

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 mai 2016

*Date d'examen par la Commission : 13 avril 2016**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 11 mai 2016
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 25 mai 2016.***idarucizumab****PRAXBIND 2,5 g/50 mL, solution injectable/pour perfusion****B/2 flacons en verre de 50 mL (CIP : 24009 550 136 9 3)**

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM

Code ATC	V03AB37 (antidote - idarucizumab)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« PRAXBIND est l'agent de réversion spécifique du dabigatran et est indiqué chez les patients adultes traités par PRADAXA (dabigatran éxétilate) 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. »

SMR	<u>Important</u> dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Compte-tenu des données cliniques actuellement disponibles reposant sur l'étude REVERSE-AD (analyse intermédiaire descriptive, critère 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), la Commission considère que <u>PRAXBIND n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)</u> dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les traitements symptomatiques, chez les patients adultes traités par PRADAXA (dabigatran étexilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes ou en cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{ère} intention dans l'indication de l'AMM

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20 novembre 2015. PRAXBIND a bénéficié d'une procédure accélérée (dite « fast-track ») pour l'obtention de l'AMM. L'AMM est associée à la mise en place d'un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Réservé à l'usage hospitalier Réservé à l'usage en situation d'urgence selon l'article R5121-96 du code de la santé publique L'ANSM a octroyé une ATU de cohorte pour la spécialité IDARUCIZUMAB 2,5 g/50 mL, solution injectable/pour perfusion le 6 novembre 2015. Dans le cadre de cette ATU, l'idarucizumab est indiqué « <i>chez les patients adultes traités par PRADAXA (dabigatran étexilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise</i> » : • <i>Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes ne pouvant pas être différée(s) de plus de 8 heures telle(s) que :</i> - Neurochirurgie (incluant les hématomes intracérébraux, sous duras aux aigus ou chroniques et extraduraux, chirurgie intraoculaire) - Chirurgie dans un contexte de sepsis - Chirurgie cardiaque - Chirurgie orthopédique à haut risque hémorragique - Chirurgie digestive à haut risque hémorragique (ex : rupture splénique, rupture hépatique) - Chirurgie vasculaire de localisation cervicale, thoracique, abdominale ou pelvienne - Polytraumatisme • <i>En cas de saignements menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel d'un organe tels que :</i> - Choc hémorragique - Complication hémorragique de localisation neurologique au cours d'une navigation endovasculaire ou de geste interventionnel neuroradiologique - Hémorragie majeure non accessible à un geste hémostatique - Hémorragie intracrânienne et hémorragie intraspinal - Hémorragie intraoculaire ou rétro-orbitaire. »
Classification ATC	2016 V Divers V03 Toutes autres produits thérapeutiques V03A Toutes autres produits thérapeutiques V03AB Antidotes V03AB37 Idarucizumab

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics de la spécialité PRAXBIND 2,5 g/50 mL, solution injectable, à base d'idarucizumab.

L'idarucizumab est le premier agent neutralisant spécifiquement l'effet anticoagulant du dabigatran (PRADAXA), inhibiteur direct de la thrombine. Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (Fab) qui se lie au dabigatran avec une très forte affinité, approximativement 300 fois plus puissante que l'affinité du dabigatran pour la thrombine. Il neutralise spécifiquement l'effet anticoagulant du dabigatran sans interférer sur celui des autres anticoagulants oraux.

PRAXBIND a bénéficié d'une procédure d'évaluation accélérée par l'EMA pour l'octroi de son AMM européenne en novembre 2015.

En France, PRAXBIND a été mis à disposition des établissements de santé dans le cadre d'une ATU de cohorte du 27 novembre 2015 au 21 février 2016. Il reste disponible en post-ATU dans le cadre de l'article L162-16-5-2 du code de la sécurité sociale.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« PRAXBIND est l'agent de réversion spécifique du dabigatran et est indiqué chez les patients adultes traités par PRADAXA (dabigatran étexilate) 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 ».

04 POSOLOGIE

« Réservé à l'usage hospitalier.

Posologie

La dose recommandée de PRAXBIND est de 5 g (2 x 2,5 g/50 mL).

