb orthopedic procedures			Lower limb orthopedic surgery or procedures
History of valvular heart disease	I05-I09, I33-I39		Heart valve surgery
Deep vein thrombosis/pulmonary embolism	I26, I80 (except I80.0), I81, I82	I26, I80-I82	Lower limb venous ultrasonography, pulmonary/lower limb angiography, ventilation/perfusion scan
Cancer on treatment	C00-D09, D37-D48, Z510, Z511	C00-D09, D37-D48	Radiotherapy procedures
Hematological disease or certain immune system disorders	D50-D89	D50-D89	
Hepatic cirrhosis or fibrosis or liver failure	R18, I85, K70-K74	R18, I85, K70-K74	
Baseline comorbidities			
Heart failure	I50 or I11.0, I13.0, I13.2, I13.9, K76.1, J81 related to I50	I50	Specific medications approved for heart failure including beta-blockers (bisoprolol, carvedilol, metoprolol), eplerenone, bumetanide
Diabetes	E10-E14	E10-E14	Insulins and blood glucose lowering drugs
Chronic kidney disease	N18, I12, I13.1, I13.2	N18	
History of ATE (ischemic stroke, arterial systemic embolism or transient ischemic attack)	I63 (except I63.6), G46 related to I63 or I69.3; I74, G45 (except G45.4)	I63, I74, G45	
Ischemic heart disease (including myocardial infarction)	I20-I25	I20-I25	Nitrovasodilator agents
History of DVT/PE	I26, I80-I82	I26, I80-I82	
Dementia or Parkinson's disease	F00-F03, G30, G20	F00-F03, G30, G20	Anticholinesterase inhibitors or NMDA receptor antagonists: anticholinergic and dopaminergic agents
Peripheral vascular disease	I70-I73	I70-I73	
History of hospitalization for bleeding	I60-I62, S06.3-S06.6, I85, K25-K29, K62.5, K92, D62, N02, R31, R58, H11.3, H35.6, H43.1, H45.0, H92.2, J94.2, K66.1, M25.0, N92, N93.8, N93.9, N95.0, R04.0		
Chronic hepatitis or C or HIV patients	K73, B18: B20-B24	K73, B18: B20-B24	Antiviral agents for systemic use against HIV (including PIs, NNRTIs, NnRTIs and other antivirals); HCV (ribavirin, [peg]interferon alpha and DAA), and against HCB ([peg]interferon alpha and NnRTIs).
Hospitalized osteoporosis	M80, M81 and M82		
Psychiatric disorders	F20-29, F30-39	F20-29, F30-39	Antidepressants, antipsychotics, conventional mood stabilizers
Other chronic and debilitating diseases	G35, M05-M07, M15, M45-M49, M30-M36, K50-K51, M60-M63, G40-G41	G35, M05-M07, M15, M45-M49, M30-M36, K50-K51, M60-M63, G40-G41	
Frailty	G81-G83	G81-G83	Home hospital bed, wheelchair, high level of nursing home stay
Smoking	F17, Z71.6, Z72.0 ; J43-J44	J43-J44	Nicotine replacement therapy
Alcohol abuse	F10, K70, T51, K6, G31.2, G62.1, G72.1, I42.6, K29.2, Z71.4, Z72.1, Z50.2.		disulfiram, acamprosate, naltrexone
Baseline comedications			

Antihypertensives

Antiarrhythmics and cardiac glycosides

Lipid-lowering agents

Antiplatelets

Corticosteroids

Antiulcer agents

Hypnotics and anxiolytics

Anti-inflammatory and antirheumatic agents

Opioid analgesics

Homeopathy

Influenza vaccination

Diuretics, beta blockers, calcium channel blockers, agents acting on the renin-angiotensin system and other antiadrenergic agents

Antiarrhythmics: class I and III, verapamil, digitalis glycosides

HMG CoA reductase inhibitors, fibrates, ezetimibe

Platelet aggregation inhibitors excl. heparin (including low-dose acetylsalicylic acid)

Mineralo- and gluco-corticoids for systemic use

Proton pump inhibitors and H2-receptor antagonists mainly

Benzodiazepines and benzodiazepine related drugs mainly

NSAIDs mainly

Opioids including tramadol

Reimbursed homeopathic treatments

Influenza vaccines (excl. influenza, live attenuated) during the first flu vaccination campaign preceding the index date

LTD: long-term diseases; ATE: arterial thromboembolic events (mainly stroke); DVT/PE: deep vein thrombosis/pulmonary embolism; NMDA: N-methyl-D-aspartate; HIV: human immunodeficiency virus; PI: Protease inhibitor; NNRTIs: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NnRTI: Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors; DAA: direct-acting antiviral; HMG CoA: 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA; NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

*ICD-10 codes

Supplementary Table 2. Interval between date of NOAC initiation and date of last refill over the one-year follow-up period.

	Dabigatran All Doses N=11,141	Rivaroxaban All Doses N=11,126	Total N=22,267
Mean (SD)	236.8 (136.4)	251.4 (134.3)	258.9 (128.7)
Q1 25%	105	132	164
Median	329	335	335
Q3 75%	347	348	349

Supplementary Table 3. Estimation of NOAC adherence across stratified analyses examining effect modifiers

Covariates		Dabigatran		Rivaroxaban	
		Study population	Exclusion of patients who died or who switched to VKA/another NOAC	Study population	Exclusion of patients who died or who switched to VKA/other NOAC
		OR (95% CI)*	OR (95% CI)*	OR (95% CI)*	OR (95% CI)*
Patients with ischemic heart disease (N)		2244	1586	2323	1778
Age, y	65-74 vs <65	0.83 [0.63; 1.10]	0.71 [0.51; 0.99]	1.02 [0.77; 1.35]	0.82 [0.58; 1.15]
	75-79 vs <65	1.05 [0.78; 1.41]	0.81 [0.57; 1.16]	1.03 [0.77; 1.39]	0.84 [0.59; 1.20]
	80-84 vs <65	1.01 [0.75; 1.35]	0.62 [0.43; 0.89]	1.24 [0.93; 1.66]	1.06 [0.74; 1.51]
	≥85 vs <65	1.42 [1.04; 1.94]	0.92 [0.62; 1.35]	1.19 [0.88; 1.61]	0.92 [0.63; 1.33]
History of ATE†		0.93 [0.71; 1.21]	0.95 [0.68; 1.34]	0.86 [0.65; 1.15]	0.77 [0.53; 1.12]
Patients with no ischemic heart disease (N)		8897	6581	8803	7112
Age, y	65-74 vs <65	0.73 [0.64; 0.83]	0.61 [0.52; 0.71]	0.70 [0.61; 0.79]	0.60 [0.51; 0.69]
	75-79 vs <65	0.75 [0.65; 0.86]	0.47 [0.39; 0.56]	0.71 [0.61; 0.81]	0.50 [0.42; 0.60]
	80-84 vs <65	0.84 [0.73; 0.97]	0.60 [0.50; 0.71]	0.84 [0.73; 0.97]	0.66 [0.56; 0.79]
	≥85 vs <65	1.15 [0.99; 1.34]	0.79 [0.65; 0.96]	1.02 [0.87; 1.19]	0.76 [0.63; 0.92]
History of ATE†		0.60 [0.51; 0.71]	0.44 [0.35; 0.57]	0.65 [0.55; 0.78]	0.50 [0.39; 0.63]
Patients with history of ATE (N)		1046	773	940	743
Age, y	65-74 vs <65	1.26 [0.77; 2.07]	1.03 [0.52; 2.06]	0.80 [0.49; 1.30]	0.72 [0.37; 1.40]
	75-79 vs <65	1.33 [0.80; 2.20]	0.99 [0.49; 2.03]	0.84 [0.51; 1.40]	0.47 [0.22; 1.00]
	80-84 vs <65	1.46 [0.88; 2.43]	0.95 [0.46; 1.97]	1.10 [0.67; 0.81]	0.86 [0.43; 1.70]
	≥85 vs <65	1.72 [1.02; 2.88]	1.52 [0.74; 3.14]	1.49 [0.91; 2.44]	1.48 [0.77; 2.86]
Patients with no history of ATE (N)		10,095	7394	10,186	8147
Age, y	65-74 vs <65	0.73 [0.65; 0.82]	0.62 [0.54; 0.71]	0.74 [0.66; 0.83]	0.62 [0.54; 0.72]
	75-79 vs <65	0.77 [0.68; 0.88]	0.52 [0.44; 0.61]	0.75 [0.66; 0.86]	0.56 [0.48; 0.65]
	80-84 vs <65	0.84 [0.73; 0.95]	0.59 [0.50; 0.69]	0.89 [0.78; 1.02]	0.72 [0.61; 0.84]
	≥85 vs <65	1.19 [1.03; 1.37]	0.79 [0.66; 0.95]	1.00 [0.86; 1.15]	0.73 [0.61; 0.87]

OR: odds ratio; ATE: arterial thromboembolic events (stroke, systemic arterial embolism or transient ischemic attack).

* OR estimated from a multivariate logistic regression included all covariates presented in Figures 3 and 4.

Annexe 6.2. Matériel supplémentaire de la publication Maura *et al*, Pharmacotherapy. 2018

Supplementary Table 1. Definitions used to identify comorbid conditions and comedications in the SNIIRAM-PMSI databases.

