

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
14 décembre 2016

Date d'examen par la Commission : 7 septembre 2016

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 21 septembre 2016
a fait l'objet d'une audition le 14 décembre 2016.*

dabigatran étexilate (mésilate)**PRADAXA 75 mg, gélules**

B/10 (CIP : 34009 385 255 4 0)

B/30 (CIP : 34009 385 256 0 1)

B/60 (CIP : 34009 385 257 7 9)

PRADAXA 110 mg, gélules

B/10 (CIP : 34009 385 260 8 0)

B/30 (CIP : 34009 385 261 4 1)

B/60 (CIP : 34009 385 262 0 2)

PRADAXA 150 mg, gélules

B/60 1 (CIP : 34009 419 453 8 0)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

Code ATC	B01AE07 (antithrombotique, inhibiteur direct de la thrombine)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<u>Gélules à 75 mg et à 110 mg :</u> « Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. » <u>Gélules à 110 mg et à 150 mg :</u> « Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT), âge ≥ 75 ans, insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ II), diabète, hypertension artérielle. »

En prévention des AVC et des ES chez des patients avec FANV :

SMR	Important. Cette évaluation doit être considérée comme provisoire, dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des anticoagulants oraux disponibles.
ISP	En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : PRADAXA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

En prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée de la hanche ou du genou :

SMR	Important. Cette évaluation doit être considérée comme provisoire, dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des anticoagulants oraux disponibles.
ISP	En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : PRADAXA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure centralisée) : - Thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique (gélules à 75 et à 110 mg) : 18 mars 2008 ; - Prévention des AVC/ES en cas de FANV (gélules à 110 et à 150 mg) : 1^{er} août 2011. Principal rectificatif : extension d'indication dans le traitement des TVP et EP et la prévention de leurs récides le 6 juin 2014.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2012 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AE Inhibiteurs directs de la thrombine B01AE07 dabigatran etexilate

02 CONTEXTE

Le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM France sollicite la réévaluation du SMR, incluant l'intérêt de santé publique de PRADAXA dans les deux indications remboursables, à savoir :

- « Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou » ;
- « Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire, âge $\geq$ 75 ans, insuffisance cardiaque (classe NYHA $\geq$ II), diabète, hypertension artérielle ».

Le principe actif de PRADAXA est le dabigatran, un anticoagulant oral direct (AOD) compétitif et réversible de la thrombine. Il est disponible en France depuis 2008 dans la prophylaxie en chirurgie orthopédique et depuis 2012 en prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les adultes avec une FANV.

Lors de la réévaluation de l'ensemble des AOD¹, en décembre 2014, la Commission a estimé que le SMR des spécialités PRADAXA² était modéré dans ces deux indications.

¹ PRADAXA (dabigatran), XARELTO (rivaroxaban) et ELIQUIS (apixaban).

² Avis de la commission de la Transparence PRADAXA du 17 décembre 2014 (renouvellement de l'inscription et réévaluation des AOD en application de l'article R-163-4 du Code de la Sécurité Sociale suite à une saisine de Madame la Ministre des Affaires Sociale et de la Santé et renouvellement d'inscription).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Gélules à 75 mg et à 110 mg :

« Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. »

Gélules à 110 mg et à 150 mg :

- « Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que :
 - antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT),
 - âge ≥ 75 ans
 - insuffisance cardiaque (classe NYHA $\geq$ II),
 - diabète,
 - hypertension artérielle. »
- « Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récives de TVP et d'EP chez l'adulte. »

A noter que PRADAXA n'a pas été évalué par la Commission dans cette dernière indication qui n'est donc pas remboursable³.

04 POSOLOGIE

04.1 En prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) en chirurgie programmée

« Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou

La dose recommandée de PRADAXA est de 220 mg par jour, soit 2 gélules de 110 mg en une prise.

Il est recommandé d'initier le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule de 110 mg 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules en une prise par jour pour une durée totale de traitement de 10 jours.

Patients bénéficiant d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche

La dose recommandée de Pradaxa est de 220 mg par jour, soit 2 gélules de 110 mg en une prise.

Il est recommandé d'initier le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule de 110 mg 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules en une prise par jour pour une durée totale de traitement de 28 à 35 jours.

Pour les groupes de patients suivants, la dose recommandée de Pradaxa est de 150 mg par jour, soit 2 gélules de 75 mg en une prise.

Il est recommandé d'initier le traitement par voie orale à la posologie d'une seule gélule de 75 mg 1 à 4 heures après la fin de l'intervention chirurgicale puis de poursuivre à la posologie de 2 gélules en une prise par jour pour une durée totale de traitement de 10 jours (chirurgie programmée pour prothèse totale de genou) ou 28-35 jours (chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche) :

³ Avis de la commission de la Transparence PRADAXA (extension d'indication non demandée) du 4 novembre 2015 - HAS.

Pour les groupes de patients suivants, la dose recommandée de PRADAXA est de 150 mg par jour, soit 2 gélules de 75 mg en une prise :

- patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine, ClCr 30-50 mL/min)
- patients traités de façon concomitante par le vérapamil, l'amiodarone, la quinidine (des inhibiteurs faibles à modérés de la P-glycoprotéine)
- patients âgés de 75 ans ou plus.

Pour l'une ou l'autre chirurgie, si l'hémostase n'est pas contrôlée, le traitement doit être instauré plus tard. Si le traitement n'est pas instauré le jour de l'intervention, la posologie doit être de 2 gélules une fois par jour, dès le début. »

Le RCP précise que :

- « Il existe peu de données cliniques chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (**ClCr 30-50 mL/min**) et chez les patients âgés de plus de 75 ans.
- L'expérience clinique à la posologie recommandée est très restreinte chez les patients pesant moins de 50 kg ou plus de 110 kg. Sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire mais une surveillance clinique étroite est recommandée.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et traités de façon concomitante par dabigatran éxilate et vérapamil, une diminution de la posologie de PRADAXA à 75 mg par jour doit être envisagée. »

04.2 En prévention des AVC/ES chez les patients ayant une FANV

« La dose quotidienne recommandée de PRADAXA est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi au long cours.

Pour les deux groupes de patients suivants, la dose recommandée de PRADAXA est de 220 mg par jour, soit 1 gélule de 110 mg deux fois par jour :

- patients âgés de 80 ans ou plus
- patients traités de façon concomitante par du vérapamil

Pour les groupes suivants, la dose quotidienne de PRADAXA de 300 mg ou 220 mg doit être choisie d'après l'évaluation individuelle du risque thromboembolique et du risque de saignement :

- Patients âgés de 75 à 80 ans
- Patients présentant une insuffisance rénale modérée
- Patients présentant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien
- Autres patients présentant un risque augmenté de saignement. »

Le RCP précise que :

- « La dose quotidienne chez les patients âgés de 75 à 80 ans est de 300 mg, soit une gélule de 150 mg deux fois par jour. Le médecin pourra envisager de façon individuelle une dose quotidienne de 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, si le risque thromboembolique est faible et le risque hémorragique élevé. La dose quotidienne chez les patients de 80 ans ou plus doit être de 220 mg, soit une gélule de 110 mg deux fois par jour, du fait d'un risque hémorragique accru dans cette population. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients âgés de plus de 75 ans : la fonction rénale doit être évaluée pendant le traitement par PRADAXA, au minimum une fois par an et, si nécessaire, plus fréquemment dans les situations cliniques où une diminution ou une altération de la fonction rénale pourrait être suspectée (en cas d'hypovolémie, de déshydratation et d'association avec certains médicaments par exemple).
- Les patients présentant un risque hémorragique accru doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite (recherche de signes de saignement ou d'anémie). Un test de coagulation peut aider à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition excessive au dabigatran. Une posologie de 220 mg/j, soit une gélule à 110 mg deux fois par jour, peut être envisagée chez les patients présentant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien du fait d'un risque élevé de saignement gastro-intestinal majeur.

- Poids : sur la base des données cliniques et pharmacocinétiques disponibles, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire, mais une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients pesant moins de 50 kg. »

Dans les deux indications, le RCP précise que :

- « Avant l'initiation d'un traitement par PRADAXA, la fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (ClCr) afin d'exclure les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min). La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments. »
- « Les patients présentant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus des essais cliniques évaluant la prévention des ETEV après une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou et la prévention des AVC et des ES liés à une fibrillation atriale. Aucune expérience de traitement n'est disponible pour cette sous-population de patients et l'administration de PRADAXA n'est donc pas recommandée dans cette population. Une insuffisance hépatique ou une maladie hépatique susceptible d'avoir un impact sur la survie sont contre-indiquées. »

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

5.1.1 En prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients ayant une FANV

Les comparateurs cliniquement pertinents de PRADAXA sont :

NOM (DCI)	CPT identique	Indication	Date avis	SMR	ASMR* (Libellé)
ELIQUIS 2,5 et 5 mg (apixaban) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non anti-Xa	Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II).	12/06/2013	Important	ASMR V par rapport aux AVK
			17/12/2014	Important	ASMR IV par rapport aux AVK
XARELTO 15 et 20 mg (rivaroxaban) <i>Bayer Healthcare</i>		Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ II) ; diabète ; hypertension artérielle.	29/02/2012	Important	ASMR V par rapport aux AVK
			17/12/2014	Important	Inchangée
LIXIANA 15, 30 et 60 mg (edoxaban) <i>Daiichi-Sankyo</i>		Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : >75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT).	6/07/2016	Important	ASMR V par rapport aux AVK et aux autres AOD

Les autres comparateurs sont les anticoagulants oraux antivitamine K (warfarine, acénocoumarol, fluindione), et l'acide acétylsalicylique à la posologie de 75 à 325 mg/j.

5.1.2 En prévention primaire des ETEV en chirurgie programmée

Les comparateurs cliniquement pertinents de PRADAXA sont :

NOM (DCI)	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR* (Libellé)
ELIQUIS 2,5 mg (apixaban) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non	Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.	18/01/2012	Important	ASMR IV par rapport à l'énoxaparine en termes d'efficacité
XARELTO 10 mg (rivaroxaban) <i>Bayer Healthcare</i>	anti-Xa	Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.	21/01/2009 17/12/2014	Important Important	ASMR IV par rapport à l'énoxaparine Inchangée

Les autres comparateurs sont les HBPM, HNF, ARIXTRA 2,5 mg pour la thromboprophylaxie initiale et les anticoagulants oraux antivitamine K (warfarine, acénocoumarol, fluindione) pour la thromboprophylaxie prolongée⁴.

05.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous, par indication, cliniquement pertinents.