Chez un sous-groupe de patients, la réapparition de concentrations plasmatiques de dabigatran libre et l'allongement concomitant des tests de coagulation ont été constatés jusqu'à 24 heures après l'administration d'idarucizumab.

L'administration d'une deuxième dose de 5 g de PRAXBIND peut être envisagée dans les cas suivants :

- réapparition d'un saignement cliniquement pertinent en même temps qu'un allongement des temps de coagulation, ou
- lorsqu'un nouveau saignement risque de menacer le pronostic vital et qu'un allongement des temps de coagulation est observé, ou
- patients nécessitant une deuxième intervention chirurgicale ou des procédures urgentes alors que les temps de coagulation sont allongés.

Les paramètres de coagulation pertinents sont le temps de céphaline activé (TCA), le temps de thrombine dilué (TTd) ou le temps d'écarine (ECT).

La posologie quotidienne maximale n'a pas été recherchée.

Reprise du traitement antithrombotique

Le traitement par PRADAXA (dabigatran étexilate) peut être réintroduit 24 heures après l'administration de PRAXBIND si l'état du patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue.

Après l'administration de PRAXBIND, un autre traitement antithrombotique (héparines de bas poids moléculaire, par exemple) peut être commencé à tout moment si l'état du patient est cliniquement stable et si une hémostase adéquate a été obtenue.

L'absence de traitement antithrombotique expose les patients au risque thrombotique lié à leur maladie ou affection sous-jacente.

Patients insuffisants rénaux

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. L'atteinte de la fonction rénale n'a pas modifié l'effet de réversion de l'idarucizumab.

Patients insuffisants hépatiques

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques.

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de PRAXBIND chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

PRAXBIND (2 x 2,5 g/50 mL) est administré par voie intraveineuse sous forme de deux perfusions consécutives de 5 à 10 minutes chacune, ou sous forme de bolus ».

05 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS

« Aucune étude d'interaction de PRAXBIND avec d'autres médicaments n'a été réalisée. Compte tenu de ses propriétés pharmacocinétiques et de sa grande spécificité de fixation au dabigatran, des interactions cliniquement pertinentes avec d'autres médicaments sont jugées peu probables.

Les études précliniques sur l'idarucizumab ont montré qu'il n'y avait pas d'interactions avec :

- les expanseurs volémiques.
- les concentrés de facteurs de coagulation, tels que les concentrés de complexes prothrombiniques (CCP, par exemple avec 3 facteurs et 4 facteurs), les CCP activés (CCPa) et le facteur VIIa recombinant.
- d'autres anticoagulants (par exemple, inhibiteurs de la thrombine autres que le dabigatran, les inhibiteurs du facteur Xa dont les héparines de bas poids moléculaire, les antagonistes de la vitamine K, l'héparine). Par conséquent, l'idarucizumab ne réversera pas les effets des autres anticoagulants. »

Le dabigatran etexilate est un anticoagulant oral direct (AOD), inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa), commercialisé depuis fin 2008 en France sous le nom de PRADAXA. Il est actuellement indiqué et remboursé dans³ :

- La prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou ;
- La 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 $\geq$ II) ; diabète ; hypertension artérielle.

Comme pour tout traitement anticoagulant, le risque majeur associé à l'utilisation du dabigatran est hémorragique. Les hémorragies survenant sous anticoagulant oral peuvent être graves⁴, notamment celles non contrôlées par les moyens usuels ou menaçant le pronostic vital du patient.

Ce risque peut être majoré dans certains cas : patients âgés, polypathologie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, faible poids corporel, interactions médicamenteuses, interventions associées à un risque hémorragique notamment chirurgicales. Des cas d'administrations inappropriées ou d'erreurs médicamenteuses peuvent également être à l'origine d'un risque hémorragique.

Il n'existe pas à ce jour de recommandations formalisées et validées pour la prise en charge des saignements graves ou des interventions urgentes chez les patients traités par AOD. L'utilisation notamment des facteurs de la coagulation dans cette indication n'a à ce jour pas démontré son intérêt en l'absence d'évaluation suffisante.