Covariates*	Hospital discharge diagnoses†	LTD diagnoses†	Specific procedures or drug reimbursements
Inclusion/Exclusion criteria			
Nonvalvular atrial fibrillation	I48	I48	Radiofrequency ablation, cardioversion
Lower limb orthopedic procedures			Lower limb orthopedic surgery or procedures
History of valvular heart disease	I05-I09, I33-I39		Heart valve surgery
Deep vein thrombosis/pulmonary embolism	I26, I80 (except I80.0), I81, I82	I26, I80-I82	Lower limb venous ultrasonography, pulmonary/lower limb angiography, ventilation/perfusion scan
Cancer on treatment	C00-D09, D37-D48, Z510, Z511	C00-D09, D37-D48	Radiotherapy procedures
Hematological disease or certain immune system disorders	D50-D89	D50-D89	
Hepatic cirrhosis or fibrosis or liver failure	R18, I85, K70-K74	R18, I85, K70-K74	
Baseline comorbidities			
Heart failure	I50 or I11.0, I13.0, I13.2, I13.9, K76.1, J81 related to I50	I50	Specific medications approved for heart failure including beta-blockers (bisoprolol, carvedilol, metoprolol), eplerenone, bumetanide
Diabetes	E10-E14	E10-E14	Insulins and blood glucose lowering drugs
Chronic kidney disease	N18, I12, I13.1, I13.2	N18	
History of ATE (ischemic stroke, arterial systemic embolism or transient ischemic attack)	I63 (except I63.6), G46 related to I63 or I69.3; I74, G45 (except G45.4)	I63, I74, G45	
Ischemic heart disease (including myocardial infarction)	I20-I25	I20-I25	Nitrovasodilator agents
History of DVT/PE	I26, I80-I82	I26, I80-I82	
Dementia or Parkinson's disease	F00-F03, G30, G20	F00-F03, G30, G20	Anticholinesterases or NMDA receptor antagonists: anticholinergic and dopaminergic agents
Peripheral vascular disease	I70-I73	I70-I73	
History of hospitalization for bleeding	I60-I62, S06.3-S06.6, I85, K25-K29, K62.5, K92, D62, N02, R31, R58, H11.3, H35.6, H43.1, H45.0, H92.2, J94.2, K66.1, M25.0, N92, N93.8, N93.9, N95.0, R04.0		
Chronic hepatitis or C or HIV	K73, B18: B20-B24	K73, B18: B20-B24	Antiviral agents for systemic use against HIV (including PIs, NNRTIs, NnRTIs and other antivirals); HCV (ribavirin, [peg]interferon alpha and DAA), and against HCB ([peg]interferon alpha and NnRTIs).
Hospitalized osteoporosis	M80, M81 and M82		
Psychiatric disorders	F20-29, F30-39	F20-29, F30-39	Antidepressants, antipsychotics, conventional mood stabilizers
Other chronic and debilitating diseases	G35, M05-M07, M15, M45-M49, M30-M36, K50-K51, M60-M63, G40-G41	G35, M05-M07, M15, M45-M49, M30-M36, K50-K51, M60-M63, G40-G41	
Frailty	G81-G83	G81-G83	Home hospital bed, wheelchair, high level of nursing home stay
Smoking	F17, Z71.6, Z72.0; J43-J44	J43-J44	Nicotine replacement therapy
Alcohol abuse	F10, K70, T51, K86, G31.2, G62.1, G72.1, I42.6, K29.2, Z71.4, Z72.1, Z50.2.	F10, K70	disulfiram, acamprosate, naltrexone

Baseline comedications			
Antihypertensives			Diuretics, beta blockers, calcium channel blockers, agents acting on the renin-angiotensin system and other antiadrenergic agents
Antiarrhythmics and cardiac glycosides			Antiarrhythmics: class I and III, verapamil, digitalis glycosides
Lipid-lowering agents			HMG CoA reductase inhibitors, fibrates, ezetimibe
Antiplatelet drugs			Platelet aggregation inhibitors excl. heparin (including low-dose acetylsalicylic acid)
Corticosteroids			Mineralo- and gluco-corticoids for systemic use
Antiulcer agents			Mainly proton pump inhibitors and H2-receptor antagonists
Hypnotics and anxiolytics			Mainly benzodiazepines and benzodiazepine related drugs
Anti-inflammatory and antirheumatic agents			Mainly NSAIDs
Opioid analgesics			Opioids NSAIDs including tramadol
Homeopathy			Reimbursed homeopathic treatments
Influenza vaccination			Influenza vaccines (excl. influenza, live attenuated) during the first 'flu vaccination campaign preceding the index date
Other: reason for discontinuations			
Hospitalization for bleeding	I60-I62, S06.3-S06.6, I85, K25-K29, K62.5, K92, D62, N02, R31, R58, H11.3, H35.6, H43.1, H45.0, H92.2, J94.2, K66.1, M25.0, N92, N93.8, N93.9, N95.0, R04.0		
Myocardial infarction	I21; I22		
CHA ₂ DS ₂ -VASc score			
C (congestive heart failure)	I50 or I11.0, I13.0, I13.2, I13.9, K76.1, J81 related to I50	I50	Specific medications approved for heart failure including beta-blockers (bisoprolol, carvedilol, metoprolol), eplerenone, bumetanide
H (hypertension)			Diuretics, beta blockers, calcium channel blockers, agents acting on the renin-angiotensin system and other antiadrenergic agents
A (Age ≥ 75 years old): 2 points			
D (Diabetes)	E10-E14	E10-E14	Insulins and blood glucose lowering drugs
S (stroke): 2 points	I63 (except I63.6), G46 related to I63 or I69.3; I74, G45 (except G45.4)	I63, I74, G45	
V (vascular diseases)	I20-I25 and I70-I73	I20-I25 and I70-I73	Nitrovasodilator agents
A (age 65-74)			
Sc (sex category, female)			
HAS-BLED score			
H (hypertension)			Diuretics, beta blockers, calcium channel blockers, agents acting on the renin-angiotensin system and other antiadrenergic agents
A (abnormal liver/renal function)	N18 et I12 and K70, K73, K74, B18, C22	N18 et I12 and K70, K73, K74, B18, C22	Concomitant antiviral therapy for VHB/VHC as defined above
S (stroke)	I63 (except I63.6), G46 related to I63 or I69.3; I74, G45 (except G45.4)	I63, I74, G45	
B (Prior major bleeding or predisposition)	I60-I62, S06.3-S06.6, I85, K25-K29, K62.5, K92, D62, N02, R31, R58, H11.3, H35.6, H43.1, H45.0, H92.2, J94.2, K66.1, M25.0, N92, N93.8, N93.9, N95.0, R04.0 or recent anaemia: D50, D51, D52, D53, D55, D56, D57, D58, D59, D60, D62, D63, D64		

L (labile INR)	NA	NA	NA
E (elderly, age >65 years old)			
D (Drugs, alcohol concomitantly)	F10, K70, T51, K86, G31.2, G62.1, G72.1, I42.6, K29.2, Z71.4, Z72.1, Z50.2.	F10, K70	disulfiram, acamprosate, naltrexone or concomitant NSAIDs, Platelet aggregation inhibitors (including low-dose acetylsalicylic acid) and heparins

LTD: long-term diseases; ATE: arterial thromboembolic events (mainly stroke); DVT/PE: deep vein thrombosis/pulmonary embolism; NMDA: N-methyl-D-aspartate; HIV: human immunodeficiency virus; PI: Protease inhibitor; NNRTIs: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NnRTI: Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors; DAA: direct-acting antiviral; HMG CoA: 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA; NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

* Comorbidities were identified using ICD-10 diagnosis codes for hospital discharge/LTD, or specific procedures, or drug reimbursements. Concomitant medications were identified as those dispensed at least once during the 4-month period preceding the index date. Influenza vaccination was determined during the first 'flu vaccination campaign preceding the index date.

†ICD-10 codes

Supplementary Table 2. Baseline characteristics according to OAC treatment group and standard differences between groups before inverse probability of treatment weighting.

Out of a total of 58,166 VKA new users, 19,761 (40%) patients were identified as being treated for AF (72.9% by ICD-10 I48 or specific procedures and 27.1% using the algorithm); 33.6% (N=6645) of these AF patients were excluded because of contraindications, including any form of valvular heart disease. Among 73,556 DOAC new users, 20.0% (N=14,697) were considered to be AF dabigatran-treated and 20.2% (N=14,827) were considered to be rivaroxaban-treated patients (60.4% and 55.9% identified directly by ICD-10 I48 or specific procedures and 39.6% and 44.1% identified by using the algorithm, respectively). About 15% (N=2231) of these patients in both the dabigatran and rivaroxaban cohorts were excluded because of contraindications.

Characteristics	VKA	Dabigatran		Rivaroxaban			
	N=11,998	N=11,141					
	%*	%*	p*	Std diff	%*	p*	Std diff
Male	48.4	52.0	0.000	-0.07	53.5	0.000	-0.10
Age (years). mean (SD)	77.7 (10.8)	74.0 (10.7)			74.0 (10.9)		
Age groups (years)			0.000			0.000	
< 65	12.4	18.3	0.000	-0.16	18.3	0.000	-0.16
65-74	19.5	27.7	0.000	-0.19	27.8	0.000	-0.19
75-79	16.1	19.0	0.000	-0.08	19.1	0.000	-0.08
80-84	22.7	19.3	0.000	0.08	18.9	0.000	0.09
≥ 85	29.3	15.6	0.000	0.33	15.9	0.000	0.32
Deprivation index			0.000			0.000	
Quintile 1	15.7	17.1	0.007	-0.04	19.7	0.000	-0.10
Quintile 2	18.5	18.8	0.581	-0.01	20.8	0.000	-0.06
Quintile 3	19.9	20.3	0.439	-0.01	19.1	0.155	0.02
Quintile 4	21.6	21.3	0.564	0.01	19.6	0.000	0.05
Quintile 5	22.9	21.7	0.028	0.03	19.9	0.000	0.07
Overseas dpts	1.4	0.9	0.000	0.05	0.8	0.000	0.06
First prescriber's specialty			0.000			0.000	
Private cardiologist	19.2	41.1	0.000	-0.49	48.1	0.000	-0.64
Hospital practitioner	48.5	35.5	0.000	0.27	27.8	0.000	0.44
General practitioner	30.4	21.6	0.000	0.20	22.5	0.000	0.18
Other private specialists	2.0	1.8	0.420	0.01	1.6	0.018	0.03
CHA ₂ DS ₂ -VASc score.							
mean (SD)	3.6 (1.6)	3.0 (1.6)			3.0 (1.5)		
0	3.6	7.1	0.000	-0.16	7.0	0.000	-0.15
1	6.5	11.1	0.000	-0.16	11.0	0.000	-0.16
2	11.2	17.2	0.000	-0.17	18.3	0.000	-0.20
≥ 3	78.7	64.5	0.000	0.32	63.7	0.000	0.34
HAS-BLED. mean (SD)							
mean (SD)	2.5 (1.0)	2.2 (1.0)			2.2 (1.0)		