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les modalités de prise en charge de PRADAXA à l'étranger sont présentées dans le tableau ci-après :

Pays	Prise en charge			
	Date de début de prise en charge*	Oui/Non/Evaluation en cours		Périmètres (indications) et condition(s) particulières*
		CO*	FA**	
Allemagne	Septembre 2011	Oui	Oui	Pas de restriction
Autriche	Février 2012	Oui	Oui	Pas de restriction
Belgique	Juillet 2012	Oui	Oui	Pas de restriction
Bulgarie	Janvier 2012	Oui	Oui	Pas de restriction
Chypre		Non	Non	
Danemark	Août 2011	Oui	Oui	Pas de restriction
Espagne	Novembre 2011	Oui	Oui	Pas de restriction au niveau national
Estonie		Oui	En cours	
Finlande	Avril 2012	Oui	Oui	2^{ème} intention après les AVK (TTR inférieur à 60%).
Grèce	Août 2011	Oui	Oui	Pas de restriction
Hongrie		Oui	En cours	

⁴ L'intérêt d'un traitement prophylactique en chirurgie orthopédique de hanche après l'intervention a été établi pour l'énoxaparine durant 4 à 5 semaines (LOVENOX) et pour la daltéparine (FRAGMINE) jusqu'à 35 jours. Pour les autres HBPM et le fondaparinux (ARIXTRA), la durée de traitement préconisée est de 10 jours dans la majorité des cas, un relais par antivitamine K (AVK) devant ensuite être envisagé.

Irlande	Juillet 2012	Oui	Oui	PRADAXA est réservé aux patients : (1) mal équilibrés sous AVK, (2) qui nécessitent un traitement périodique régulier avec un médicament qui interagit avec la warfarine, (3) qui sont allergiques à la warfarine.
Italie	Mai 2013	Oui	Oui	PRADAXA est réservé aux patients : (1) avec un CHA2DS2-VASC ≥ 1 et un HAS-BLED > 3 , (2) traités par warfarine pour qui le TTR est $< 70\%$, (3) ayant des difficultés à réaliser les dosages d'INR. Prescriptions réservées aux spécialistes.
Lettonie		Non	En cours	
Lituanie		Non	En cours	
Luxembourg	Mai 2012	Oui	Oui	Prescription réservée aux cardiologues.
Malte		En cours	En cours	
Pays-Bas	Décembre 2012	Oui	Oui	Pas de restriction
Pologne		Oui	En cours	
Portugal	Août 2011	Oui	Oui	Pas de restriction
République tchèque	Mai 2012	Oui	Oui	2 ^{ème} intention après les AVK.
Roumanie		Non	En cours	
Royaume-Uni	Août 2011	Oui	Oui	Pas de restriction
Slovaquie	Avril 2012	Oui	Oui	1 ^{ère} intention seulement chez les patients présentant une contre-indication aux AVK ou ayant eu récemment un AVC, un AIT ou une ES. Et, 2 ^{ème} intention pour tous les autres patients.
Slovénie	Août 2012	Oui	Oui	2 ^{ème} intention après les AVK (si TTR $< 60\%$) et initiation par les spécialistes uniquement.
Suède	Décembre 2011	Oui	Oui	Pas de restriction
Canada	Juin 2011 (publication CDR)	Non	Oui	Patients mal équilibrés sous AVK ou patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité aux AVK.
Japon	Mars 2011	Non	Oui	Pas de restriction
USA	Octobre 2010	Non	Oui	Pas de restriction dans la plupart des plans gouvernementaux et commerciaux.

* CO : indication prévention des ETEV en chirurgie orthopédique

** FA : indication prévention des AVC/ES en cas de FANV

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	16 juillet 2008 (demande d'inscription sécurité sociale et collectivités pour PRADAXA 75 mg et 110 mg)
Indication	Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou
SMR (libellé)	Important (rapport efficacité/effets indésirables important ; traitement de 1 ^{ère} intention ; il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique).
ASMR (libellé)	PRADAXA (dabigatran etexilate) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à LOVENOX (énoxaparine). La Commission note la mise à disposition d'une forme orale utile dans cette indication.
Etudes demandées	La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'un suivi de cohorte des patients traités en France par PRADAXA permettant de connaître : - les caractéristiques des patients traités (âge, type de chirurgie, type

	d'anesthésie, comorbidités, etc.) - les conditions réelles d'utilisation de PRADAXA (posologie, durée du traitement, respect du schéma d'administration, etc.), - la fréquence de survenue des événements cliniques thrombo-emboliques veineux, - la tolérance en termes de saignements majeurs, - l'impact sur l'organisation des soins (niveau de prescription de surveillance plaquettaire, niveau de recours aux actes et déplacements infirmiers, etc.).
Date de l'avis (motif de la demande)	29 février 2012 (demande d'inscription sécurité sociale et collectivités pour PRADAXA 150 mg et pour PRADAXA 110 mg dans l'extension d'indication)
Indication	Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : • Antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique • Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % • Insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 New York Heart Association (NYHA) • Age ≥ 75 ans • Age ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle
SMR (libellé)	Important (rapport efficacité/effets indésirables important ; traitement de 1ère ou de 2^{ème} intention (en cas de mauvais contrôle de l'INR sous AVK) chez les patients à risque thromboembolique modéré à important tel que défini dans l'indication AMM ; un intérêt de santé publique faible est attendu).
ASMR (libellé)	A la posologie de 150x2 mg/j, le dabigatran (PRADAXA) a été plus efficace que la warfarine pour prévenir la survenue d'un AVC chez des patients ayant une fibrillation atriale et au moins un facteur de risque. Le risque de survenue d'une hémorragie intracérébrale a été réduit sous dabigatran. Cependant, l'estimation de la quantité d'effet a pu être biaisée car l'étude a été réalisée en ouvert. A cette posologie, il y a eu davantage d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables avec notamment un risque accru d'hémorragies gastro-intestinales graves. A la posologie de 110 mg x2/j, seule la non-infériorité par rapport à la warfarine a été démontrée. L'absence de surveillance de l'hémostase avec dabigatran ne doit pas conduire à privilégier systématiquement sa prescription par rapport à celle d'un AVK en particulier lorsque la posologie recommandée est de 110 mgx2/j chez les patients les plus âgés (au-delà de 75-80 ans) et/ou à risque hémorragique élevé (insuffisance rénale, traitement concomitant par aspirine ou clopidogrel du fait d'une coronaropathie). Or, ce sont ces patients qui représentent une part substantielle des patients éligibles à un traitement anticoagulant dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et d'embolie systémique chez des patients adultes ayant une fibrillation atriale. En conséquence, la Commission considère que PRADAXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anticoagulants antivitamine K.
Etudes demandées	Eu égard aux résultats de l'étude RELY et des questions qu'elle pose, la Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires documentant l'intérêt thérapeutique du dabigatran (PRADAXA) en conditions réelles d'utilisation par rapport à la prise en charge habituelle des patients à risque ayant une FA non valvulaire. Ces données concernent : - les caractéristiques des patients traités, en particulier âge, sexe, antécédents et facteurs de risque cardio-vasculaires,

	- les conditions d'utilisation de PRADAXA : motifs de mise sous traitement (notamment prescription de 1ère ou de 2ème intention et facteurs de risque associés à la FA), traitement anticoagulant antérieur éventuel et niveau de contrôle alors obtenu, traitements concomitants (en particulier antiagrégants plaquettaires et médicaments à risque d'interaction), posologie prescrite (dosage, quantité administrée quotidiennement et durée de prescription), fréquence et motifs des arrêts éventuels de traitement et traitements instaurés en relais, - l'impact sur la morbi-mortalité (événements évités et effets indésirables, en particulier hémorragiques), l'adhésion au traitement et la qualité de vie, à moyen et long termes.
Date de l'avis (motif de la demande)	17 décembre 2014 (Renouvellement de l'inscription et réévaluation des anticoagulants oraux d'action directe en application de l'article R-163-4 du Code de la Sécurité Sociale suite à une saisine de Madame la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé).
Indications	- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants [...]; - Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.
SMR (libellé)	Dans les deux indications : SMR modéré (rapport efficacité/effets indésirables moyen ; pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique).
Place dans la stratégie thérapeutique	En prévention de l'AVC et de l'ES en cas de FANV : La Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de PRADAXA comme celle de XARELTO et d'ELIQUIS dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire, n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants : - chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ; - chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR. En prévention des ETEV en cas de chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou : Traitement de 1^{ère} intention
Recommandations de la Commission	La commission de la Transparence souhaite réévaluer les anticoagulants d'action directe, dans un délai de 1 an, sur la base des études d'observations ainsi que des modifications éventuelles de la stratégie thérapeutique.

08 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de cette demande de réévaluation, le laboratoire s'appuie sur des données de natures différentes :

- Les données cliniques d'efficacité et de tolérance disponibles, uniquement chez les patients ayant une FANV : un rappel des données précédemment évaluées par la CT a été présenté. Les nouvelles données reposent sur des analyses complémentaires de l'étude pivot RE-LY et sur des études observationnelles ;
- La procédure réalisée par l'EMA visant à répondre à la question de la possibilité et de la nécessité d'une surveillance biologique des taux plasmatiques de dabigatran ;
- La mise à disposition d'un agent de neutralisation spécifique des effets anticoagulants du dabigatran.

Aucune nouvelle étude clinique randomisée n'a été déposée.

Seules les nouvelles données cliniques, non évaluées par la Commission, seront présentées. L'objet de cette réévaluation étant de savoir si celles-ci sont de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission.

08.1 Prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients ayant une FANV

8.1.1 Rappels des données cliniques déjà évaluées

Le laboratoire a déposé de nombreuses données déjà évaluées par la Commission lors des examens précédents. Un bref rappel est présenté ci-après (cf. l'avis de réévaluation PRADAXA du 17 décembre 2014 dont sont issus ces extraits et l'avis d'inscription du 29 février 2012) :

« Pour rappel, l'évaluation initiale du dabigatran dans cette indication repose essentiellement sur une étude pivot, RE-LY, qui a comparé en ouvert deux doses (110 mg x2/j et 150 mg x2/j) de dabigatran à la warfarine ajustée sur l'obtention d'un INR cible compris entre 2 et 3 chez 18113 patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV). Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC (hémorragique ou ischémique) ou d'une embolie systémique. Les 18 113 patients randomisés dont 177 en France ont été traités pendant une durée médiane de 2 ans. Seule la dose de dabigatran a été administrée en insu, la nature du traitement (dabigatran ou warfarine) étant ouverte, d'où un risque de biais de suivi et une possible surestimation de l'efficacité. Le pourcentage moyen de patients ayant un INR dans la zone cible (INR 2-3) a été de 64,4 % (médiane 67 %) dans le groupe warfarine ce qui est supérieur à ce que l'on observe en pratique courante.