Chez les patients présentant une FANV, indication faisant l'objet de la majorité des prescriptions de dabigatran, l'absence d'antidote est l'un des éléments ayant conduit la Commission à considérer que la prescription des AOD ne devait pas être privilégiée par rapport à celle des AVK qui restent les anticoagulants oraux de référence dans la plupart des cas^{2,5}. En effet, contrairement aux antivitamines K, aucun antidote spécifique n'est actuellement disponible pour neutraliser l'effet anticoagulant des AOD.

Il existe donc un besoin thérapeutique dans les situations requérant une hémostasie normale en urgence chez les patients anticoagulés par un AOD.

¹ Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. ANSM, rapport, avril 2014.

² Fibrillation auriculaire non valvulaire - Quelle place pour les anticoagulants oraux ? Fiche BUM – HAS – Juillet 2013 – Mise à jour septembre 2015.

³ Certains dosages de PRADAXA ont obtenu une extension d'indication dans le « traitement des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires, et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte » qui n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la commission de la Transparence (inscription au remboursement non sollicitée par le laboratoire). PRADAXA n'est donc pas remboursable à ce jour dans cette indication.

⁴ HAS. Recommandations professionnelles - Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Avril 2008.

⁵ Avis de réévaluation des AOD (ELIQUIS, PRADAXA, XARELTO) du 17 décembre 2014. Disponibles sur le site <http://www.has-sante.fr>.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Il n'existe actuellement pas d'autre agent neutralisant l'effet anticoagulant du dabigatran.

Les facteurs de la coagulation (complexes prothrombiques activés ou non et facteur VII activé) ne sont pas considérés comme des alternatives, en l'absence d'évaluation dans la prise en charge des hémorragies sous dabigatran.

07.2 Autres technologies de santé

Le RCP de PRADAXA mentionne la dialyse comme une mesure additionnelle possible en cas de surdosage, en raison d'une liaison protéique faible (section 4.9 du RCP). Néanmoins, le RCP précise que « les données cliniques permettant de démontrer l'utilité de cette approche sont limitées ».

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM :

PRAXBIND a obtenu une AMM :

- aux Etats-Unis, en octobre 2015, AMM conditionnée aux résultats de l'étude REVERSE-AD,
- en Australie en mai 2016,
- au Canada en avril 2016.

Des demandes sont en cours d'évaluation au Japon et en Suisse.

► Prise en charge :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui (01/2016)	Périmètres de l'AMM Produit strictement hospitalier
Hollande	Oui (11/2015)	
Royaume-Uni	Oui (12/2015)	
Belgique	Evaluation en cours	
Espagne		
Italie		

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a présenté les données suivantes :

- Les résultats intermédiaires (2^{nde} analyse) d'une étude de phase III (RE-VERSE AD) en cours. Il s'agit d'une étude de série de cas, non comparative, ayant pour objectif principal d'évaluer les effets de la neutralisation de l'idarucizumab chez des sujets traités par dabigatran et présentant une hémorragie ou chez qui un acte chirurgical est nécessaire en urgence ;
- Les résultats de 3 études de phase I (études 1321.1, 1321.2 et 1321.5) contrôlées *versus* placebo, réalisées chez des sujets volontaires sains, ayant pour objectif d'évaluer la

sécurité, l'efficacité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'idarucizumab, administré seul ou après l'administration de dabigatran étexilate.

Ces études ont utilisé des critères biologiques, notamment pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, comme critères principaux d'évaluation de l'efficacité de la neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran par l'idarucizumab.

Il n'a pas été réalisé d'étude ayant pour objectif principal de démontrer l'efficacité de l'idarucizumab en cas d'hémorragie sur des critères cliniques de morbi-mortalité.

Seule l'étude REVERSE-AD ayant évalué PRAXBIND chez des patients sous dabigatran présentant une hémorragie ou nécessitant un acte chirurgical en urgence en l'absence d'hémorragie sera détaillée dans le présent avis. Dans cette étude l'analyse de critères cliniques était prévue à titre exploratoire (critères secondaires de jugement).