0	2.4	5.0	0.000	-0.14	4.6	0.000	-0.12
1	12.8	17.5	0.000	-0.13	17.3	0.000	-0.13
2	30.2	34.5	0.000	-0.09	34.1	0.000	-0.08
≥ 3	54.6	43.0	0.000	0.23	44.0	0.000	0.21
Comorbidities							
Heart failure	22.1	13.7	0.000	0.22	12.8	0.000	0.25
Diabetes mellitus	25.7	19.8	0.000	0.14	19.6	0.000	0.15
Chronic kidney disease†	11.2	2.4	0.000	0.35	2.7	0.000	0.34
Dementia/Parkinson's disease	8.3	4.5	0.000	0.16	4.2	0.000	0.17
History of ATE†	14.6	9.4	0.000	0.16	8.4	0.000	0.19
History of VTE/PE†	2.3	0.7	0.000	0.13	0.8	0.000	0.12
Ischaemic heart disease	31.0	20.1	0.000	0.25	20.9	0.000	0.23
Peripheral vascular disease†	10.5	6.2	0.000	0.16	6.3	0.000	0.15
History of hospitalized bleeding†	3.2	2.3	0.000	0.06	2.4	0.000	0.05
Chronic hepatitis B or C or HIV	0.4	0.2	0.032	0.03	0.3	0.218	0.02
Osteoporosis	2.3	1.1	0.000	0.09	1.2	0.000	0.08
Psychiatric disorders	19.0	14.8	0.000	0.11	13.9	0.000	0.14
Others chronic and debilitating diseases‡	9.5	6.2	0.000	0.12	6.2	0.000	0.12
Asthma/COPD	17.5	11.9	0.000	0.16	12.2	0.000	0.15
Frailty	15.4	7.6	0.000	0.25	7.7	0.000	0.24
Alcoholism‡	2.2	1.6	0.002	0.04	1.3	0.000	0.07
Tobacco‡	12.6	8.8	0.000	0.12	8.8	0.000	0.13
Comedications							
Antihypertensives	91.9	87.1	0.000	0.16	86.1	0.000	0.19
Antiarrhythmics or cardiac glycosides	62.6	73.2	0.000	-0.23	74.9	0.000	-0.27
Lipid-lowering agents	52.2	47.4	0.000	0.10	47.7	0.000	0.09
Antiplatelet drugs	57.2	52.0	0.000	0.10	53.9	0.000	0.07
Oral corticosteroids	16.0	15.6	0.390	0.01	15.8	0.744	0.00
Antiulcer agents	50.9	42.3	0.000	0.17	41.5	0.000	0.19
Hypnotics/ anxiolytics	31.0	26.0	0.000	0.11	25.6	0.000	0.12
Anti-inflammatory/antirheumatic agents	15.4	19.8	0.000	-0.12	19.4	0.000	-0.11
Opioid analgesics	17.5	14.8	0.000	0.07	15.1	0.000	0.06
Homeopathy	5.3	6.6	0.000	-0.05	6.7	0.000	-0.06
Influenza vaccination§	58.8	51.9	0.000	0.14	53.6	0.000	0.11
Visits to a general practitioner¶			0.000			0.000	
<6	33.4	37.0	0.000	-0.08	38.6	0.000	-0.11
6-11	41.0	41.7	0.245	-0.02	40.5	0.524	0.01
≥12	25.6	21.3	0.000	0.10	20.9	0.000	0.11

Std Diff: absolute weighted standardized differences; SD: standard deviation; ATE: arterial thromboembolic events (ischaemic stroke, arterial systemic embolism or transient ischaemic attack); DVT/PE: deep vein thrombosis/pulmonary embolism; HIV: human immunodeficiency virus; GP: general practitioner.

* Dichotomous variables are expressed as N (%); continuous variables are expressed as mean (standard deviation); p-value of Pearson's chi-square test.

† Comorbidities mainly defined by inpatient data (hospital discharge diagnosis ICD-10 codes).

‡ Smoking or alcoholism data: measured using proxies such as reimbursements for nicotine replacement therapy/drugs used in alcohol dependence and hospital discharge diagnoses mainly related to tobacco use or alcohol abuse.

§ During the first 'flu vaccination campaign preceding the index date.

¶ Frequency of visits to a general practitioner was measured in the year before the index date.

Supplementary Table 3. Baseline demographics and clinical risk scores according to OAC treatment group and DOAC dose before inverse probability of treatment weighting.

Characteristics	Dabigatran		Rivaroxaban		VKA
	110mg	150mg	15mg	20mg	
Men	44.9	64.0	44.3	59.4	48.4
Age (years)					
< 65	7.2	37.5	5.6	26.5	12.4
65-74	18.1	44.1	13.7	36.7	19.5
75-79	22.1	13.9	19.9	18.5	16.1
80 -84	28.5	3.6	29.1	12.4	22.7
≥ 85	24.1	0.9	31.6	5.8	29.3
≥ 80	52.6	4.6	60.7	18.2	52.0
CHA₂DS₂-VASc					
0	2.4	15.2	2.0	10.2	3.6
1	5.1	21.4	3.3	15.9	6.5
2	12.8	24.8	10.8	23.1	11.2
≥3	79.7	38.6	83.8	50.8	78.7
HAS-BLED					
0	1.6	10.7	1.2	6.9	2.4
1	12.8	25.4	10.7	21.5	12.8
2	33.8	35.6	32.1	35.3	30.2
≥3	51.7	28.3	56.0	36.3	54.6

Supplementary Table 4. Comparative one-year weighted cumulative incidences of dabigatran versus VKA discontinuation according to persistence definition and subgroup analyses

	N*	Prolonged treatment discontinuation (60-day gap)			Prolonged treatment discontinuation (60-day gap) or switch		
		Dabigatran % (95%CI)	VKAs % (95%CI)	Difference % (95%CI)	Dabigatran % (95%CI)	VKAs % (95%CI)	Difference % (95%CI)
Full cohorts	11,141 vs 11,998	23.4% (22.7; 24.0)	19.5% (18.9; 20.0)	3.9% (2.9; 4.8)	36.8% (36.1; 37.6)	30.2% (29.6; 30.9)	6.6% (5.5; 7.6)
Trimmed PS, 5%-95%†	8,688 vs 9,075	23.0% (22.4; 23.6)	19.7% (18.9; 20.3)	3.4% (2.5; 4.4)	36.2% (35.4; 37.0)	31.1% (30.3; 31.8)	5.2% (4.1; 6.3)
Trimmed PS, 10%-90%‡	6,740 vs 7,152	23.0% (22.2; 23.7)	20.2% (19.5; 21.0)	2.8% (1.6; 3.7)	36.2% (35.4; 37.2)	31.7% (30.9; 32.6)	4.5% (3.1; 5.6)
Dabigatran 110mg and VKA	7,030 vs 11,998	23.4% (22.5; 24.2)	19.0% (18.4; 19.5)	4.4% (3.3; 5.4)	37.1% (36.1; 38.1)	29.0% (28.3; 29.6)	8.1% (6.9; 9.2)
Dabigatran 150mg and VKA	4,111 vs 11,998	19.2% (16.3; 22.6)	19.9% (19.3; 20.6)	-0.8% (-3.8; 2.6)	32.9% (28.3; 38.3)	30.9% (30.3; 31.6)	2.0% (-2.6; 7.5)
Dabigatran 150mg and VKA§	2,603 vs 4,551†	21.0% (19.7; 22.3)†	21.7% (20.8; 22.6)†	-0.7% (-2.2; 0.9)†	33.9% (32.2; 35.4)†	35.0% (33.9; 36.1)†	-1.1% (-3.1; 0.7)†
Patients < 75y	5,131 vs 3,835	26.1% (25.0; 27.1)	22.6% (21.5; 23.7)	3.4% (2.0; 4.9)	36.9% (35.9; 38.0)	36.7% (35.5; 38.0)	0.3% (-1.4; 1.8)
Patients ≥ 75y	6,010 vs 8,163	21.7% (20.8; 22.7)	17.4% (16.8; 18.1)	4.3% (3.2; 5.5)	36.8% (35.7; 38.0)	26.2% (25.5; 26.9)	10.6% (9.2; 11.9)
Patients ≥ 80y	3,888 vs 6,235	22.6% (21.4; 23.7)	17.4% (16.8; 18.0)	5.2% (3.9; 6.4)	37.8% (37.0; 39.2)	24.8% (24.0; 25.7)	13.0% (11.8; 14.5)
Patients hospitalized for nv-AF	6,433 vs 8,253	21.5% (20.6; 22.5)	15.2% (14.6; 15.9)	6.3% (5.2; 7.4)	35.0% (33.9; 36.1)	26.4% (25.6; 27.2)	8.6% (7.3; 10.0)
Patients with CHA₂DS₂VASc≥2	9,111 vs 10,791	21.4% (20.7; 22.2)	17.7% (17.1; 18.3)	3.8% (2.7; 4.7)	35.5% (34.6; 36.4)	27.8% (27.1; 28.5)	7.7% (6.6; 8.9)
Patients with no history of ATE	10,095 vs 10,242	24.5% (23.6; 25.2)	20.5% (19.8; 21.1)	4.0% (2.8; 5.0)	38.3% (37.4; 39.2)	31.6% (30.7; 32.3)	6.7% (5.5; 7.9)
Patients with HAS-BLED≥3	4,796 vs 6,548	20.2% (19.2; 21.2)	16.8% (16.0; 17.5)	3.4% (2.2; 4.7)	35.3% (34; 36.5)	26.1% (25.3; 27.0)	9.2% (7.6; 10.8)
Patients adherent to statin therapy during the year prior to OAC initiation	2,934 vs 3,293	20.1% (18.9; 21.3)	17.5% (16.4; 18.6)	2.6% (1.0; 4.1)	33.6% (31.9; 35.1)	27.7% (26.4; 28.9)	5.9% (3.6; 7.9)

95%CI: Confidence interval; VKAs: vitamin K antagonists; PS: propensity score; y: years old; nv-AF: nonvalvular atrial fibrillation; ATE: arterial thromboembolic events

* N (Dabigatran) vs N (VKAs)

† excluding patients with a propensity score above the 95th percentile of the distribution of the VKA patients or below the 5th percentile of the distribution of the dabigatran patients.

‡ excluding patients with a propensity score above the 90th percentile of the distribution of the VKA patients or below the 10th percentile of the distribution of the dabigatran patients

§ Because of extreme weight values due to major differences in baseline patient characteristics between VKA- and dabigatran 150mg-treated patients, all patients with a propensity score below the 5th percentile of the distribution of the dabigatran 150-treated patients and above the 95th percentile of the distribution of the VKA-treated patients were excluded.