L'étude RE-LY a permis de montrer la supériorité du dabigatran 150 mg x2/j par rapport à la warfarine en termes d'efficacité, sans perte potentielle excessive sur les hémorragies majeures. A la dose de 110 mg x2/j la supériorité par rapport à la warfarine sur les hémorragies majeures sans perte potentielle excessive d'efficacité a été montrée. Le dabigatran (aux deux posologies) réduit davantage que la warfarine les hémorragies intracrâniennes. La réduction de la mortalité toutes causes n'a pas été démontrée. »

« Résumé et discussions

Dans cette indication, le dabigatran, dans une étude ouverte, a été non-inférieur à la warfarine, en termes d'efficacité et supérieur sur les hémorragies majeures pour la dose de 110 mg x2/j, et supérieur en termes d'efficacité et non-inférieur en termes d'hémorragies majeures à la dose de 150 mg x2/j.

Le bénéfice net, évalué sur un critère composé de la prévention des événements ischémiques et hémorragiques, n'a pas différé significativement entre les deux traitements. La suggestion d'un bénéfice net dans RE-LY pour le seul dosage à 150 mg (analyse de Lip et al, 2013) demande confirmation. Selon cette analyse, ce bénéfice net en faveur du dabigatran n'est pas établi à la

dose de 110 mg. Le dabigatran, aux deux posologies évaluées, entraîne par rapport à la warfarine, moins d'hémorragies intracrâniennes que la warfarine, mais plus d'hémorragies digestives. Le dabigatran augmente aussi de manière non significative le risque de syndrome coronarien aigu. Ainsi, il n'est pas établi que le rapport efficacité/effets indésirables du dabigatran, quelle que soit la dose, soit supérieure à la warfarine notamment dans certaines populations de patients à haut risque digestif et coronarien, comme les sujets les plus âgés.

On ne dispose ni de test biologique accessible en routine pour surveiller le degré d'anticoagulation ni d'antagoniste en cas d'hémorragie majeure menaçant le pronostic. L'examen des accidents hémorragiques survenus pendant les études montre que leur mortalité est moindre sous dabigatran qu'elle ne l'est sous warfarine, malgré l'utilisation d'antagonistes des effets de la warfarine. Le risque hémorragique lors des procédures réglées n'a pas été plus important sous dabigatran que sous warfarine, malgré un délai d'intervention après arrêt du traitement de 3 jours plus court sous dabigatran.

Sur la base des comparaisons indirectes, il ressort que :

- Par rapport au rivaroxaban, le dabigatran 110 mg x2/j ne paraît pas significativement différent en efficacité mais provoque moins d'hémorragies majeures. La posologie à 150 mg x2/j est plus efficace pour un risque d'hémorragie majeure non significativement différent. Le rivaroxaban n'augmente cependant pas le risque de syndrome coronarien aigu.
- Il n'existe pas de différence significative d'efficacité et de sécurité entre le dabigatran 110 mg et l'apixaban. De même, à la posologie de 150 mg x2/j, il n'existe pas de différence significative d'efficacité entre dabigatran et apixaban, mais l'apixaban entraîne moins d'hémorragies majeures et n'augmente pas le risque de syndrome coronarien aigu.

Ces données peuvent cependant être biaisées d'une manière peu quantifiable par les différences de populations incluses et par la qualité des études prises en compte dans ces comparaisons.

L'examen des résultats des études-pivot montre un avantage de l'apixaban, pour lequel un bénéfice a été démontré dans une étude en double insu par rapport à la warfarine aussi bien sur l'efficacité que sur la sécurité, ce qui se traduit par un bénéfice net significativement positif, avec un gain en matière de mortalité.

Les études (rétrospectives) réalisées à partir de la base de données MEDICARE ne sont pas susceptibles de modifier les analyses ci-dessus.

L'étude de Reilly pose la question de la nécessité ou non de la surveillance biologique du traitement anticoagulant par un dosage plasmatique du dabigatran, en particulier chez les sujets à risque comme les patients très âgés, insuffisants rénaux et/ou de petits poids ».

Pour rappel l'étude RE-LY a été réalisée selon un schéma d'étude ouverte dit « PROBE » (*Prospective, Randomized, Open trial with Blinded adjudication of Events*), qui consiste à réaliser un essai clinique comparatif en ouvert, mais dans lequel la mesure du critère principal d'efficacité est réalisée par un comité en aveugle du traitement reçu. Cette approche expose à un biais de suivi et ne permet pas d'exclure totalement la possibilité d'un biais de mesure et d'une possible surestimation de l'efficacité.

D'après la méta-analyse de Lega (2013)⁵ l'approche PROBE est compatible avec une surestimation de 16% de la réduction de risque (AVC et ES) par rapport à l'approche en double-insu mais aussi une surestimation de 33% des hémorragies intracrâniennes et de 67% des AVC hémorragiques. Cependant, il faut noter :

⁵ Lega JC, Mismetti P, Cucherat M, et al. Impact of double-blind versus. Open study design on the observed treatment effects of new oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2013;11:1240–1250.

- Que les intervalles de confiance de ces surestimations sont très larges avec une significativité observée sur les seuls critères AVC hémorragique et IDM ;
- Que l'absence de significativité des tests d'interaction est probablement à rattacher à leur manque de puissance. Le calcul du I2 pour le critère AVC et ES donne ainsi une valeur de 54%, ne permettant pas d'exclure l'existence d'une réelle interaction entre le design de l'essai et la quantité d'effet observée
- Que si le type de saignement est lié à la classe pharmacothérapeutique (i.e. anti-Xa ou inhibiteur direct de la thrombine), il n'est plus possible alors de savoir quelle est la cause réelle de l'interaction (design en ouvert ou nature du traitement utilisé, le dabigatran étant le seul inhibiteur direct de la thrombine inclus dans la méta-analyse).

8.1.2 Nouvelle étude randomisée

Aucune nouvelle étude clinique randomisée n'a été réalisée.

8.1.3 Nouvelles analyses complémentaires de l'étude RE-LY

En raison de leur méthodologie, ces nouvelles analyses complémentaires ne peuvent être considérées qu'à titre exploratoire.

8.1.3.1 Böhm et al, 2015⁶ : évolution de la fonction rénale dans RE-LY

Cette analyse a comparé les variations de la fonction rénale observées chez les patients traités par dabigatran ou warfarine au cours de l'étude RE-LY. Les comparaisons ont porté sur le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé à partir de la créatininémie par l'équation CKD-EPI (données disponibles pour n=16 490).

A 3, 6, 12 et 24 mois, il n'a pas été observé de différence sur l'altération de la fonction rénale entre les groupes dabigatran et warfarine. A 30 mois (comparaisons ne portant que sur 30% des patients inclus), une différence, faible, a été mise en évidence en faveur du dabigatran ($p < 0,005$) :

- Dabigatran 110 mg versus warfarine : variation du DFG de $-2,57 \pm 0,24$ ml/min sous dabigatran 110 mg et de $-3,68 \pm 0,24$ ml/min sous warfarine (soit une différence absolue de $1,11 \pm 0,33$ ml/min) ;
- Dabigatran 150 mg versus warfarine : variation du DFG de $-2,46 \pm 0,23$ ml/min sous dabigatran 150 mg et de $-3,68 \pm 0,24$ ml/min sous warfarine (soit une différence absolue de $1,22 \pm 0,33$ ml/min).

8.1.3.2 Brambatti et al, 2015⁷ : analyse en sous-groupe de RE-LY selon la présence de diabète

Cette analyse post-hoc montre que le risque de survenue du critère associant AVC et embolie systémique (critère principal de RE-LY) est supérieur chez les patients diabétiques (23,3% des patients inclus) par rapport à ceux non diabétiques.

Dans cette étude, la présence d'un diabète a été sans influence sur l'efficacité et la tolérance du dabigatran 110 mg et 150 mg (survenue du critère principal de RE-LY, AVC ischémiques, AVC hémorragiques, décès, saignements majeurs et intracrâniens) relativement à celles de la warfarine (pas d'interaction mise en évidence).

Les auteurs ont fait état des limites de leur étude, notamment de son caractère post-hoc et du manque de puissance de leur analyse.

⁶ Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. J Am Coll Cardiol 2015;65(23):2481-93.

⁷ Brambatti M, Darius H, Oldgren J, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: results from the RE-LY trial. Int J Cardiol 2015;196:127-31.

8.1.3.3 Connolly et al, 2014⁸ : ré-analyse des événements dans RE-LY

Cette nouvelle analyse intègre de nouveaux événements identifiés au cours de l'étude RE-LY. Le manque de précisions sur les principes de réalisation de cette analyse, présentée dans une lettre à l'éditeur, conduit à ne considérer que les premières analyses initialement publiées.

8.1.4 Etudes observationnelles

Les données présentées sous forme de poster ou d'un abstract ne seront pas reprises dans l'avis.

8.1.4.1 Etude française : données à 10 mois de l'étude NACORA-switch⁹

Cette étude fait partie du projet « Nouveaux anticoagulants et risques associés (NACORA) » réalisée en collaboration, par la CNAMTS et l'ANSM. L'étude NACORA-switch a pour objectif principal de comparer le risque d'hémorragie majeure entre les individus qui changent de traitement anticoagulant (AVK vers AOD) et ceux qui restent sous AVK dans les conditions réelles d'utilisation. Il s'agit d'une étude rétrospective de cohortes appariées, réalisée en exploitant les données du SNII-RAM et du PMSI.

Pour rappel, les résultats à 90 jours des études NACORA-BR (patients naïfs d'un traitement par AVK) et NACORA-switch (patients précédemment traités par AVK) ont été présentés dans l'avis de réévaluation de PRADAXA de décembre 2014. Les résultats portaient respectivement sur 71 589 et 24 820 patients nécessitant une anticoagulation pour une FANV ou une TVP/EP. Selon l'ANSM, les résultats des études après 4 mois de suivi « ne montrent pas d'excès de risques hémorragique ou thrombotique artériel chez les patients débutant un traitement par AOD versus AVK dans les 90 premiers jours de traitement » et « ne montrent pas d'augmentation du risque d'événement hémorragique majeur chez les personnes qui passent d'un traitement AVK vers un AOD par rapport aux personnes qui restent sous AVK ».