09.1 Efficacité : étude REVERSE-AD^{6,7}

9.1.1 Objectif et méthode

► Objectif de l'étude

Démontrer la neutralisation pharmacologique de l'effet anticoagulant du dabigatran par l'idarucizumab chez des patients traités par dabigatran étexilate (DE) qui présentent une hémorragie incontrôlée qui nécessitent une intervention urgente, ou pour lesquels un acte de chirurgie ou un autre acte invasif en urgence est nécessaire.

► Méthode

Etude de phase III de cohorte prospective (série de cas), multicentrique, non comparative⁸.

Les données déposées sont issues de la seconde analyse intermédiaire à 4 mois de suivi, portant sur 123 patients inclus entre juin 2014 et avril 2015 dans 219 centres actifs dans 35 pays. La fin de l'étude est prévue en 2017.

► Groupes de traitement

L'étude prévoyait deux groupes de patients, selon l'indication du recours à une neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran :

- groupe A : patients traités par dabigatran et présentant une hémorragie incontrôlée ou menaçant le pronostic vital nécessitant une prise en charge médicale ou chirurgicale en urgence,
- groupe B : patients traités par dabigatran pour lesquels un acte de chirurgie ou un autre acte invasif en urgence (dans les 8 heures) est nécessaire, en l'absence d'hémorragie.

► Critères d'inclusion

- âge $\geq$ 18 ans,

⁶ Pollack CV, Reilly PA, Bernstein R, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thrombosis and haemostasis*.2015;376(6):511-520.

⁷ Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *New England Journal of Medicine*.2015;114(1):198-205.

⁸ Le choix de ce plan d'étude a été motivé par le laboratoire :

« Il est à noter qu'un essai contrôlé, et conçu pour démontrer l'amélioration de paramètres cliniques (gravité ou séquelles de l'hémorragie ou mortalité), n'aurait pas été réalisable :

- en raison de contraintes éthiques et logistiques d'une part,
- du fait de la nécessité de disposer d'une population d'étude très large, sur de nombreux centres du fait du faible nombre de patients incluables par centre, et de réaliser l'étude sur plusieurs années, d'autre part ».

- traitement par dabigatran lors de l'inclusion (déterminé par l'interrogatoire du patient, de sa famille ou de son médecin),
- groupe A : patient présentant une hémorragie jugée par le médecin comme requérant une neutralisation ;
- groupe B : nécessité d'une hémostase adéquate afin de réaliser une chirurgie ou un acte invasif en urgence, c'est-à-dire dans les 8 heures.

► Critères de non-inclusion

- groupe A : hémorragie mineure, telle qu'une épistaxis ou une hématurie, pouvant être prise en charge par des traitements symptomatiques standards, ou lorsque le patient ne présente pas de signe clinique d'hémorragie,
- groupe B : lorsque la chirurgie ou l'acte invasif non urgent ou associé à un faible risque de saignement incontrôlé,
- contre-indication à l'idarucizumab ou à l'un des excipients, telle qu'une hypersensibilité connue à un des composants (en particulier les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose).

► Traitements

Les patients recevaient tous une dose totale de 5 g d'idarucizumab, à raison de 2 flacons de 2,5 g perfusés dans un intervalle < 15 min.

Le protocole initial ne prévoyait pas la possibilité d'administrer des doses supplémentaires⁹ de PRAXBIND.

► Traitements concomitants autorisés

En cas de besoin, le protocole autorisait des traitements additionnels à PRAXBIND, en particulier :

- les produits sanguins (dont plasma congelé, culots globulaires ou plaquettaires) ;
- les facteurs de la coagulation (dont les concentrés de complexe prothombique, facteur VIIa) ;
- l'acide tranexamique ;
- les solutés de remplissage ;
- l'hémodialyse, afin d'éliminer le dabigatran.

► Critère de jugement principal

Il s'agit d'un critère pharmacodynamique : pourcentage de neutralisation maximale de l'effet anticoagulant du dabigatran mesurée par le temps de thrombine diluée¹⁰ (dTT) ou le temps de coagulation par l'écarine (ECT) obtenu entre la fin de la 1^{ère} perfusion et jusqu'à 4 heures¹¹ après la fin de la dernière perfusion.