Supplementary Table 5. Comparative one-year weighted cumulative incidences of rivaroxaban versus VKA discontinuation according to persistence definition and subgroup analyses

	Prolonged treatment discontinuation (60-day gap)				Prolonged treatment discontinuation (60-day gap) or switch		
	N*	Rivaroxaban % (95%CI)	VKAs % (95%CI)	Difference % (95%CI)	Rivaroxaban % (95%CI)	VKAs % (95%CI)	Difference % (95%CI)
Full cohorts	11,126 vs 11,998	22.8% (22.2; 23.6)	19.6% (19.0; 20.1)	3.3% (2.4; 4.2)	33.4% (32.5; 34.2)	30.4% (29.7; 31.1)	3.0% (1.9; 4.1)
Trimmed PS, 5%-95%†	8,354 vs 8,881	22.7% (21.9; 23.4)	19.8% (19.1; 20.4)	2.9% (2.0; 3.8)	33.4% (32.6; 34.2)	31.2% (30.6; 32.0)	2.2% (1.2; 3.2)
Trimmed PS, 10%-90%‡	6,287 vs 6,859	22.5% (21.7; 23.3)	21.3% (20.5; 22.0)	1.2% (0.3; 2.3)	33.0% (32.1; 34.0)	32.7% (31.8; 33.5)	0.3% (-0.8; 1.7)
Rivaroxaban 15mg and VKA	4,348 vs 11,998	24.5% (23.2; 25.7)	19.0% (18.5; 19.6)	5.4% (4.0; 6.8)	35.2% (33.7; 36.6)	28.7% (28.1; 29.4)	6.4% (4.9; 8.0)
Rivaroxaban 20mg and VKA	6,778 vs 11,998	23.0% (21.6; 24.3)	20.0% (19.4; 20.6)	3.0% (1.5; 4.5)	33.6% (32.1; 35.2)	31.0% (30.3; 31.7)	2.6% (1.0; 4.3)
Patients < 75y	5,128 vs 3,835	24.5% (23.4; 25.5)	22.8% (21.7; 23.9)	1.7% (0.2; 3.1)	34.3% (33.2; 35.5)	36.9% (35.6; 38.3)	-2.6% (-4.3; -0.9)
Patients ≥ 75y	5,998 vs 8,163	21.8% (20.8; 22.8)	17.5% (16.8; 18.2)	4.3% (3.1; 5.5)	32.9% (31.7; 34.0)	26.3% (25.4; 27.1)	6.6% (5.2; 8.0)
Patients ≥ 80y	3,873 vs 1,768	22.6% (21.5; 23.7)	17.4% (16.5; 18.3)	5.2% (4.3; 6.5)	33.6% (32.7; 34.4)	24.7% (23.8; 25.6)	8.8% (7.5; 10.5)
Patients hospitalized for nv-AF	5,836 vs 8,253	21.4% (20.4; 22.4)	15.2% (14.6; 15.9)	6.1% (4.9; 7.3)	32.2% (31.1; 33.4)	26.3% (25.6; 27.1)	5.9% (4.5; 7.3)
Patients with CHA₂DS₂VASc≥2	9,124 vs 10,791	21.3% (20.6; 22.0)	17.8% (17.3; 18.4)	3.5% (2.6; 4.4)	32.3% (31.5; 33.1)	27.9% (27.2; 28.6)	4.3% (3.3; 5.4)
Patients with no history of ATE	10,186 vs 10,242	23.7% (23.0; 24.5)	20.6% (19.9; 21.2)	3.1% (2.3; 4.1)	34.4% (33.6; 35.2)	31.7% (30.9; 32.5)	2.7% (1.5; 4.0)
Patients with HAS-BLED≥3	4,896 vs 6,548	20.7% (19.6; 21.7)	16.9% (16.2; 17.7)	3.8% (2.6; 5.0)	32.8% (31.5; 34.0)	26.3% (25.4; 27.1)	6.6% (5.0; 8.1)
Patients adherent to statin therapy during the year prior to OAC initiation	3,043 vs 3,293	19.1% (17.9; 20.5)	17.6% (16.5; 18.6)	1.5% (-0.1; 3.3)	30.0% (28.5; 31.7)	27.7% (26.6; 28.9)	2.3% (0.3; 4.4)

95%CI: Confidence interval; VKAs: vitamin K antagonists; y: years old; nv-AF: nonvalvular atrial fibrillation; ATE: arterial thromboembolic events

* N (Rivaroxaban) vs N (VKAs)

† excluding patients with a propensity score above the 95th percentile of the distribution of the VKA patients or below the 5th percentile of the distribution of the rivaroxaban patients.

‡ excluding patients with a propensity score above the 90th percentile of the distribution of the VKA patients or below the 10th percentile of the distribution of the rivaroxaban patients

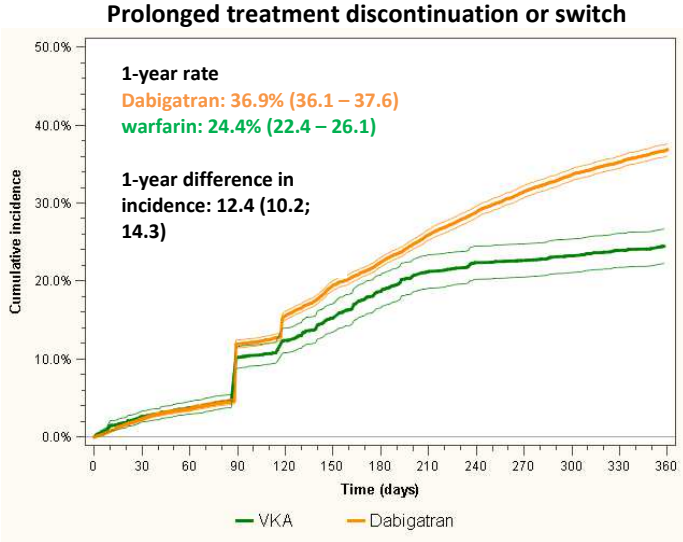
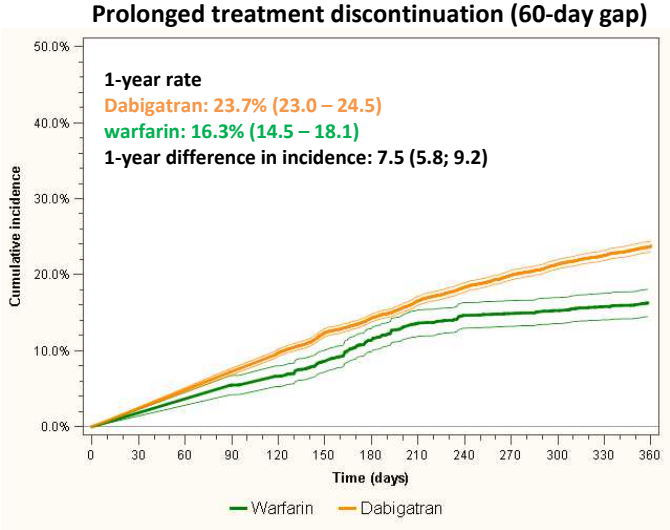
Supplementary Table 6. Sensitivity analysis of the length of the treatment coverage gap (90-day instead of 60-day gap): one-year crude cumulative incidences of non-persistence outcomes and associated persistence patterns according to OAC treatment group

Persistence patterns, N (%)	VKA	Dabigatran	Rivaroxaban
	N=11,998	N=11,141	N=11,126
Definition 1: Treatment discontinuation (90-day gap)	2010 (16.8%)	2152 (19.3%)	2176 (19.6%)
Resumed any OAC therapy within 4 months after discontinuation	9.6%	13.0%	12.2%
Switch of OAC class	1173 (9.8%)	1396 (12.5%)	1125 (10.1%)
Definition 2: Treatment discontinuation (60-day gap) or switch	3183 (26.6%)	3548 (31.8%)	3301 (29.7%)

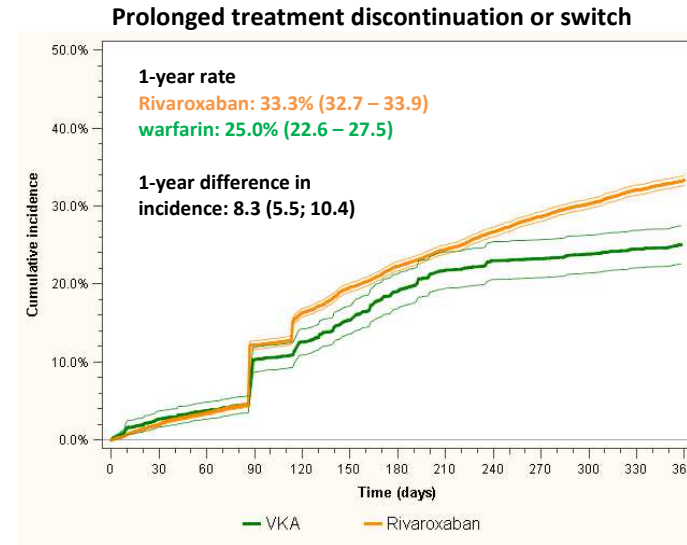
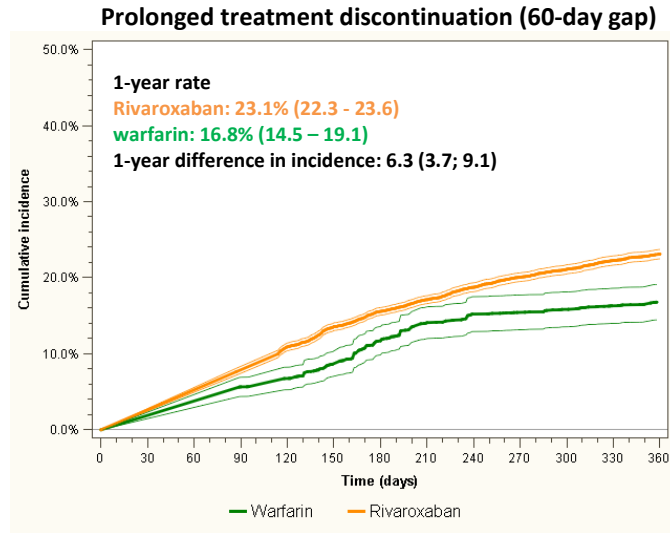
Supplementary Table 7. Sensitivity analysis of the length of the treatment coverage gap (90-day instead of 60-day gap): Weighted cumulative incidences of DOAC versus VKA discontinuation

		Treatment discontinuation (90-day gap)	Treatment discontinuation (90-day gap) or switch
Dabigatran versus VKA	Dabigatran	19.9% (19.3 - 20.6)	33.8% (33.1 - 34.6)
	VKA	16.9% (16.4 - 17.5)	27.8% (27.2 - 28.5)
	Difference	3.0% (2.1; 3.8)	6.0% (4.9; 7.0)
Rivaroxaban versus VKA	Rivaroxaban	20.1% (19.5 - 20.8)	31.1% (30.3 - 31.8)
	VKA	17.1% (16.5 - 17.6)	28.0% (27.3 - 28.7)
	Difference	3.1% (2.2; 4.0)	3.1% (2.0; 4.2)

Supplementary Figure 1. Sensitivity analysis. Weighted cumulative incidences of dabigatran versus warfarin discontinuation (60-day gap definition)



Supplementary Figure 2. Sensitivity analysis. Weighted cumulative incidences of rivaroxaban versus warfarin discontinuation (60-day gap definition)



Annexe 6.3. Matériel supplémentaire de la publication Maura *et al*, Drug Saf. 2018

Article title: Non-bleeding adverse events with the use of direct oral anticoagulants: a sequence symmetry analysis

Journal name: Drug Safety

Author names: Géric Maura (corresponding), Cécile Billionnet, Joël Coste, Alain Weill, Anke Neumann, Antoine Pariente

Affiliation of corresponding author: Department of Studies in Public Health, French National Health Insurance (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie/Cnam), 75 986 Paris Cedex 20, France; University of Bordeaux, Inserm, UMR 1219

Email of corresponding author: geric.maura@cnamts.fr

Electronic Supplementary Material 1

Definition of outcomes: ICD-10 and ATC codes used to identify outcomes in the French healthcare databases.