Cette nouvelle publication présente des résultats après un suivi médian de 10 mois de l'étude NACORA-switch et ne concerne que les patients recevant un anticoagulant pour une FANV. Au total 17 410 atteints de FANV et ayant débuté un traitement par AVK entre janvier 2011 et novembre 2012 ont été inclus dans cette étude¹⁰. Parmi eux 6 705 patients (39%) ont par la suite changé de traitement anticoagulant (AVK vers AOD) et 10 705 patients (61%) sont restés sous AVK. En raison de la période de réalisation de l'étude, seuls les AOD rivaroxaban et dabigatran sont concernés. Après un suivi médian de 10 mois et après ajustement sur des facteurs de confusion, il n'a pas été mis en évidence de différence sur le taux d'événements hémorragiques (HR=0,87 ; IC95% [0,67-1,13], p=0,30) entre le groupe de patients ayant changé de traitement et celui des patients restés sous AVK. Les résultats en sous-groupe selon l'AOD reçu ont été similaires. Il n'a par ailleurs pas été observé de différence entre les groupes sur le risque d'AVC ischémiques/ES ou d'IDM (objectifs secondaires).

Les auteurs concluent qu'il est important de continuer la surveillance des risques liés aux AOD, puisque les résultats actuels sont basés sur un suivi à court terme, qui ne reflète que ce qui s'est passé au début de la commercialisation des AOD. Il faut également souligner la puissance de cette étude, insuffisante pour détecter une faible augmentation de risque.

⁸ Connolly SJ, Wallentin L, Yusuf S. Additional events in the RE-LY trial. N Engl J Med 2014;371(15):1464-5.

⁹ 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 Haematology 2015;2:150-9.

¹⁰ Patients naïfs de traitement AVK dans les 12 mois précédant l'inclusion.

8.1.4.2 Cohorte américaine (Lauffenburger et al. 2015)¹¹

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, réalisée à partir des bases de données Medicare et Truven Health Marketscan Commercial Claims and Encounters dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance du dabigatran versus warfarine.

Cette étude a inclus les bénéficiaires ayant un diagnostic de FANV naïfs d'anticoagulant dans les 12 mois précédents. Les patients retenus ont fait l'objet d'une instauration de traitement entre octobre 2010 (début de commercialisation du dabigatran) et décembre 2012 (fin de l'étude).

Au total 64 935 patients ayant une FA et débutant un traitement par anticoagulant oral ont été inclus dans l'étude, 21 070 (32,5%) traités par dabigatran et 43 865 (67,5%) par warfarine. Ils étaient âgés en moyenne de 69,9 ans. Le suivi moyen a été de 358 jours.

Le critère d'évaluation de l'efficacité était un critère composite associant le risque d'AVC ischémique, d'accident ischémique transitoire (AIT), d'ES ou de tout autre événement thromboembolique. Le critère d'évaluation de la tolérance était un critère composite associant le risque d'hémorragie intracrânienne, d'AVC hémorragique, d'hémorragie gastro-intestinale (HGI) ou de tout autre saignement. La survenue des IDM a également été évaluée.

Après considération de biais potentiels (score de propension, modèle de Cox), l'usage du dabigatran par rapport à la warfarine a été associé à :

- Un risque moindre d'événements thromboemboliques (critère composite) : HR= 0,86 ; IC95% [0,79-0,93] ; p<0,001). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur le risque d'AVC ischémique ou d'AIT quand ces critères étaient évalués individuellement ;
- Un résultat non significatif sur la survenue d'événements hémorragiques (critère composite) : HR= 0,94 ; IC95% [0,87-1,01]). Le risque d'HGI a été plus élevé sous dabigatran que sous warfarine (HR=1,11 ; IC95% [1,02 -1,22) ; p<0,05) tandis que le risque d'AVC hémorragique a été moindre sous dabigatran (HR=0,51 ; IC95% [0,40-0,65] ; p<0,001) ;
- Un risque moindre d'IDM (HR=0,88 ; IC95% [0,77-0,99] ; p<0,05).

Comme le soulignent les auteurs dans leur conclusion, l'une des principales limites de cette étude est l'absence de prise en compte de tous les facteurs de confusion possibles. La fonction rénale, la prise concomitante d'aspirine et la mortalité n'étaient notamment pas disponibles dans la base de données.

Le bénéfice du dabigatran a également pu être surestimé (et le risque hémorragique sous-estimé) compte tenu que les patients les plus à risque ont été traités préférentiellement par warfarine.

Comme cela avait déjà été souligné par la CT dans l'avis de réévaluation de décembre 2014, les études en vie réelle menées aux USA soulèvent la question de la transposabilité de leurs résultats à la France au regard :

- des dosages étudiés : dosage étudié dans l'étude 150 mg avec utilisation possible du dosage à 75 mg. Or, le dosage à 75 mg n'est pas recommandé dans cette indication en Europe et le dosage à 110 mg n'a pas été évalué car non disponible aux USA. Par ailleurs, les réductions de posologie sont proposées dans des situations différentes.
- de l'indication du dabigatran aux USA : le dabigatran 150 mg est indiqué en cas de FANV sans aucun autre facteur de risque d'AVC.

¹¹ Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, et al. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. J Am Heart Assoc. 2015;4(4):pii.

8.1.4.3 Cohorte québécoise (Avgil-Tsadok et al. 2016)¹²

Il s'agit d'une cohorte rétrospective réalisée à partir de deux bases de données administrées par la Régie de l'assurance maladie du Québec où la prescription de PRADAXA n'est autorisée qu'en seconde intention après les AVK. Cette étude a inclus des patients souffrant de FA sortant vivant d'une hospitalisation et ayant eu par la suite une prescription de dabigatran 110 mg ou 150 mg deux fois/jour, qu'ils aient précédemment reçu de la warfarine ou non.

Le critère principal d'évaluation était la première hospitalisation ou consultation aux urgences en raison d'un AVC, d'un AIT ou d'un saignement. Des scores de propension ont été calculés en prenant en compte différents facteurs de confusion dont le score CHA2DS2-VASc, le score HAS-BLED mais modifié (échelle de 7 points au lieu de 9 en l'absence de données sur l'INR et la consommation d'alcool) ou encore l'utilisation concomitante d'antiplaquettaires ou d'AINS. Les analyses ont été réalisées selon deux catégories d'âge <75 ans et ≥ 75 ans pour l'ensemble des patients de la cohorte dabigatran (traités par 110 mg ou 150 mg) puis selon le dosage reçu.

Au total cette cohorte a inclus 63 110 patients, dont 15 918 patients sous dabigatran qui ont été appariés à 47 192 patients sous warfarine. Près de 70% des patients étaient âgés de 75 ans ou plus. La durée médiane de suivi a été de 1,3 an, relativement courte au regard de la pathologie.

Parmi les patients sous dabigatran inclus dans cette cohorte, 80% des patients âgés de <75 ans avaient une prescription de dabigatran 150 mg tandis que 80% de ceux âgés de ≥ 75 ans recevaient du dabigatran 110 mg. Environ 70% avaient déjà reçu de la warfarine précédemment.

Les résultats de ces analyses (score de propension, modèle de Cox) ont été les suivants dans le groupe de patients ≥75 ans :

- Risque d'AVC : pas de différence mise en évidence entre le dabigatran et la warfarine, quel que soit le dosage de dabigatran ;
- Événements hémorragiques : pas de différence mise en évidence entre le dabigatran et la warfarine (une différence en faveur du dabigatran a été mise en évidence dans le groupe de patients plus jeunes) ;
- Hémorragies intracrâniennes : un risque moindre avec le dabigatran par rapport à la warfarine dans la population globale (dabigatran 110 ou 150 mg), observé également dans l'analyse en sous-groupe portant uniquement sur le dosage à 110 mg mais pas dans le sous-groupe recevant le dosage à 150 mg ;
- Hémorragies gastro-intestinales : un risque plus élevé avec le dabigatran qu'avec la warfarine, quel que soit le dosage de dabigatran (il n'a pas été mis en évidence de différence chez les patients plus jeunes).

Cette étude présente certaines limites. N'étaient notamment pas précisés dans la base de données les caractéristiques de la FA, la créatininémie, la sévérité des hémorragies, l'INR ou le TTR correspondant. Le suivi de cette cohorte est limité à 1,3 ans, d'où une sous-estimation possible du risque.

8.1.4.4 Cohorte néo-zélandaise (Nishtala et al. 2016)¹³

L'objectif de cette étude était de comparer le risque hémorragique sous warfarine et sous dabigatran, en début de traitement, chez des patients de plus de 65 ans traités pour une FA. Cette étude a été réalisée à partir des deux bases de données administratives nationales NMDS (National Minimum Dataset) et Pharmaceutical Collection.

¹² Avgil-Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, et al. Dabigatran use in elderly patients with atrial fibrillation. *Thrombosis and haemostasis* 2015;115(1):152-60.

¹³ Nishtala PS, Gnjdic D, Jamieson HA, et al. Real-world' haemorrhagic rates for warfarin and dabigatran using population-level data in New Zealand. *International Journal of Cardiology*.2016;203:746-752.

Les patients retenus avaient débuté leur traitement anticoagulant entre juillet 2011 (début de commercialisation du dabigatran) et fin décembre 2011 (fin de l'étude). Les patients ayant reçu un AVK dans les 18 mois précédant le début de l'étude ainsi que ceux recevant le dosage à 75 mg de dabigatran (non autorisé en France dans la FA) n'étaient pas éligibles.

Des facteurs contributifs de biais ont été considérés par appariement selon un score de propension (les patients à qui étaient prescrit le dabigatran étaient notamment plus jeunes que ceux recevant la warfarine). L'article mentionne une durée de suivi d'environ 18 mois, sans préciser s'il s'agit d'une durée médiane ou moyenne.

Au total 4 385 patients sous dabigatran ont été appariés à des patients sous warfarine. Les arrêts de traitement en cours d'étude ont été plus fréquents chez les patients recevant du dabigatran (23,6% versus 19,9%, significativité non précisée).

Le risque d'hémorragies tous types confondus ayant nécessité une admission à l'hôpital a été plus faible chez les patients traités par dabigatran que chez ceux traités par warfarine ($HR=0,45$; $IC95\%[0,37-0,55]$) et notamment le risque d'hémorragies intracrâniennes ($HR=0,29$; $IC95\%[0,09-0,86]$). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur le risque d'hémorragies gastro-intestinales ($HR=1,16$; $IC95\%[0,87-1,56]$). Globalement, le risque hémorragique a été plus élevé au cours des 30 premiers jours de traitement.

Parmi les patients recevant du dabigatran, le plus faible risque hémorragique notamment gastro-intestinal a été observé chez ceux recevant la plus forte dose de dabigatran de 150 mg comparativement à ceux recevant la dose plus faible de 110 mg. Il est probable que les médecins aient prescrits le dosage à 110 mg chez les patients perçus à haut risque hémorragique et le dosage le plus faible aux patients estimés à bas risque. Le score de risque hémorragique HAS-BLED n'étant pas connu pour l'ensemble des patients, ce facteur n'a pu être pris en compte pour l'ajustement.