Pour chaque patient, l'efficacité de l'idarucizumab a ainsi été évaluée sur la base des modifications des tests de la coagulation (mesures avant/après) selon la formule :

$$\text{Réversion} = \frac{\text{Test de coagulation prédose} - \text{Test de coagulation postdose minimal}}{\text{Test de coagulation prédose} - 110\% \text{ de la Limite Supérieure Normale}} \times 100$$

⁹ A noter que le nouveau protocole faisant suite à un amendement du 28 octobre 2015 autorise désormais l'administration de 5g supplémentaires de PRAXBIND, dans certaines situations. Cette possibilité est mentionnée dans la rubrique « posologie » du RCP de PRAXBIND.

¹⁰ Il s'agit d'un test de coagulation quantitatif spécifique pour le dosage de l'activité anti-IIa du dabigatran (HEMOCLLOT THROMBIN INHIBITORS des laboratoires Hyphen BioMed).

¹¹ Il a été considéré que les mesures au-delà de 4 heures pouvaient refléter la clairance normale du dabigatran.

La limite supérieure à la normale (LSN) des temps de coagulation a été calculée à partir des études de phase I. La valeur de 110% a été choisie en faisant l'hypothèse d'une plus forte variabilité chez les patients de REVERSE-AD par rapport aux sujets volontaires sains.

Les valeurs $\geq 100\%$ ont été interprétées comme une neutralisation complète de l'effet anticoagulant du dabigatran.

La décision de considérer le dTT ou l'ECT comme critère principal était fait localement (en fonction des exigences réglementaires).

► Principaux critères de jugement secondaires et autres critères

Ces critères, à visée exploratoire, incluaient des critères cliniques.

Pour les patients du groupe A :

- le temps jusqu'à l'arrêt du saignement à partir de la 1^{ère} perfusion et jusqu'à 24 heures après la fin de la seconde perfusion, déterminé par l'investigateur,
- la sévérité de l'hémorragie avant et après traitement,
- le recours à la dialyse et aux produits sanguins (dont le plasma congelé, les culots globulaires, le facteur VIIa, les plaquettes, acide tranexamique, les CCP) sur la période de suivi de 90 jours.

Pour les patients du groupe B :

- l'incidence des hémorragies majeures jusqu'à 24 heures après l'intervention,

Pour les deux groupes :

- durée de la neutralisation complète fondée sur le dTT ou l'ECT, jusqu'à 24h après la reprise d'un traitement anticoagulant,
- temps jusqu'à neutralisation complète fondée sur les mesures du dTT et de l'ECT,
- le taux de reprise d'une thérapie anticoagulante (dabigatran ou autre).

Pour les analyses intermédiaires, le protocole ne précise pas quels critères secondaires il était prévu d'analyser.

Un comité d'adjudication a été mis en place en cours d'étude suite à un amendement au protocole, avant le verrouillage de la base. Il prévoyait que les événements cliniques (AVC, infarctus du myocarde, événements thrombo-emboliques veineux et décès) soient évalués par le comité, et qu'une analyse à la fois des événements rapportés et des événements adjudiqués soit réalisée. Toutefois, seule l'analyse sur la base des événements rapportés a été réalisée pour cette analyse intermédiaire.

L'analyse des événements adjudiqués sera effectuée uniquement pour l'analyse finale.

► Durée de suivi : 3 mois.

► Méthode statistique

Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le nombre de patients inclus au terme des 3 ans de l'étude a été estimé à 500, uniquement sur la base de l'incidence des hémorragies majeures observées sous dabigatran, des taux de recrutement et du nombre de centres participant à l'étude.

Analyses statistiques

Toutes les analyses étaient descriptives. Les groupes A et B étaient analysés séparément puis de façon combinée. Le protocole prévoyait au moins une analyse intermédiaire.