Outcomes	Defined using discharge diagnosis ICD-10 codes*	Defined using medication ATC codes
Control outcomes	<p>Positive control outcomes: Bleeding: I60, I61, I62, S06.3, S06.4, S06.5, S06.6, K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286, K290, K920, K921, K922, I850, N02, R31, J942, R040, R041, R042, R048, R049, D62, K661, K625, M250, R58, N92.0, N92.1, N92.4, N93.8, N93.9, N92.0, N95.0, H11.3, H35.6, H43.1, H45.0, H92.2, I32.2, T81.0, D69.9, R23.3, K76.8, N42.1, K22.6, K22.8</p> <p>Negative control outcomes: Glaucoma: H40, H42</p>	<p>Negative control outcomes: Major depressive disorders: Reimbursement for any antidepressants (ATC N06A)</p> <p>Negative control outcomes: Antiglaucoma medications: S01EA03, S01EA05, S01EB01, S01EC03, S01EC04, S01ED01, S01ED02, S01ED03, S01ED05, S01ED51, S01EE01, S01EE03, S01EE04</p>
Renal outcomes	<p>Kidney diseases: Glomerular diseases, Renal tubulo-interstitial diseases, Acute and unspecified kidney failure (N17, N19), N18 (Chronic kidney disease), I12 (Hypertensive chronic kidney disease), I13.1 (Hypertensive heart and chronic kidney disease without heart failure) or I13.2 (Hypertensive heart and chronic kidney disease with heart failure and with stage 5 chronic kidney disease, or end-stage renal disease)</p> <p>Acute kidney failure: N17 (Acute kidney failure)</p> <p>Glomerular diseases: N00 (Acute nephritic syndrome), N01 (Rapidly progressive nephritic syndrome), N02 (Recurrent and persistent hematuria), N03 (Chronic nephritic syndrome), N04 (Nephrotic syndrome), N05 (Unspecified nephritic syndrome), N06 (Isolated proteinuria with specified morphological lesion)</p> <p>Renal tubulo-interstitial diseases: N10 (acute pyelonephritis), N11 (chronic tubulo-interstitial nephritis), N12 (tubulo-interstitial nephritis, not specified as acute or chronic), N13 (obstructive and reflux uropathy), N14.1 (Nephropathy induced by other drugs, medicaments and biological substances), N14.2 (Nephropathy induced by unspecified drug, medicament or biological substance), N14.4 (Toxic nephropathy, not elsewhere classified)</p>	
Hepatic outcomes	<p>Toxic liver disease: K71</p> <p>Acute liver injury: K71.0 (Toxic liver disease with cholestasis), K71.1 (Toxic liver disease with hepatic necrosis), K71.2 (Toxic liver disease with acute hepatitis), K72.0 (Acute and subacute hepatic failure)</p> <p>Disorders of gallbladder and biliary tract: K80 (Cholelithiasis), K81.0 (Acute cholecystitis), K81.9 (Cholecystitis, unspecified), 82 (Other diseases of gallbladder), K83 (Other diseases of biliary tract), R17 (Unspecified jaundice)</p>	

Definition of outcomes: ICD-10 and ATC codes used to identify outcomes in the French healthcare databases (continued).

Outcomes	Defined using discharge diagnosis ICD-10 codes*	Defined using medication ATC codes
Skin outcomes	<p>Skin diseases: From L00 to L54</p> <p>Vasculitis (composite): I77.6 (Arteritis, unspecified), M31.0 (Hypersensitivity angiitis), M31.8 (Other specified necrotizing vasculopathies), M31.9 (Necrotizing vasculopathy, unspecified), L95 (Vasculitis limited to skin, not elsewhere classified);</p> <p>Vasculitis and unspecified arteritis: L95.8, I77.6</p> <p>Urticaria and erythema: L50.0 (Allergic urticaria), L50.1, L50.8; L50.9, L51, L52, L53, D72.1, M31.0, L13.8</p> <p>Allergic purpura: D69.0 (Allergic purpura)</p>	
Gastrointestinal outcome medications		<p>Composite: A02 (Drugs for acid related disorders), A03A, A03E, A03F, A04AD (Drugs for functional gastrointestinal disorders and other antiemetics), A05AX (Bile therapy), A06A (Drugs for constipation), A07 (Antidiarrheals, intestinal anti-inflammatory/anti-infective agents)</p> <p>Composite without drugs for acid related disorders: List above without A02 medications</p> <p>Antiemetics drugs: A03FA01 (metoclopramide), A03FA03 (domperidone), A04AD05 (metopimazine)</p> <p>Drugs for constipation: A06A</p>

ICD: International Classification of Diseases, 10th edition

* Only primary discharge diagnoses were actually used to identify the outcomes of interest in the event-SSA but all positions of diagnoses were used to exclude history of the outcome of interest in the 2010-2012 period. If a patient presented with several primary discharge diagnoses corresponding to different outcomes of interest, this patient was retained for each of the corresponding analyses

Article title: Non-bleeding adverse events with the use of direct oral anticoagulants: a sequence symmetry analysis

Journal name: Drug Safety

Author names: Géric Maura (corresponding), Cécile Billionnet, Joël Coste, Alain Weill, Anke Neumann, Antoine Pariente

Affiliation of corresponding author: Department of Studies in Public Health, French National Health Insurance (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie/Cnam), 75 986 Paris Cedex 20, France; University of Bordeaux, Inserm, UMR 1219

Email of corresponding author: geric.maura@cnamts.fr

Electronic Supplementary Material 2

Crude, null-effect and adjusted sequence ratios from sequence symmetry analyses for OAC new users according to the type of OAC, outcome and time windows

Types of outcomes	Type of OAC	Time windows											
		3 months				6 months				12 months			
		OAC→Marker/ Marker→OAC	cSR	nSR	aSR (95% CI)*	OAC→Marker/ Marker→OAC	cSR	nSR	aSR (95% CI)*	OAC→Marker/ Marker→OAC	cSR	nSR	aSR (95% CI)*
Control outcomes													
Bleeding (hospitalizations)	DOACs	2,446/916	2.67	1.00	2.68 (2.49 - 2.90)	3,759/1,395	2.69	1.00	2.71 (2.55 - 2.88)	5,657/2,095	2.70	1.00	2.71 (2.58 - 2.85)
	Dabigatran	406/158	2.57	1.13	2.26 (1.90 - 2.74)	675/228	2.96	1.28	2.31 (2.00 - 2.70)	1,106/316	3.50	1.58	2.22 (1.97 - 2.53)
	Rivaroxaban	1,741/591	2.95	1.00	2.95 (2.70 - 3.25)	2,618/894	2.93	1.00	2.93 (2.72 - 3.17)	3,886/1,342	2.90	1.01	2.88 (2.71 - 3.07)
	Apixaban	299/167	1.79	0.86	2.09 (1.74 - 2.54)	466/273	1.71	0.75	2.29 (1.97 - 2.66)	665/437	1.52	0.58	2.61 (2.32 - 2.95)
	VKAs	4,131/2,629	1.57	1.02	1.54 (1.46 - 1.61)	6,237/3,646	1.71	1.04	1.64 (1.57 - 1.71)	9,054/4,691	1.93	1.08	1.79 (1.73 - 1.86)
Glaucoma (hospitalizations)	DOACs	44/45	0.98	0.97	1.01 (0.66 - 1.53)	78/77	1.01	0.96	1.05 (0.77 - 1.44)	128/139	0.92	0.97	0.95 (0.75 - 1.21)
	Dabigatran	9/11	0.82	1.10	0.75 (0.28 - 1.83)	21/15	1.40	1.22	1.15 (0.60 - 2.38)	31/20	1.55	1.51	1.03 (0.60 - 1.91)
	Rivaroxaban	28/21	1.33	0.98	1.36 (0.78 - 2.51)	46/42	1.10	0.97	1.13 (0.74 - 1.73)	80/83	0.96	0.98	0.99 (0.72 - 1.34)
	Apixaban	7/13	0.54	0.84	0.64 (0.20 - 1.51)	11/20	0.55	0.73	0.76 (0.32 - 1.51)	17/36	0.47	0.57	0.83 (0.43 - 1.43)
	VKAs	26/43	0.60	1.01	0.60 (0.35 - 0.96)	59/76	0.78	1.02	0.76 (0.54 - 1.07)	100/120	0.83	1.05	0.79 (0.61 - 1.03)
Glaucoma (medications)	DOACs	1,264/1,347	0.94	0.98	0.96 (0.89 - 1.03)	2,536/2,540	1.00	0.98	1.02 (0.97 - 1.08)	4,701/4,772	0.98	0.97	1.01 (0.97 - 1.05)
	Dabigatran	267/269	0.99	1.10	0.90 (0.76 - 1.07)	530/440	1.20	1.24	0.97 (0.86 - 1.11)	1,037/732	1.42	1.52	0.93 (0.84 - 1.02)
	Rivaroxaban	756/813	0.93	0.99	0.94 (0.86 - 1.04)	1,575/1,580	1.00	0.98	1.02 (0.95 - 1.09)	3,002/2,978	1.01	0.99	1.02 (0.97 - 1.07)
	Apixaban	241/263	0.92	0.85	1.08 (0.91 - 1.29)	430/518	0.83	0.74	1.12 (0.99 - 1.28)	661/1,060	0.62	0.57	1.08 (0.98 - 1.19)
	VKAs	1,040/1,103	0.94	1.01	0.93 (0.85 - 1.01)	2,081/2,168	0.96	1.03	0.93 (0.88 - 0.99)	3,861/3,951	0.98	1.06	0.92 (0.88 - 0.96)
Major depressive disorders (medications)	DOACs	4,032/3,221	1.25	0.97	1.29 (1.23 - 1.35)	6,882/5,648	1.22	0.95	1.28 (1.24 - 1.33)	11,112/9,501	1.17	0.93	1.26 (1.23 - 1.3)
	Dabigatran	774/553	1.40	1.10	1.27 (1.14 - 1.42)	1,335/929	1.44	1.23	1.17 (1.08 - 1.27)	2,306/1,382	1.67	1.48	1.13 (1.06 - 1.21)
	Rivaroxaban	2,611/2,130	1.23	0.97	1.26 (1.19 - 1.34)	4,485/3,717	1.21	0.96	1.26 (1.21 - 1.32)	7,318/6,361	1.15	0.94	1.23 (1.19 - 1.27)
	Apixaban	646/538	1.20	0.84	1.44 (1.28 - 1.61)	1,060/1,002	1.06	0.71	1.48 (1.36 - 1.62)	1,485/1,757	0.85	0.54	1.57 (1.47 - 1.69)
	VKAs	4,383/3,816	1.15	1.00	1.15 (1.10 - 1.20)	7,418/6,490	1.14	1.00	1.15 (1.11 - 1.19)	11,471/10,267	1.12	1.00	1.12 (1.09 - 1.15)
Renal outcomes (hospitalizations)													
Kidney diseases	DOACs	10,707/8,264	1.30	0.98	1.33 (1.29 - 1.37)	15,008/11,020	1.36	0.96	1.42 (1.39 - 1.46)	20,401/14,783	1.38	0.93	1.48 (1.45 - 1.51)
	Dabigatran	2,495/1,632	1.53	1.12	1.37 (1.29 - 1.46)	3,445/2,069	1.67	1.23	1.35 (1.28 - 1.43)	4,837/2,563	1.89	1.46	1.29 (1.23 - 1.35)
	Rivaroxaban	6,057/4,930	1.23	0.98	1.26 (1.21 - 1.3)	8,706/6,645	1.31	0.96	1.37 (1.32 - 1.41)	12,025/8,944	1.34	0.94	1.43 (1.39 - 1.47)
	Apixaban	2,153/1,698	1.27	0.84	1.51 (1.42 - 1.61)	2,854/2,300	1.24	0.72	1.73 (1.64 - 1.83)	3,534/3,270	1.08	0.55	1.97 (1.88 - 2.06)
	VKAs	9,986/12,698	0.79	1.00	0.78 (0.76 - 0.8)	14,209/17,652	0.80	1.00	0.80 (0.79 - 0.82)	19,267/23,123	0.83	1.00	0.83 (0.81 - 0.85)
Acute kidney failure	DOACs	308/157	1.96	0.83	2.36 (1.96 - 2.88)	491/220	2.23	0.75	2.97 (2.54 - 3.50)	754/304	2.48	0.68	3.65 (3.21 - 4.19)
	Dabigatran	43/19	2.26	0.79	2.86 (1.74 - 5.33)	83/25	3.32	0.74	4.48 (2.99 - 7.53)	149/35	4.26	0.77	5.52 (3.96 - 8.42)
	Rivaroxaban	199/97	2.05	0.84	2.46 (1.94 - 3.17)	305/142	2.15	0.75	2.85 (2.35 - 3.50)	460/194	2.37	0.67	3.52 (2.99 - 4.19)
	Apixaban	66/41	1.61	0.85	1.9 (1.3 - 2.87)	103/53	1.94	0.74	2.63 (1.92 - 3.75)	144/75	1.92	0.58	3.30 (2.52 - 4.43)
	VKAs	903/1,699	0.53	0.83	0.64 (0.59 - 0.7)	1,324/2,183	0.61	0.74	0.82 (0.76 - 0.88)	19,03/2,590	0.73	0.64	1.15 (1.08 - 1.22)