L'une des principales limites de cette étude est l'absence de prise en compte de tous les facteurs de confusion connus, ce qui pose problème dans l'interprétation des résultats de cette étude. On notera notamment que l'ajustement n'a pas pris en compte la prise concomitante d'aspirine ou d'AINS, connus pour augmenter le risque hémorragique, ni le TTR.

Remarques générales sur ces études observationnelles

La technique de l'ajustement est délicate à réaliser et pose problème pour l'interprétation de ce type d'étude. L'utilisation des scores de propension ne permet pas de s'affranchir avec certitude de l'ensemble des biais liés à ce type d'approche. Si au plan théorique l'approche permet de prendre en compte un nombre important de facteurs de confusion, elle ne peut prétendre à l'exhaustivité (i.e. facteurs confondants ignorés pour certains et inconnus pour la plupart). Ainsi, l'utilisation d'études descriptives ne saurait conférer à l'estimation d'une quantité d'effet d'un traitement le niveau de preuve des essais randomisés.

08.2 Prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique programmée

Aucune donnée clinique n'a été présentée par le laboratoire dans cette indication, qu'il s'agisse de données nouvelles ou de données déjà évaluées par la CT.

Un bref résumé des conclusions antérieures de la Commission est présenté ci-après (cf. l'avis de réévaluation PRADAXA du 17 décembre 2014 dont sont issus ces extraits) :

« Résumé et discussions

Les études randomisées disponibles permettent de conclure à la non-infériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine 40 mg/j, avec une perte potentielle maximum d'efficacité minime pour la dose 220 mg (8%) et un peu plus importante (27%) pour la dose 150 mg. Pour la dose 220 mg, on

peut prendre en compte le fait que le critère secondaire TVP proximale / EP montre une différence significative en faveur du dabigatran sur la population analysable qui présente une importante attrition. La supériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine n'est pas établie.

Ces résultats de non-infériorité ne sont pas compensés par un gain en matière de réduction des hémorragies majeures, le seul critère de sécurité qu'on puisse opposer aux événements constituant le critère principal d'efficacité. Les analyses en sous-groupe n'ont pas permis de démontrer formellement que la posologie de 150 mg/j avait la même efficacité que celle de 220 mg/j chez les patients chez qui elle est recommandée par le RCP, bien qu'elles tendent vers une telle démonstration.

Les comparaisons indirectes montrent la supériorité du rivaroxaban et de l'apixaban par rapport au dabigatran dans la prévention des ETEV. Cependant, en raison de leur méthodologie, ces résultats sont sujets à caution. En ce qui concerne les hémorragies majeures, il n'est pas possible de conclure de façon claire.

Les données observationnelles ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions tirées des essais randomisés. Elles révèlent néanmoins une utilisation du dabigatran parfois non conforme aux préconisations du RCP : prescription pour des durées plus longues que celles testées dans les essais, surtout après chirurgie du genou et délai d'instauration du médicament après l'intervention chirurgicale plus long que celui évalué dans les essais.

En comparaison à l'énoxaparine (voie SC), la non-infériorité du dabigatran (per os) est établie en termes d'efficacité mais n'est pas compensée par une réduction du nombre des hémorragies majeures. La facilité d'utilisation du dabigatran, administré per os, apparaît un avantage très relatif: 1) du fait qu'un traitement de 5 semaines post-opératoires par voie parentérale pose peu de problèmes en pratique, surtout si on tient compte des séjours en rééducation après chirurgie. 2) parce qu'il apparaît que pour une majorité de patients, le traitement est instauré dans un délai supérieur à 24h.

On ne dispose pas de comparaison directe du dabigatran au rivaroxaban et à l'apixaban. Cependant, en comparaison à l'énoxaparine, le rivaroxaban et l'apixaban ont démontré dans les études randomisées une efficacité supérieure à celle de l'énoxaparine sans augmenter les hémorragies majeures de façon significative. »

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Suivi national de pharmacovigilance

Deux nouveaux bilans du suivi national de pharmacovigilance de PRADAXA ont été présentés au Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) de l'ANSM.

8.3.1.1 5^{ème} bilan du suivi national

Ce bilan sur la période du 1^{er} mars 2014 au 31 août 2014 a été présenté au CTPV le 9 décembre 2014. Au cours de cette période de suivi, un total de 224 cas graves a été retenu et analysé, dont 32 décès liés presque exclusivement à une hémorragie (29 cas). Les effets les plus fréquemment rapportés ont été hémorragiques (59%) puis viennent les effets thromboemboliques (17% avec diminution du nombre de cas rapportés). Les hémorragies digestives restent majoritaires (36%) mais les localisations cérébrales des hémorragies augmentent (28%) ; il s'agit probablement d'un biais de notification en raison de leur caractère de gravité.

Les conclusions du rapporteur sur ces données ont été les suivantes :

- un taux de notification en baisse car il y a une stabilisation des ventes et nette baisse des notifications,
- peu de mésusage avéré,
- pas de nouveau signal en termes d'effet indésirable mais une augmentation relative du nombre d'hémorragies cérébrale et d'AVC ischémique.

En conclusion, le Comité Technique a recommandé, à l'unanimité, la poursuite du suivi national de pharmacovigilance de PRADAXA.

8.3.1.2 6^{ème} bilan du suivi national

Ce bilan sur la période du 1^{er} septembre 2014 au 28 février 2015 a été présenté au CTPV le 16 juin 2015. Au cours de cette période de suivi, un total de 188 cas graves a été retenu et analysé, dont 31 décès (16,7%) liés principalement à une hémorragie (27 cas).

L'âge moyen des patients est de 78 ans $\pm$ 10 ans. Les indications sont en très grande majorité médicales (86%).

Les hémorragies digestives restent majoritaires (48 %), puis viennent les hémorragies du système nerveux central (26 %) et les hématuries (10 %).

Au total, 30 cas d'accidents thromboemboliques ont été notifiés sur cette période dont 15 AVC.

Dans ses conclusions le rapporteur souligne :

- la baisse du taux de notification ;
- l'absence de mise en évidence d'un mésusage avéré ;
- l'absence de nouveau signal.

Il souhaite insister sur la place des registres dans le suivi national des AOD pour lesquels il n'y a aucune obligation de déclaration des effets indésirables aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

En conclusion, le CTPV a voté le fait que le suivi national de PRADAXA soit poursuivi avec un périmètre modifié et portant sur les cas d'EI graves ou inattendus, non hémorragiques et non thromboemboliques.

8.3.2 Données internationales de pharmacovigilance

Le laboratoire a soumis les PBRER n°12, n°13 et n°14, couvrant la période du 19 mars 2014 au 18 septembre 2015, soit une période de 18 mois. L'exposition cumulative a été estimée à 1 421 858 patients-années.

Dans le PBRER n°12 couvrant la période du 19 mars 2014 au 18 septembre 2014, l'exposition cumulative totale au dabigatran (tous dosages) a été estimée à 689 259 patients-années. Durant cette période, un total de 7 544 cas (correspondant à 15 565 effets indésirables) a été rapporté soit un taux de notification de 109 cas pour 10 000 patients-années ou 226 effets indésirables pour 10 000 patients-années. Ces données ne montrent pas d'augmentation voire une légère diminution du taux de notification des hémorragies graves (dont celles fatales) entre ce PBRER n°12 et le PSUR 11 couvrant les 6 mois précédents.

L'analyse cumulative des cas recueillis entre mars 2008 et le 31 août 2014 montre :

- un taux de notifications cumulés de 2,2 cas pour 10 000 patients-années d'IDM graves et de 0,5 cas pour 10 000 PA d'IDM fatals ;
- un total de 28 751 cas rapportés (incluant les études non interventionnelles) contenant au moins un effet indésirable hémorragique, soit 41,9% du total des cas reçus. Près de 50% de ces cas étaient des cas graves dont 2 312 décès. Les localisations les plus fréquentes ont été gastro-intestinales (42,8% des événements), uro-génitales (10,6%), cutanées (7,3%) et intracrâniennes (7,5%).

Une analyse des cas contenant une information sur l'âge des patients (66.8%) a montré que dans 62,0% des cas les patients étaient âgés de 75 ans ou plus.

Le laboratoire a extrait de ces données internationales celles concernant uniquement les pays de l'Espace Economique Européen (à savoir l'Union Européenne + Islande, Norvège, Liechtenstein). Les données présentées couvrent la période d'août 2011 (date de l'AMM européenne de PRADAXA dans la FA) à fin février 2015.

Sur cette période, les taux de notification des différents événements rapportés spontanément ou par les autorités de santé ont été :

- « AVC graves » : le taux d'AVC graves rapportés a été de 10,8 cas pour 10 000 patients-années (PA) dans l'EEE et de 16,2 cas pour 10 000 PA en France ;
- « IDM graves » : les taux d'IDM graves et fatals rapportés dans l'EEE sont globalement faibles (IDM graves = 1,2 cas pour 10 000 PA ; IDM fatals = 0,3 cas pour 10 000 PA). Les taux rapportés en France ont été respectivement de 1,7 cas pour 10 000 PA et de 0,3 cas pour 10 000 PA.
- « hémorragies graves » : le taux de notification de cas d'hémorragies graves a été de 26,1 cas pour 10 000 PA dans l'EEE. Le taux a été plus élevé en France avec 45,4 cas pour 10 000 PA.

A noter que l'interprétation des PBRER est délicate en raison des différents biais pouvant en effet affecter les taux observés. Toute comparaison avec les fréquences observées dans l'étude RE-LY doit être interprétée avec grande prudence en raison de l'étendue de la sous-notification des effets indésirables.

Au total, ces données internationales de pharmacovigilance n'ont pas permis d'identifier de nouveau risque lié au dabigatran.

08.4 Surveillance biologique du dabigatran

Lors de la réévaluation de PRADAXA en décembre 2014, la Commission a considéré que l'étude de Reilly¹⁴ (2014) posait la question de la nécessité ou non de la surveillance biologique du traitement anticoagulant par un dosage plasmatique du dabigatran, en particulier chez les sujets à risque comme les patients très âgés, insuffisants rénaux et/ou de petits poids.

Pour rappel, les données relatives à cette problématique figurant dans l'avis de décembre 2014 sont les suivantes :

« Reilly et al, 2014 : concentration en dabigatran et événements cliniques dans RE-LY

Cette étude établit une corrélation entre les concentrations plasmatiques de dabigatran et le risque d'hémorragie majeure, d'AVC ischémique ou d'ES dans la population de RE-LY. Les co-variables cliniques incluses dans le modèle jouent un rôle prépondérant par rapport aux concentrations. La pente de relation entre la concentration et le risque hémorragique est plus forte que celle reliant la concentration au risque thrombotique. Après ajustement sur l'âge et le score CHADS2, le risque hémorragique double quand la concentration minimum passe de 88 ng/mL à 210 ng/mL alors que le risque thrombotique augmente de 50% quand la concentration à la vallée passe de 59 ng/mL à 28 ng/mL. Les concentrations extrêmes dans ces relations correspondent au 90ème percentile pour la dose 150 mg BID et au 10ème percentile pour la dose 110 mg BID. Le point de croisement des courbes reliant concentration et risques d'événement se situe vers 70 à 75 ng/mL. Cette concentration se situe entre les moyennes de concentration à la vallée obtenues dans RE-LY pour 110 mg x2/j et 150 mg x2/j. Cependant, si on tient compte de l'intervalle de confiance de l'estimation, la zone thérapeutique est extrêmement large et correspond presque à l'intervalle de confiance à 90% des concentrations observées dans RE-LY, les deux doses confondues. Outre le fait qu'on ne dispose pas, en routine, de mesure des concentrations de dabigatran, ces résultats ne permettent pas de déterminer une fourchette de concentration optimale. Les auteurs suggèrent cependant que le dosage pourrait être utile chez les patients âgés ou ceux ayant une fonction rénale altérée.

¹⁴ Reilly PA, et al. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). JACC 2014;63:321-8.

Cette étude possède deux limitations méthodologiques importantes : elle porte sur un sous-groupe non stratifié de patients et le dosage a été effectué à distance des événements. On connaît mal la variabilité interindividuelle du taux de dabigatran qui plus est en l'absence de mesure de l'observance.

Plusieurs publications^{15,16,17} font référence à la variabilité des concentrations plasmatiques de dabigatran après un mois de traitement des patients de l'étude RE-LY. Une posologie de 150 mg deux fois par jour peut aboutir à des concentrations plasmatiques variant de 2,3 à 1 000 ng/ml. En excluant 20% des valeurs les plus extrêmes de ces concentrations, la fourchette reste large avec un rapport de 5,5 entre les extrêmes. La pharmacocinétique du dabigatran peut expliquer cette variabilité interindividuelle : biodisponibilité faible de 3 à 7% avec nécessité de métabolisation avant transformation en substance pharmacologiquement active.

La question de la nécessité d'une surveillance plasmatique du dabigatran, au moins pour des personnes potentiellement exposées à un surdosage (insuffisance rénale, patients au-delà de 80 ans et/ou de petit poids, interactions médicamenteuses) se pose du fait de la variabilité interindividuelle des taux plasmatiques. »

Les nouveaux éléments présentés par le laboratoire autour de cette problématique sont :

- la réflexion menée par l'EMA sur ce sujet, dans le cadre d'une procédure réglementaire (LEG 43) ;
- l'étude observationnelle canadienne de Chan et al. (2015).

8.4.1 Procédure réglementaire européenne à l'EMA

Pour chacun des quatre AOD disponibles, une procédure réglementaire portant sur la question de la surveillance biologique en vue d'améliorer leur rapport bénéfice/risque a été ouverte par le CHMP. La première procédure à avoir été lancée en juillet 2014 est celle concernant le dabigatran (PRADAXA). Les procédures relatives aux trois anti-Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) ont débuté plus tardivement, au cours du 2nd semestre 2015.

Concernant PRADAXA, la mise en place par le CHMP d'une procédure réglementaire (LEG 43) fait suite à la parution en juillet 2014 dans le *British Medical Journal* (BMJ) de plusieurs articles abordant cette problématique et faisant référence à la variabilité des concentrations plasmatiques de dabigatran^{15,16,18}, étayés par l'étude de Reilly et al. 2014¹⁴. Ces publications ont en effet lancé une réflexion sur la mise en place de recommandations pour la surveillance biologique d'un traitement par dabigatran en dehors des situations d'urgence.

Dans le cadre de cette procédure, plusieurs requêtes d'informations supplémentaires ont été adressées par le CHMP au laboratoire. Les réponses et données apportées par le laboratoire ont ensuite été évaluées et discutées par le CHMP qui a également consulté le PRAC (étapes LEG 43.1, LEG 43.2, et LEG 43.3 de la procédure).

Ces demandes d'informations, sous forme de questions et de requêtes de données cliniques, avaient pour principal objectif de permettre au CHMP de savoir si les données disponibles soutenaient le fait qu'une surveillance biologique pourrait permettre d'obtenir une amélioration du

¹⁵ Cohen D.. Concerns over data in key dabigatran trial. BMJ 2014;349:g4747.

¹⁶ Deborah Cohen investigations editor, The BMJ. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. BMJ 2014;349:g4670.

¹⁷ Zosia Kmietowicz. Boehringer Ingelheim withheld safety analyses on new anticoagulant, The BMJ investigation finds. BMJ 2014;349:g4756.

¹⁸ Moore TJ, Cohen MR, Mattison DR. Dabigatran, bleeding, and the regulators. BMJ.2014;349:g4517.

rapport bénéfice/risque de PRADAXA, par rapport aux ajustements de posologie actuellement recommandés dans le RCP.

Dans le cadre de la présente demande de réévaluation du SMR, le laboratoire a fourni le rapport d'évaluation rédigé par le rapporteur du CHMP (rapport non publié) dans le cadre de cette procédure.

D'après ce document, différentes problématiques ont été abordées dans le cadre de ces demandes, notamment :

- quels patients pourraient bénéficier d'une surveillance biologique en pratique : surveillance généralisée à l'ensemble des patients ou ciblée à certaines populations ou situations à risque de sur- ou sous-dosage ;
- les modalités de cette surveillance, en particulier si ce dosage devrait être effectué en routine ou de façon ponctuelle et/ou ciblée ;
- la faisabilité d'études cliniques prospectives pouvant soutenir une recommandation de surveillance biologique, et plus globalement quelles futures recherches pourraient être mises en place pour aider à son élaboration.

Parmi ses principales conclusions, le CHMP a estimé que le rapport bénéfice/risque de PRADAXA était positif et que le suivi biologique de routine n'était pas recommandé. Sur ce dernier point, il a notamment été estimé que les données disponibles étaient insuffisantes pour permettre l'élaboration d'une recommandation générale d'un suivi de routine pour l'ensemble des patients traités par PRADAXA. Le CHMP a également souligné qu'il pourrait exister des sous-groupes de patients chez qui le risque hémorragique ou thromboembolique pourrait être diminué par un suivi biologique limité en début de traitement ou dans des situations cliniques particulières. Toutefois, après discussions et au vu des arguments du laboratoire, le CHMP a conclu que des recherches nécessaires à la validation de propositions pragmatiques pour permettre l'élaboration de recommandations pour un suivi biologique limité chez les patients à haut risque n'étaient pas utiles à ce jour.

D'après les éléments communiqués à la commission de la Transparence, bien que cette procédure ait été close en janvier 2016, l'Agence européenne du médicament reste confrontée à certains obstacles qui ne lui permettent pas de statuer définitivement sur la question de la nécessité et de la possibilité d'une surveillance biologique d'un traitement par PRADAXA, en particulier chez les patients les plus à risque.

En parallèle de ces procédures, une réunion de travail d'experts (*workshop*) intitulée « Place des dosages pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dans l'utilisation des AOD en pratique clinique » s'est tenue le 23 novembre 2015 à l'EMA à l'initiative du CHMP. Celle-ci a regroupé différents intervenants : experts cliniciens, académiques, représentants des autorités de santé européennes et de la FDA, professionnels de santé, patients, et laboratoires pharmaceutiques.

Cette réunion avait pour objectifs d'améliorer la compréhension :

- des problèmes liés à l'utilisation des AOD en pratique clinique, dans la population générale, dans les sous-groupes de patients à risque de saignement ou de sous-dosage, et chez les patients présentant une hémorragie majeure ou requérant une chirurgie ou une autre intervention invasive en urgence,
- du besoin de futures recommandations sur l'ajustement de dose lors de l'utilisation en routine des AOD, en cas de survenue d'hémorragies majeures ou en cas de chirurgies en urgence,
- des recommandations concernant les mesures pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) pouvant être établies sur la base des données actuelles,
- des lacunes dans les connaissances actuelles sur les mesures PK et PD des AOD,
- des méthodes analytiques, leur validité, leur disponibilité dans l'Union Européenne et l'usage actuel,
- des priorités pour les futures recherches dans le domaine des mesures PK/PD des AOD.

Le résumé des présentations des différents intervenants a été publié sur le site de l'EMA, sans que des conclusions aient été émises. Comme le mentionne ce document, cette réunion n'était pas

une consultation en vue d'émettre des recommandations et ne s'inscrivait pas dans le cadre d'une procédure réglementaire en cours. Son objectif n'était pas de tirer des conclusions mais plutôt de marquer le démarrage d'un processus de réflexion scientifique.

8.4.2 Etude de Chan et al. (2015)¹⁹

Cette étude observationnelle prospective avait pour principal objectif d'estimer la variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques de dabigatran 110 mg et 150 mg en vie réelle. Cette étude a inclus 100 patients qui recevaient du dabigatran depuis au moins 1 semaine pour une FA, non représentatifs des patients de l'étude RE-LY. Les résultats ont montré une variabilité interindividuelle des concentrations de dabigatran comprise entre 63,8% et 50,9% selon le moment du dosage (vallée et pic). La variabilité intra-individuelle a elle été comprise entre 33% et 40%.

Au plan pharmacocinétique cette étude n'a considéré que certains aspects non paramétriques. Au plan pharmacodynamique, la principale limite de ce travail est l'absence de toute étude des relations concentration-effet (e.g. risque thrombotique et hémorragique). Cette étude ne permet donc pas de répondre à la principale question c'est à dire l'utilité de la surveillance des concentrations plasmatiques sous dabigatran et plus largement sous AODs, dans le but de diminuer les risques hémorragique et thrombotique.

08.5 Agent de neutralisation spécifique de PRADAXA

Depuis la dernière évaluation de PRADAXA par la Commission, un agent de neutralisation spécifique des effets anticoagulants du dabigatran (PRAXBIND, idarucizumab) a obtenu une AMM européenne en novembre 2015 et a été agréé aux Collectivités en juillet 2016.

PRAXBIND est indiqué :

« chez les patients adultes traités par PRADAXA (dabigatran étxilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :

- Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes,
- En cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés. »

Le RCP des spécialités PRADAXA a été modifié afin de mentionner la disponibilité de PRAXBIND.

8.5.1 Evaluation de PRAXBIND par la Commission²⁰

Cet agent de neutralisation spécifique a fait l'objet d'un avis favorable de la Commission pour son agrément aux Collectivités en date du 25 mai 2016.