Crude, null-effect and adjusted sequence ratios from sequence symmetry analyses for OAC new users (continued)

Types of outcomes	Type of OAC	Time windows											
		3 months				6 months				12 months			
		OAC→Marker/ Marker→OAC	cSR	nSR	aSR (95% CI)*	OAC→Marker/ Marker→OAC	cSR	nSR	aSR (95% CI)*	OAC→Marker/ Marker→OAC	cSR	nSR	aSR (95% CI)*
Renal outcomes (hospitalizations), continued													
Glomerular diseases	DOACs	45/23	1.96	0.84	2.34 (1.46 - 4.1)	89/30	2.97	0.76	3.90 (2.66 - 6.23)	144/43	3.35	0.69	4.82 (3.52 - 7.05)
	Dabigatran	5/2	2.50	0.81	3.09	17/2	8.50	0.77	11.1	35/5	7.00	0.80	8.79 (4.26 - 54.54)
	Rivaroxaban	33/20	1.65	0.84	1.95 (1.15 - 3.61)	59/25	2.36	0.77	3.07 (1.99 - 5.21)	91/33	2.76	0.69	3.97 (2.74 - 6.02)
	Apixaban	7/1	7.00	0.89	7.90	13/3	4.33	0.80	5.42	18/5	3.60	0.67	5.35 (2.36 - 28.94)
Renal tubulo-interstitial diseases	VKAs	147/594	0.25	0.82	0.30 (0.25 - 0.36)	203/696	0.29	0.73	0.40 (0.34 - 0.46)	304/784	0.39	0.63	0.62 (0.54 - 0.70)
	DOACs	378/554	0.68	0.87	0.79 (0.69 - 0.89)	646/768	0.84	0.82	1.03 (0.93 - 1.14)	1,030/1,025	1.00	0.78	1.30 (1.19 - 1.41)
	Dabigatran	65/74	0.88	0.92	0.95 (0.68 - 1.33)	110/100	1.10	0.97	1.13 (0.86 - 1.49)	191/131	1.46	1.13	1.28 (1.03 - 1.61)
	Rivaroxaban	254/376	0.68	0.88	0.76 (0.65 - 0.89)	429/530	0.81	0.84	0.96 (0.85 - 1.09)	685/693	0.99	0.80	1.23 (1.11 - 1.37)
	Apixaban	59/103	0.57	0.85	0.68 (0.48 - 0.92)	107/137	0.78	0.74	1.06 (0.82 - 1.36)	154/200	0.77	0.57	1.34 (1.09 - 1.66)
VKAs	811/1,541	0.53	0.86	0.61 (0.56 - 0.66)	1,352/1,982	0.68	0.81	0.84 (0.79 - 0.90)	2,093/2,471	0.85	0.75	1.13 (1.07 - 1.2)	
Hepatic outcomes (hospitalizations)													
Toxic liver disease	DOACs	27/11	2.45	0.99	2.48 (1.32 - 5.94)	37/23	1.61	1.00	1.60 (0.97 - 2.83)	51/33	1.55	1.02	1.52 (0.99 - 2.42)
	Dabigatran	3/3	1.00	1.13	0.89 (0.10 - 7.97)	7/3	2.33	1.29	1.81 (0.55 - 47.8)	8/3	2.67	1.61	1.65 (0.54 - 64.45)
	Rivaroxaban	17/7	2.43	0.99	2.44 (1.12 - 8.15)	21/18	1.17	1.01	1.16 (0.61 - 2.26)	33/25	1.32	1.03	1.28 (0.77 - 2.23)
	Apixaban	7/1	7.00	0.85	8.24	9/2	4.50	0.75	6.00	10/5	2.00	0.59	3.39 (1.27 - 16.17)
	VKAs	56/63	0.89	1.02	0.87 (0.6 - 1.25)	81/93	0.87	1.06	0.83 (0.61 - 1.11)	112/115	0.97	1.11	0.88 (0.68 - 1.14)
Acute liver injury	DOACs	70/26	2.69	0.99	2.71 (1.79 - 4.52)	90/42	2.14	1	2.14 (1.51 - 3.18)	133/53	2.51	1.02	2.47 (1.83 - 3.49)
	Dabigatran	9/5	1.80	1.13	1.59 (0.57 - 7.46)	17/6	2.83	1.28	2.21 (0.99 - 8.78)	24/6	4.00	1.61	2.49 (1.19 - 10.32)
	Rivaroxaban	46/17	2.71	1.00	2.71 (1.64 - 5.26)	54/29	1.86	1.01	1.85 (1.20 - 3.03)	84/38	2.21	1.03	2.15 (1.50 - 3.27)
	Apixaban	15/4	3.75	0.86	4.38 (1.80 - 41.76)	19/7	2.71	0.75	3.61 (1.70 - 12.15)	25/9	2.78	0.59	4.69 (2.40 - 12.81)
	VKAs	129/150	0.86	1.02	0.84 (0.66 - 1.06)	199/209	0.95	1.06	0.9 (0.74 - 1.1)	308/268	1.15	1.10	1.04 (0.88 - 1.23)
Disorders of gallbladder and biliary tract	DOACs	563/805	0.70	0.99	0.71 (0.63 - 0.79)	1,033/1,171	0.88	0.99	0.89 (0.82 - 0.97)	1,698/1,657	1.02	0.99	1.03 (0.96 - 1.10)
	Dabigatran	104/142	0.73	1.13	0.65 (0.50 - 0.83)	175/198	0.88	1.27	0.69 (0.57 - 0.85)	314/248	1.27	1.57	0.80 (0.68 - 0.95)
	Rivaroxaban	364/513	0.71	0.99	0.72 (0.62 - 0.82)	684/746	0.92	1	0.92 (0.83 - 1.02)	1,147/1,061	1.08	1.00	1.08 (0.99 - 1.17)
	Apixaban	95/150	0.63	0.85	0.74 (0.57 - 0.96)	174/226	0.77	0.74	1.04 (0.85 - 1.26)	237/347	0.68	0.58	1.18 (1.00 - 1.39)
	VKAs	634/1,461	0.43	1.02	0.43 (0.39 - 0.47)	1,111/1,921	0.58	1.04	0.56 (0.52 - 0.6)	1,861/2,462	0.76	1.08	0.7 (0.66 - 0.74)
Skin outcomes (hospitalizations)													
Skin diseases	DOACs	405/387	1.05	1.00	1.05 (0.91 - 1.21)	649/590	1.10	1.00	1.10 (0.98 - 1.23)	1,018/852	1.19	1.00	1.20 (1.09 - 1.31)
	Dabigatran	78/56	1.39	1.14	1.22 (0.87 - 1.74)	127/87	1.46	1.30	1.12 (0.86 - 1.49)	196/115	1.70	1.59	1.07 (0.86 - 1.36)
	Rivaroxaban	267/276	0.97	1.00	0.97 (0.82 - 1.15)	430/420	1.02	1.00	1.02 (0.89 - 1.17)	690/601	1.15	1.01	1.14 (1.02 - 1.27)
	Apixaban	60/54	1.11	0.86	1.03 (0.90 - 1.89)	92/82	1.12	0.75	1.50 (1.12 - 2.03)	132/135	0.98	0.58	1.68 (1.32 - 2.14)
	VKAs	568/882	0.64	1.02	0.63 (0.56 - 0.7)	879/1,257	0.70	1.05	0.67 (0.61 - 0.73)	1,347/1,636	0.82	1.08	0.76 (0.71 - 0.82)
Vasculitis (composite)	DOACs	91/84	1.08	0.99	1.10 (0.81 - 1.48)	173/160	1.08	1.00	1.08 (0.87 - 1.34)	299/258	1.16	1.02	1.14 (0.96 - 1.34)
	Dabigatran	23/18	1.28	1.12	1.14 (0.62 - 2.22)	40/26	1.54	1.27	1.22 (0.75 - 2.07)	63/36	1.75	1.59	1.10 (0.74 - 1.71)
	Rivaroxaban	50/46	1.09	0.99	1.10 (0.73 - 1.65)	102/99	1.03	1.00	1.03 (0.78 - 1.36)	191/164	1.16	1.03	1.13 (0.92 - 1.39)
	Apixaban	17/20	0.85	0.85	1.00 (0.50 - 1.92)	30/35	0.86	0.76	1.13 (0.68 - 1.85)	44/58	0.76	0.61	1.25 (0.83 - 1.85)
	VKAs	98/171	0.57	1.02	0.56 (0.43 - 0.71)	171/258	0.66	1.05	0.63 (0.52 - 0.76)	307/363	0.85	1.11	0.76 (0.65 - 0.89)

Crude, null-effect and adjusted sequence ratios from sequence symmetry analyses for OAC new users (continued)

Types of outcomes	Type of OAC	Time windows											
		3 months				6 months				12 months			
		OAC→Marker/ Marker→OAC	cSR	nSR	aSR (95% CI)*	OAC→Marker/ Marker→OAC	cSR	nSR	aSR (95% CI)*	OAC→Marker/ Marker→OAC	cSR	nSR	aSR (95% CI)*
Skin outcomes (hospitalizations), continued													
Vasculitis and unspecified arteritis	DOACs	8/9	0.89	0.97	0.92 (0.31 - 2.51)	14/16	0.88	0.96	0.92 (0.42 - 1.9)	21/20	1.05	0.94	1.12 (0.6 - 2.12)
	Dabigatran	1/0	-	-	-	2/0	-	-	-	5/0	-	-	-
	Rivaroxaban	5/7	0.71	0.97	0.74 (0.16 - 2.36)	10/13	0.77	0.96	0.80 (0.32 - 1.84)	13/16	0.81	0.94	0.86 (0.39 - 1.80)
Urticaria and erythema	Apixaban	2/2	1.00	0.84	1.20 (0.01 - 118.39)	2/3	0.67	0.73	0.92	3/4	0.75	0.54	1.40 (0.12 - 7.23)
	VKAs	18/33	0.55	1.00	0.55 (0.29 - 0.94)	25/46	0.54	1.00	0.54 (0.32 - 0.86)	34/56	0.61	1.00	0.61 (0.38 - 0.91)
	DOACs	54/45	1.20	0.98	1.23 (0.83 - 1.84)	89/62	1.44	0.97	1.48 (1.08 - 2.08)	134/88	1.52	0.95	1.60 (1.23 - 2.12)
	Dabigatran	9/9	1.00	1.12	0.89 (0.33 - 2.42)	21/15	1.40	1.25	1.12 (0.59 - 2.33)	32/17	1.88	1.49	1.26 (0.73 - 2.47)
Allergic purpura	Rivaroxaban	35/30	1.17	0.98	1.19 (0.73 - 1.98)	55/40	1.38	0.97	1.42 (0.95 - 2.17)	82/59	1.39	0.96	1.45 (1.05 - 2.06)
	Apixaban	10/6	1.67	0.84	1.98 (0.75 - 7.44)	13/7	1.86	0.73	2.55 (1.08 - 8.35)	20/12	1.67	0.56	2.97 (1.50 - 6.82)
	VKAs	55/109	0.50	1.01	0.50 (0.35 - 0.68)	79/143	0.55	1.01	0.54 (0.41 - 0.71)	116/174	0.67	1.02	0.65 (0.51 - 0.82)
	DOACs	14/10	1.40	0.96	1.46 (0.66 - 3.71)	20/12	1.67	0.93	1.78 (0.90 - 4.09)	34/16	2.13	0.91	2.33 (1.35 - 4.66)
	Dabigatran	5/3	1.67	1.10	1.52 (0.37 - 22.15)	6/3	2.00	1.22	1.65 (0.46 - 31.63)	8/5	1.60	1.47	1.09 (0.37 - 4.99)
	Rivaroxaban	6/7	0.86	0.96	0.89 (0.24 - 2.84)	11/9	1.22	0.94	1.30 (0.53 - 3.52)	21/11	1.91	0.92	2.07 (1.05 - 4.97)
	Apixaban	3/0	-	0.82	-	3/0	-	0.69	-	5/0	-	0.51	-
	VKAs	14/22	0.64	0.99	0.64 (0.3 - 1.23)	27/32	0.84	0.98	0.86 (0.50 - 1.43)	43/36	1.19	0.99	1.21 (0.78 - 1.91)
Gastrointestinal outcomes (medications)													
Composite	DOACs	4,131/5,332	0.77	0.88	0.88 (0.85 - 0.92)	6,585/8,950	0.74	0.80	0.92 (0.89 - 0.95)	10,025/14,891	0.67	0.71	0.95 (0.92 - 0.97)
	Dabigatran	917/961	0.95	0.96	1.00 (0.91 - 1.09)	1,468/1,568	0.94	0.99	0.95 (0.88 - 1.02)	2,272/2,321	0.98	1.09	0.89 (0.84 - 0.95)
	Rivaroxaban	2,652/3,669	0.72	0.88	0.82 (0.78 - 0.86)	4,275/6,129	0.70	0.81	0.86 (0.83 - 0.90)	6,598/10,279	0.64	0.71	0.90 (0.87 - 0.93)
	Apixaban	561/701	0.80	0.78	1.03 (0.92 - 1.15)	840/1,252	0.67	0.63	1.07 (0.98 - 1.17)	1,152/2,288	0.50	0.43	1.18 (1.10 - 1.26)
	VKAs	3,152/5,647	0.56	0.9	0.62 (0.59 - 0.64)	4,869/8,831	0.55	0.85	0.65 (0.63 - 0.67)	7,286/13,539	0.54	0.78	0.69 (0.67 - 0.71)
Composite without drugs for acid related disorders	DOACs	7,119/6,641	1.07	0.88	1.21 (1.17 - 1.25)	11,556/11,460	1.01	0.82	1.23 (1.02 - 1.26)	18,302/19,462	0.94	0.75	1.26 (1.24 - 1.29)
	Dabigatran	1,436/1,265	1.14	0.96	1.18 (1.10 - 1.28)	2,368/2,071	1.14	1.00	1.14 (1.08 - 1.21)	3,987/3,136	1.27	1.14	1.12 (1.07 - 1.17)
	Rivaroxaban	4,733/4,365	1.08	0.89	1.22 (1.17 - 1.27)	7,673/7,617	1.01	0.83	1.22 (1.18 - 1.26)	12,153/13,064	0.93	0.75	1.24 (1.21 - 1.27)
	Apixaban	949/1,009	0.94	0.79	1.19 (1.09 - 1.30)	1,513/1,769	0.86	0.64	1.33 (1.24 - 1.43)	2,158/3,258	0.66	0.45	1.47 (1.39 - 1.55)
	VKAs	6,836/7,380	0.93	0.91	1.02 (0.98 - 1.05)	10,640/11,950	0.89	0.86	1.04 (1.01 - 1.06)	15,955/19,087	0.84	0.80	1.05 (1.02 - 1.07)
Antiemetic drugs	DOACs	4,947/4,831	1.02	0.88	1.17 (1.12 - 1.22)	8,045/8,304	0.97	0.81	1.20 (1.16 - 1.24)	12,998/14,082	0.92	0.74	1.25 (1.22 - 1.28)
	Dabigatran	1,002/913	1.10	0.92	1.19 (1.09 - 1.30)	1,618/1,516	1.07	0.95	1.12 (1.05 - 1.20)	2,760/2,270	1.22	1.10	1.11 (1.05 - 1.17)
	Rivaroxaban	3,293/3,226	1.02	0.88	1.16 (1.10 - 1.21)	5,396/5,599	0.96	0.81	1.18 (1.14 - 1.23)	8,770/9,598	0.91	0.74	1.23 (1.20 - 1.27)
	Apixaban	649/692	0.94	0.80	1.17 (1.05 - 1.30)	1,028/1,187	0.87	0.65	1.33 (1.22 - 1.44)	1,464/2,211	0.66	0.46	1.45 (1.36 - 1.55)
	VKAs	5,072/5,738	0.88	0.90	0.98 (0.95 - 1.02)	8,016/9,484	0.85	0.84	1.00 (0.97 - 1.03)	12,500/15,199	0.82	0.78	1.05 (1.03 - 1.08)
Drugs for constipation	DOACs	8,674/6,947	1.25	0.95	1.31 (1.27 - 1.36)	14,177/12,169	1.17	0.92	1.27 (1.23 - 1.30)	22,592/20,520	1.10	0.88	1.25 (1.22 - 1.27)
	Dabigatran	1,620/1,190	1.36	1.07	1.27 (1.18 - 1.37)	2,749/1,964	1.40	1.17	1.20 (1.13 - 1.27)	4,703/3,009	1.56	1.38	1.13 (1.08 - 1.19)
	Rivaroxaban	5,791/4,661	1.24	0.95	1.30 (1.25 - 1.36)	9,416/8,183	1.15	0.92	1.24 (1.21 - 1.28)	15,051/13,846	1.09	0.89	1.22 (1.20 - 1.25)
	Apixaban	1,260/1,093	1.15	0.83	1.39 (1.29 - 1.51)	2,009/2,019	1.00	0.70	1.42 (1.34 - 1.51)	2,833/3,661	0.77	0.52	1.48 (1.41 - 1.56)
	VKAs	8,988/7,999	1.12	0.98	1.15 (1.11 - 1.18)	14,185/13,261	1.07	0.97	1.10 (1.08 - 1.13)	21,625/21,093	1.03	0.96	1.07 (1.05 - 1.09)

cSR: crude sequence ratio ; nSR: null-effect sequence ratio; aSR: adjusted sequence ratio; CI: confidence interval; DOACs: direct oral anticoagulants; OAC: oral anticoagulant; VKAs: vitamin K antagonists; * Confidence intervals are not given in case of very small number of pairs.