Cette évaluation s'est principalement appuyée sur les résultats intermédiaires à 4 mois d'une étude prospective descriptive de série de cas (fin prévue en 2017). La Commission a considéré que dans l'indication de l'AMM :

- le service médical rendu par PRAXBIND est important ;
- PRAXBIND n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle, compte-tenu des données cliniques actuellement disponibles reposant sur l'étude REVERSE-AD (analyse intermédiaire descriptive, critère

¹⁹ Chan NC, Coppens M, Hirsh J, et al. Real-world variability in dabigatran levels in patients with atrial fibrillation. J Thromb Haemost. 2015;13(3):353--9.

²⁰ Avis de la commission de la Transparence PRAXBIND du 25 mai 2016. Disponible sur le site internet de la HAS : www.has-sante.fr.

principal d'évaluation de l'efficacité fondé sur des biomarqueurs pour lesquels la corrélation avec l'effet du dabigatran est mal établie, faible nombre de patients inclus et évalués).

A noter que les données disponibles, fondées presque uniquement sur des paramètres biologiques, ne permettent pas d'estimer l'impact direct de PRAXBIND en termes de morbi-mortalité par rapport aux traitements symptomatiques actuels.

8.5.2 Ajouts dans le RCP suite à la mise à disposition de PRAXBIND²¹

Rubrique 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi

« Risque hémorragique

[...]

Dans les situations de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés, lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est requise, l'agent de réversion spécifique (Praxbind, idarucizumab) est disponible. [...] »

« Actes chirurgicaux et interventions

[...]

Urgence chirurgicale ou procédures urgentes

Dabigatran etexilate doit être provisoirement arrêté. L'agent de réversion spécifique de PRADAXA (PRAXBIND, idarucizumab) est disponible lorsqu'une réversion rapide de l'effet anticoagulant est requise.

La réversion du traitement par dabigatran expose ces patients au risque thrombotique lié à leur maladie sous-jacente. Le traitement par PRADAXA peut être réintroduit 24 heures après l'administration de PRAXBIND (idarucizumab) si l'état du patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue.

[...]

Chirurgie programmée

Le traitement par PRADAXA doit être arrêté, si possible, au moins pendant 24 heures avant une intervention invasive ou chirurgicale. Chez les patients présentant un risque plus élevé de saignement ou dans les cas de chirurgies majeures où une hémostase complète est nécessaire, un arrêt du traitement par PRADAXA 2 à 4 jours avant l'intervention doit être envisagé. L'élimination du dabigatran chez des patients présentant une insuffisance rénale peut prendre plus de temps. Ce paramètre est à prendre en compte avant toute intervention.

Rubrique 4.9 Surdosage

« Dans les situations où une réversion rapide de l'effet anticoagulant de PRADAXA est requise, l'agent de réversion spécifique (Praxbind, idarucizumab), qui inhibe les effets pharmacodynamiques de PRADAXA, est disponible. »

08.6 Résumé & discussion

A l'appui de sa demande, le laboratoire n'a pas déposé de nouvelle étude clinique randomisée.

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été déposée dans l'indication prévention des ETEV en chirurgie orthopédique programmée.

Dans la FANV, les données à 10 mois de suivi de l'étude de cohorte française NACORA-switch, réalisée par l'ANSM et la CNAMTS sur la base du SNII-RAM, ont été présentées. Elles confortent les résultats observés à 3 mois en ne mettant pas en évidence de différence sur le taux

²¹ Rectificatif d'AMM du 28/01/2016.

d'événements hémorragiques entre les patients qui ont changé de traitement anticoagulant (AVK vers AOD) et ceux qui restent sous AVK dans les conditions réelles d'utilisation.

Il n'a pas été présenté d'autre étude observationnelle française. Les rapports finaux des études demandées par la Commission dans l'indication prévention des AVC/ES en cas de FANV devraient être disponibles fin 2017.

Le laboratoire a présenté des études observationnelles rétrospectives menées aux Etats-Unis, au Canada et en Nouvelle-Zélande. Elles ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions tirées des essais randomisés.

La question de la nécessité de la surveillance biologique du dabigatran, en particulier chez les patients à risque de sur- ou de sous-exposition, n'est actuellement pas résolue. Une réflexion sur cette problématique a été conduite par l'EMA entre juillet 2014 et janvier 2016, réflexion qui a été élargie à l'ensemble des AOD. D'après les éléments qui ont été communiqués à la Commission, bien que la procédure concernant PRADAXA ait été close en janvier 2016 en concluant qu'un suivi biologique de routine n'était pas recommandé, l'Agence européenne reste confrontée à certains obstacles qui ne lui permettent pas de statuer définitivement sur cette problématique en particulier chez les patients les plus à risque.

Les données nationales et internationales de pharmacovigilance n'ont pas permis d'identifier de nouveau risque lié au dabigatran. L'ANSM a décidé en 2015 de modifier le périmètre du suivi national de pharmacovigilance de PRADAXA, qui porte désormais uniquement sur les cas d'événements indésirables graves ou inattendus, non hémorragiques et non thromboemboliques.

Aucune méta-analyse comparant l'efficacité ou la tolérance du dabigatran à celle des autres AODs n'a été déposée.

A noter qu'un agent de neutralisation spécifique des effets anticoagulants de PRADAXA est désormais disponible (PRAXBIND). Les données cliniques actuellement disponibles sont limitées et ne permettent pas d'estimer son impact sur la morbi-mortalité des patients notamment en cas d'hémorragie majeure.

Pour rappel, lors de la réévaluation de PRADAXA en décembre 2014, la Commission avait estimé que le rapport efficacité/effets indésirables du dabigatran était moyen dans ses deux indications remboursables :

- Dans l'indication FANV, il était ainsi rappelé dans le SMR que *« l'étude pivot RE-LY contre warfarine a été réalisée en ouvert, ce qui rend incertain l'appréciation attendue de la quantité d'effet (avec un possible biais en sa faveur). Les avantages en termes d'hémorragies intracrâniennes doivent être mis en regard des effets du dabigatran sur les hémorragies digestives et la survenue de syndrome coronaire aigu. »*
- En prévention des ETEV en chirurgie orthopédique, le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication a été jugé moyen *« sachant que la perte d'efficacité consentie par rapport à l'énoxaparine (non-infériorité) n'est pas clairement contrebalancée par un avantage, notamment par une réduction du risque hémorragique. De plus, deux autres anticoagulants d'action directe (apixaban, rivaroxaban) sont désormais disponibles, avec une efficacité préventive (ETEV + décès) supérieure à celle de l'énoxaparine et sans augmentation du risque hémorragique ».*

08.7 Programme d'études

Différentes études observationnelles, dont les résultats devraient être prochainement disponibles.

Nom	Demandeur	Objectif	Calendrier de réalisation
1160.136 (GLORIA-AF)	PGR	Etude observationnelle internationale, prospective, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi des traitements antithrombotiques chez les patients dont une fibrillation auriculaire a nouvellement été diagnostiquée. Taille de l'étude : 5000 patients (phase II) Durée de traitement : long terme	Rapport final de la phase II (non comparative) attendu pour Q2 2016.
1160.144	PGR	Etude observationnelle européenne (UK, France et Danemark), descriptive sur base de données ayant pour objectif d'estimer la proportion d'utilisation hors AMM chez les nouveaux utilisateurs de PRADAXA et de décrire les caractéristiques des nouveaux patients traités par PRADAXA. Taille de l'étude : 15 000 patients (5 000/pays)	Rapport final attendu pour S1 2017.
1160.149	PGR	Etude post-AMM ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité des activités de minimisation des risques Taille de l'étude : 800 patients, 400 médecins	Rapport final attendu pour Q4 2015.
Non Valvular Atrial Fibrillation (NVAf), Anticoagulant drugs and Stroke SPA study (Stroke Prevention and Anticoagulants)	CT, CEPS	Etude post-inscription pharmaco-épidémiologique ayant pour objectif de mesurer le risque d'événements cliniques survenant chez des patients traités par PRADAXA, en conditions réelles de prescription, comparativement aux autres traitements anticoagulants.	Rapport final attendu pour Q1 2017.
ENGEL ENGEL 1 : REal-life aNticoaGulants bEnefit-risk in atrial fibrillation in France ENGEL 2: REal-life aNticoaGulants comparative bEnefit-risk in nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) in France	CT, CEPS	Etude réalisée à partir des données de l'assurance maladie, avec un double objectif : - l'étude ENGEL 1, à partir de données de l'EGB, dont l'objectif est d'estimer le rapport Bénéfice/Risque à court, moyen et long terme des patients nouvellement diagnostiqués et sous AVK ou un anticoagulant oral direct durant le 2nd semestre 2012 (ENGEL 1a), puis sur l'année 2013 (ENGEL 1b). - l'étude ENGEL 2, à partir de données extraites du SNIIRAM dont l'objectif est de comparer l'incidence à court, moyen et long terme des événements cliniques (AVC + hémorragies) chez les patients sous NACO par rapport aux patients sous AVK sur la période 2013.	L'étude ENGEL 1 (1a et 1b) est finalisée. Rapport d'ENGEL 2 attendu pour Q2/Q3 2016.

09 MODIFICATIONS DU RCP

Les principales modifications de RCP apportées depuis la dernière évaluation, en dehors de celles déjà mentionnées ci-dessus, ont concerné la rubrique 5.1 propriétés pharmacodynamiques (les phrases en caractères gras sont des ajouts) :

- « Le **test quantitatif du temps de thrombine** (~~TT calibré~~) dilué **calibré** fournit une estimation de la concentration plasmatique de dabigatran, comparable à celle attendue. **Quand le TT dilué calibré donne un résultat de concentration plasmatique de dabigatran égal ou inférieur à la limite de quantification, la réalisation d'un test de coagulation additionnel, tel que le TT, l'ECT ou le TCA, doit être envisagée.** »
- « ~~Des~~ **Bien que des valeurs** élevées du TCA doivent être interprétées avec prudence, **un tel résultat indique que le patient est anticoagulé.** »
- « D'une façon générale, on peut considérer que ces mesures de l'activité anticoagulante peuvent refléter les taux de dabigatran et fournissent des recommandations pour l'évaluation du risque de saignement. En effet, ~~à l'état résiduel,~~ une concentration **résiduelle** de dabigatran ~~ou une mesure~~ **un test de coagulation comme le TCA mesuré, à l'état résiduel (pour les seuils du TCA supérieures voir la rubrique 4.4 tableau 2), supérieurs** au 90ème percentile sont considérées comme étant associées à un risque accru de saignement. »
- Ajout des résultats d'une étude chez l'insuffisant rénal : « **Dans une étude conduite exclusivement chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine, ClCr 30-50 mL/min), traités par dabigatran etexilate à la dose de 150 mg deux fois par jour, la moyenne géométrique de la concentration résiduelle de dabigatran, lorsqu'elle est mesurée à la fin de l'intervalle de doses, était en moyenne de 47,5 ng/mL, dans une fourchette de 29,6 – 72,2 ng/mL (25ème-75ème percentile).** »

010.1 En prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée

La place de PRADAXA dans la stratégie thérapeutique dans cette indication n'est pas modifiée depuis l'avis rendu par la Commission en décembre 2014.

L'objectif de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse est d'éviter les deux complications que sont l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique ; elle est réalisée habituellement jusqu'à déambulation active du patient. Après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur pour pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou, le risque thromboembolique est élevé et nécessite une thromboprophylaxie à court terme (dans les 10 jours suivant l'acte chirurgical). L'anticoagulant de 1^{ère} intention prescrit peut-être une héparine de bas poids moléculaire (HBPM non infériorité par rapport aux HNF) ou le fondaparinux 2,5 mg (ARIXTRA 2,5 mg). Une héparine non fractionnée (HNF ; données de morbi-mortalité disponibles pour les HNF) est préconisée en cas d'insuffisance rénale sévère.

La poursuite de la thromboprophylaxie est recommandée en cas de pose d'une prothèse totale de hanche. Seuls, les HNF et deux HBPM, l'énoxaparine (LOVENOX) et la daltéparine (FRAGMINE) sont indiqués en prévention jusqu'à 35 jours. Un relais à la thromboprophylaxie court terme par anticoagulant oral (AVK) est aussi envisageable.

PRADAXA (dabigatran etexilate), XARELTO (rivaroxaban) et ELIQUIS (apixaban) sont des antithrombotiques actifs par voie orale (AOD). Leur efficacité et leur tolérance ont été comparées pour la thromboprophylaxie court terme (après prothèse de genou) et prolongée (après prothèse de hanche) à celles de l'énoxaparine (LOVENOX).

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère, le traitement de référence est l'HNF ; l'utilisation des HBPM est déconseillée (et contre-indiquée si $\text{ClCr} < 20 \text{ ml/min}$). Chez certains patients (ayant une insuffisance rénale modérée, sujets âgés de plus de 75 ans), PRADAXA est recommandé à la posologie de 150 mg/j pour la thromboprophylaxie mais les données cliniques sont limitées chez ces patients. L'administration de 2,5 mg SC de fondaparinux sodique (ARIXTRA) semble exposer ces patients à un risque hémorragique accru. Le fondaparinux sodique est contre-indiqué si la $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$, les données sont limitées pour une $20 < \text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$. Le rivaroxaban (XARELTO) peut-être prescrit, sans nécessiter d'ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale sévère lorsque la $\text{ClCr} > 15 \text{ ml/min}$). Il doit être prescrit avec prudence lorsque $15 < \text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$. Les données cliniques sont néanmoins limitées chez ces patients. Du fait de son métabolisme, le risque d'accumulation de l'apixaban en cas d'insuffisance rénale modérée pourrait être moindre qu'avec le rivaroxaban et le dabigatran (dialysable). Cependant, son intérêt potentiel en cas d'insuffisance rénale liée à une faible excrétion rénale n'est pas démontré, les malades avec une insuffisance rénale sévère ayant été exclus des études.

Les AOD ne sont pas recommandés chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche en l'absence de donnée clinique.

On dispose désormais d'un agent de neutralisation spécifique de l'effet anticoagulant du dabigatran (PRAXBIND, idarucizumab). Son impact en termes de morbi-mortalité ne peut être estimé au vu des données cliniques disponibles limitées.

En cas de surexposition au rivaroxaban ou à l'apixaban, aucun antidote n'est disponible.

Compte tenu des éléments disponibles, la Commission considère que PRADAXA (dabigatran), comme XARELTO et ELIQUIS, est une alternative à la prescription de l'énoxaparine, en notant que XARELTO et ELIQUIS ont été plus efficaces que l'énoxaparine sur le critère ETEV + décès, sans augmentation du risque hémorragique dans les études pivot.

010.2 En prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients ayant une FANV

La stratégie thérapeutique se fonde sur les données disponibles à ce jour et sur les rapports de :

- l'ANSM²² sur les anticoagulants disponibles en France, actualisée en avril 2014.
- l'Académie Nationale de Médecine^{23,24}.

Les anticoagulants oraux antivitamine K (AVK) sont indiqués dans la prévention des accidents thrombo-emboliques, notamment en cas de fibrillation auriculaire (y compris non valvulaire). Leur utilisation nécessite une surveillance régulière de leur effet anticoagulant par la mesure de l'INR (*International normalized ratio*).

Désormais quatre anticoagulants oraux non antivitamine K (AOD) sont actuellement disponibles²⁵ : l'apixaban (ELIQUIS), le rivaroxaban (XARELTO), l'edoxaban (LIXIANA) et le dabigatran (PRADAXA). Les trois premiers sont des inhibiteurs directs du facteur Xa et le quatrième est un inhibiteur direct de la thrombine. Tous ont été comparés à la warfarine. Ils ont l'AMM en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire lorsque celle-ci est associée à au moins un des facteurs de risque suivants* (soit un score CHA2DS2-VASc ≥ 1) :

- antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT)
- âge ≥ 75 ans
- insuffisance cardiaque (classe NYHA $\geq$ II),
- diabète,
- hypertension artérielle.

Ces quatre médicaments ont en commun l'absence de surveillance de l'anticoagulation en routine. Ils ne nécessitent pas de contrôle biologique. La dose à administrer est fixe.

On ne dispose pour l'instant d'aucun moyen de mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation qu'ils induisent. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation. La question du taux de dabigatran sur les événements hémorragiques ou ischémiques reste posée.

Du fait de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, leur action est très sensible à l'oubli d'une prise.

On dispose désormais d'un agent de neutralisation spécifique de l'effet anticoagulant du dabigatran (PRAXBIND, idarucizumab). Son impact en termes de morbi-mortalité ne peut être estimé au vu des données cliniques disponibles limitées.

En cas de surexposition au rivaroxaban ou à l'apixaban, aucun antidote n'est disponible.

Les AVK sont les anticoagulants oraux de référence. Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument pour remplacer un traitement par antivitamine K efficace avec un INR bien équilibré, et bien toléré par un autre anticoagulant oral.

Les anticoagulants oraux non AVK sont une alternative. Ils sont, eux aussi, susceptibles d'induire des hémorragies graves. Le choix sera fait au cas par cas en tenant compte notamment de l'âge, du poids, de l'état de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance et du souhait du patient après information adaptée.

²² Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. ANSM, rapport, avril 2014.

²³ Bouvenot G, Bounhoure JP, Montastruc JL, Vacheron A. Les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés « nouveaux anticoagulants oraux » ou NACO). Rapport du 10 juin 2014 pour l'Académie nationale de médecine.

²⁴ Ce rapport se fonde sur des données cliniques d'efficacité et de tolérance, de pharmacovigilance. Il rappelle également les paramètres pharmacocinétiques (voies d'élimination...) et pharmacodynamiques (effet dose-réponse, délai d'action, antagonisation des effets anticoagulants, interactions médicamenteuses) des anticoagulants d'action directe (AOC).

²⁵ L'edoxaban (LIXIANA) a obtenu son AMM en mai 2015.

La Commission considère que la prescription des anticoagulants oraux non AVK, dont PRADAXA, est préconisée en deuxième intention, à savoir chez :

- les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
- les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Lorsqu'un des quatre AODs est prescrit et lorsque le choix entre ces quatre médicaments est possible (absence de contre-indications comme une insuffisance rénale par exemple), c'est l'apixaban (ELIQUIS) qui a le meilleur niveau de preuve dans la démonstration de son intérêt versus warfarine (étude en double-aveugle, supériorité établie notamment sur les critères principaux d'efficacité et de tolérance).

L'intérêt thérapeutique de la dose réduite de dabigatran (110 mg), nécessaire chez certains patients pour réduire le risque hémorragique, est moins bien étayé et seul le dabigatran expose les patients à une majoration du risque de syndrome coronaire aigu (et d'hémorragie digestive) par rapport à la warfarine.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 En prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique programmée

► La maladie thromboembolique veineuse est une maladie grave pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive pour lequel il existe désormais un antidote.

► Il existe plusieurs alternatives médicamenteuses.

► Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est moyen, sachant que la perte d'efficacité consentie par rapport à l'énoxaparine (non-infériorité) n'est pas clairement contrebalancée par un avantage, notamment par une réduction du risque hémorragique. De plus, deux autres anticoagulants d'action directe (apixaban, rivaroxaban) sont désormais disponibles, avec une efficacité préventive (ETEVE + décès) supérieure à celle de l'énoxaparine et sans augmentation du risque hémorragique.

► Les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure pour mise en place programmée d'une prothèse totale de hanche ou du genou sont une population à risque thromboembolique élevé relevant d'une thromboprophylaxie. Chez ces patients, PRADAXA (dabigatran) est un traitement de 1^{ère} intention pour la prévention des événements thromboemboliques veineux.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : PRADAXA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PRADAXA, en prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou, est important. Cette évaluation doit être considérée comme provisoire, dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des anticoagulants oraux disponibles.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou » et aux posologies de l'AMM.

11.1.2 En prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients ayant une FANV

► La fibrillation auriculaire (FA) est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque. Elle augmente avec l'âge. Première cause d'embolie cérébrale d'origine cardiaque, elle est responsable d'environ 50 % des AVC ischémiques. La FANV (FA non valvulaire) engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications, l'AVC qui complique la FANV se caractérise par sa sévérité et altère le plus la qualité de vie.

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive pour lequel il existe désormais un antidote.

► Il existe des alternatives médicamenteuses, dont les AVK et trois anticoagulants non antivitamine K, l'apixaban (ELIQUIS), le rivaroxaban (XARELTO) et plus récemment l'edoxaban (LIXIANA).

► Dans ces conditions, PRADAXA dans cette indication est un médicament de 2^{ème} intention lorsque la prescription d'un anticoagulant est envisagée.

► Le rapport efficacité/effet indésirables du dabigatran dans cette indication est moyen : l'étude pivot RE-LY contre warfarine a été réalisée en ouvert, ce qui rend incertain l'appréciation attendue de la quantité d'effet (avec un possible biais en sa faveur). Les avantages en termes d'hémorragies intracrâniennes doivent être mis en regard des effets du dabigatran sur les hémorragies digestives et la survenue de syndrome coronaire aigu.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : PRADAXA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PRADAXA, en prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients ayant une FANV, est important. Cette évaluation doit être considérée comme provisoire, dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des anticoagulants oraux disponibles.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque [...] » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements :** ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.