Article title: Non-bleeding adverse events with the use of direct oral anticoagulants: a sequence symmetry analysis

Journal name: Drug Safety

Author names: Géric Maura (corresponding), Cécile Billionnet, Joël Coste, Alain Weill, Anke Neumann, Antoine Pariente

Affiliation of corresponding author: Department of Studies in Public Health, French National Health Insurance (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie/Cnam), 75 986 Paris Cedex 20, France; University of Bordeaux, Inserm, UMR 1219

Email of corresponding author: geric.maura@cnamts.fr

Electronic Supplementary Material 3

Subgroup analysis. Results from sequence symmetry analyses for atrial fibrillation patients initiating OAC therapy according to the type of OAC, definition of outcome and time window exposure

Types of outcomes	Type of OAC	Time windows					
		3 months		6 months		12 months	
		OAC→Outcome/ Outcome→OAC	aSR (95% CI)*	OAC→Outcome/ Outcome→OAC	aSR (95% CI)*	OAC→Outcome/ Outcome→OAC	aSR (95% CI)*
Control outcomes							
Bleeding	DOACs	1,091/386	2.87 (2.56 - 3.23)	1,749/567	3.15 (2.87 - 3.47)	2,652/864	3.17 (2.94 - 3.43)
	VKAs	1,467/773	1.88 (1.73 - 2.05)	2,221/1,082	2.02 (1.88 - 2.17)	3,361/1,389	2.34 (2.20 - 2.49)
Glaucoma (hospitalization)	DOACs	24/25	0.99 (0.56 - 1.76)	48/39	1.29 (0.85 - 2.00)	73/69	1.11 (0.80 - 1.55)
	VKAs	11/13	0.85 (0.35 - 1.93)	29/26	1.11 (0.65 - 1.93)	42/43	0.95 (0.62 - 1.47)
Glaucoma (medication)	DOACs	618/713	0.89 (0.80 - 0.99)	1,160/1,284	0.93 (0.86 - 1.01)	2,143/2,368	0.94 (0.89 - 1.00)
	VKAs	496/488	1.01 (0.89 - 1.15)	931/973	0.94 (0.86 - 1.03)	1,663/1,728	0.93 (0.87 - 0.99)
Major depressive disorders	DOACs	1,776/1,500	1.23 (1.15 - 1.32)	3,033/2,478	1.30 (1.23 - 1.37)	4,818/3,973	1.33 (1.28 - 1.39)
	VKAs	1,797/1,397	1.30 (1.22 - 1.40)	2,981/2,357	1.29 (1.22 - 1.36)	4,472/3,659	1.26 (1.20 - 1.31)
Renal outcomes							
Kidney diseases	DOACs	6,185/4,303	1.48 (1.42 - 1.54)	8,376/5,555	1.59 (1.54 - 1.65)	11,048/7,256	1.66 (1.62 - 1.72)
	VKAs	5,005/5,492	0.92 (0.88 - 0.95)	6,810/7,395	0.94 (0.91 - 0.97)	8,885/9,482	0.97 (0.94 - 0.99)
Hepatic outcomes							
Toxic liver disease	DOACs	10/4	2.55 (0.93-19.78)	17/8	2.16 (1.01 - 6.41)	21/11	1.94 (0.98 - 4.66)
	VKAs	20/16	1.24 (0.64 - 2.52)	29/24	1.18 (0.69 - 2.08)	41/30	1.29 (0.82 - 2.13)
Acute liver injury	DOACs	23/8	2.94 (1.46 - 8.81)	34/14	2.50 (1.42 - 5.27)	45/16	2.91 (1.74 - 5.77)
	VKAs	43/39	1.10 (0.71 - 1.71)	61/52	1.15 (0.80 - 1.69)	98/69	1.37 (1.01 - 1.89)
Disorders of gallbladder and biliary tract	DOACs	264/401	0.67 (0.57 - 0.78)	456/541	0.86 (0.76 - 0.97)	732/746	1.01 (0.91 - 1.12)
	VKAs	219/527	0.41 (0.35 - 0.48)	383/668	0.56 (0.49 - 0.63)	628/849	0.71 (0.64 - 0.78)
Skin outcomes							
Skin diseases	DOACs	123/121	1.03 (0.80 - 1.32)	212/190	1.13 (0.93 - 1.38)	341/282	1.24 (1.06 - 1.45)
	VKAs	176/186	0.93 (0.76 - 1.15)	253/286	0.86 (0.73 - 1.02)	378/381	0.95 (0.82 - 1.10)
Gastrointestinal outcomes							
Composite	DOACs	2,001/2,369	0.97 (0.91 - 1.03)	3,190/3,816	1.04 (1.00 - 1.09)	4,857/6,220	1.09 (1.05 - 1.13)
	VKAs	1,381/2,148	0.71 (0.67 - 0.76)	2,076/3,389	0.73 (0.69 - 0.77)	3,052/5,239	0.76 (0.73 - 0.80)
Composite without drugs for acid related disorders	DOACs	3,154/2,994	1.20 (1.14 - 1.26)	5,147/5,007	1.27 (1.22 - 1.32)	8,098/8,368	1.32 (1.28 - 1.36)
	VKAs	2,805/2,752	1.13 (1.07 - 1.19)	4,311/4,426	1.15 (1.10 - 1.20)	6,446/7,100	1.16 (1.12 - 1.20)
Antiemetic drugs	DOACs	1,987/2,121	1.08 (1.01 - 1.14)	3,266/3,514	1.17 (1.11 - 1.22)	5,242/5,777	1.26 (1.21 - 1.30)
	VKAs	1,930/2,035	1.06 (1.00 - 1.13)	2,963/3,269	1.09 (1.04 - 1.15)	4,581/5,217	1.15 (1.11 - 1.20)
Drugs for constipation	DOACs	3,630/2,885	1.33 (1.27 - 1.40)	6,059/4,912	1.35 (1.30 - 1.41)	9,771/8,222	1.37 (1.33 - 1.41)
	VKAs	3,528/2,740	1.33 (1.26 - 1.39)	5,560/4,517	1.29 (1.24 - 1.34)	8,388/7,225	1.24 (1.21 - 1.28)

aSR: adjusted sequence ratio; CI: confidence interval; DOACs: direct oral anticoagulants; OAC: oral anticoagulant; VKAs: vitamin K antagonists

* Confidence intervals are not given in case of very small number of pairs.

Utilisation des bases de l'Assurance Maladie pour l'analyse de l'utilisation et de la sécurité des anticoagulants oraux dans la fibrillation auriculaire

Résumé. En France, depuis 2012, les anticoagulants oraux directs (AOD), indiqués dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients avec fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire, sont une alternative aux antivitamines K (AVK) pour lesquels une sous-prescription et un défaut d'observance ont été largement décrits. L'objectif de cette thèse était, dans le cadre du programme de travail du Département études de santé publique de la Caisse nationale de l'Assurance maladie, d'étudier à partir des bases de données médico-administratives (BDMA) françaises l'utilisation et la sécurité du traitement anticoagulant oral (ACO) en situation réelle de soins chez les patients avec FA. Un premier travail a permis de construire un algorithme pour identifier l'indication FA chez les patients débutant un ACO et pour lesquels aucun diagnostic de FA n'était retrouvé dans les BDMA. Un deuxième travail a porté sur l'évaluation de l'adhésion au traitement ACO chez les nouveaux utilisateurs : au cours de l'année suivant l'initiation du traitement, au moins un patient sur trois arrêta son traitement, dabigatran ou rivaroxaban, et la persistance à ces traitements n'était pas meilleure que celle des AVK. Un troisième travail a décrit une amélioration de la couverture anticoagulante chez les patients avec FA entre 2011 et 2016. Cependant, un patient sur trois était encore sans traitement ACO en 2016 et de potentiels mésusages à l'instauration du traitement AOD ont été identifiés, dont un signal de sous-dosage. Enfin, une analyse en symétrie de séquences a suggéré que l'initiation des AOD serait associée à la survenue rare d'atteintes toxiques aiguës du foie et à la survenue plus fréquente de troubles gastro-intestinaux. Avec la description de la population et de l'utilisation rejointes des traitements ACO en France chez les patients avec FA, ces résultats encouragent la poursuite de la surveillance des effets indésirables non hémorragiques des AOD et l'amélioration de leur utilisation.

Mots clés : fibrillation auriculaire ; anticoagulants oraux ; anticoagulants oraux directs ; antivitamines K ; données de remboursements ; bases de données médico-administratives françaises

Patterns of use and safety of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: findings from the French national healthcare databases

Abstract. Direct oral anticoagulants (DOAC) were gradually introduced since 2012 in France for stroke and systemic embolism prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF), as a more convenient alternative to vitamin K antagonists (VKA) for which underprescribing and high rates of discontinuation have been frequently reported. As part of the work programme of the Department of Studies in Public Health, French National Health Insurance, the aim of this dissertation was to assess the patterns of use and safety of oral anticoagulant (OAC) therapy in real-life setting using the French healthcare databases. First, an algorithm was developed to identify AF in outpatients initiating OAC and for whom no diagnosis of AF was found in the French claims data.

Second, 1-year dabigatran and rivaroxaban adherence rates were estimated in nonvalvular AF patients and 1-year non-persistence rates were compared *versus* VKA. At least 1 in 3 dabigatran or rivaroxaban new users was found to be non-adherent to treatment. Treatment persistence among dabigatran or rivaroxaban new users was not found to be better *versus* VKA therapy. Third, OAC therapy use was found to have increased following in France between 2011 and 2016 but remained suboptimal with 1 in 3 patients with AF not treated by OAC therapy. Several situations of inappropriate use of DOAC were identified including potential undertreatment by inappropriate dosing. Finally, a sequence symmetry analysis suggested that DOAC therapy is associated with rare but severe liver injury and more frequent gastrointestinal disorders. A low risk of kidney injury with DOAC therapy can also not be excluded. These findings advocate further investigation of the potential risk of DOAC underdosing at initiation and the continuous monitoring of the non-bleeding adverse events of DOAC therapy.

Keywords : atrial fibrillation; oral anticoagulants; direct oral anticoagulants; vitamin K antagonists; claims data; French national healthcare databases

Bordeaux Population Health Research Center

INSERM U1219, Equipe « Pharmaco-épidémiologie et impact des médicaments sur les populations »,
Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, Bordeaux, France