Population d'analyse

Le protocole prévoyait que les analyses d'efficacité portent sur :

- pour le critère principal :
 - o les patients ayant reçu les deux flacons d'idarucizumab et pour lesquels la mesure en pré-dose et au moins une mesure pharmacodynamique dans les 4 heures suivant l'administration du 2nd flacon d'idarucizumab étaient disponibles ;

- o et pour lesquels les dosages réalisés par le laboratoire central étaient disponibles,
- o et pour lesquels les temps de coagulation (dTT ou ECT) étaient élevés à l'inclusion (> 110% LSN). Les patients avec des temps de coagulation normaux étaient exclus de l'analyse principale.
- pour les autres critères : les patients ayant reçu un ou deux flacons d'idarucizumab et pour lesquels la mesure en pré-dose et au moins une mesure pharmacodynamique post-dose étaient disponibles.

Il n'a pas été mis en place de méthode d'imputation des données manquantes.

Des analyses en sous-groupe selon le type d'hémorragie (intracrânienne (ICH) ou non, traumatiques ou non, gastro-intestinales (HGI) ou non) étaient prévues pour le groupe A.

9.1.2 Résultats

Parmi les 123 patients inclus dans l'étude au moment de la seconde analyse intermédiaire (66 dans le groupe A et 67 dans le groupe B), les résultats des tests de coagulation issus d'un laboratoire centralisé étaient disponibles pour 90 (73,2%) d'entre eux¹², population sur laquelle le protocole prévoyait l'analyse principale :

- 51 patients dans le groupe A (hémorragies) ;
- 39 patients dans le groupe B (chirurgie).

Les caractéristiques présentées ci-après portent sur cette sous-population.

Caractéristiques démographiques

L'âge médian était de 76,5 ans, avec près de 60% de patients d'au moins 75 ans. Près d'un quart des patients inclus (n=22/90) avaient une insuffisance rénale (IR) modérée et 15,6% une IR sévère. A noter que les caractéristiques des patients des deux groupes n'étaient pas totalement comparables, avec en particulier dans le groupe chirurgie davantage de patients d'au moins 85 ans (23,1% *versus* 15,4%), de patients avec un taux de transaminases ≥ 3 fois la limite supérieure à la normale (10,3% *versus* 3,9%) et de patients avec une IR sévère (20,5% *versus* 11,8%).

¹² Pour les 33 autres patients, les résultats du laboratoire central n'étaient pas disponibles du fait des temps de latence lors des mesures et du transport des échantillons.

Tableau 1. Principales caractéristiques démographiques et médicales des patients à l'inclusion - Analyse intermédiaire à 4 mois de l'étude RE-VERSE AD (uniquement patients avec dosages laboratoire central disponible).

Caractéristique	Groupe A	Groupe B	Total
Nombre de patients	51	39	90
Hommes, N (%)	32 (62,7)	18 (46,2)	50 (55,6)
Age (ans)			
Médian	77,0	76,0	76,5
Min, Max	(48, 93)	(56, 93)	(48, 93)
< 65 ans	4 (7,8)	6 (15,4)	10 (11,1)
≥ 65 et < 75 ans	17 (33,3)	10 (25,6)	27 (30,0)
≥ 75 et < 85 ans	22 (43,1)	14 (35,9)	36 (40,0)
≥ 85 ans	8 (15,7)	9 (23,1)	17 (18,9)
Poids (kg) N	48	37	86
Médian	70,0	74,0	71,9
Clairance de la créatinine¹³ (mL/min), N	N= 45	N= 36	N=81
Données manquantes	6 (11,8)	3 (7,7)	9 (10,0)
< 30	6 (11,8)	8 (20,5)	14 (15,6)
≥ 30 et < 50	15 (29,4)	7 (17,9)	22 (24,4)
≥ 50 et < 80	17 (33,3)	12 (30,8)	29 (32,2)
≥ 80	7 (13,7)	9 (23,1)	16 (17,8)
Médiane (Min – Max)	53,9 (12,1 – 186,9)	59,2 (11,5 – 171,0)	55,7 (11,5 -186,8)
Taux ALAT/ASAT, N (%)			
Données manquantes	8 (15,7)	4 (10,3)	12 (13,3)
Normal	36 (70,6)	26 (66,7)	62 (68,9)
1x LSN et <2 LSN	5 (9,8)	5 (12,8)	10 (11,1)
≥ 3 x LSN	2 (3,9)	4 (10,3)	6 (6,7)
Comorbidités, N(%)			
Hypertension	39 (76,5)	30 (76,9)	69 (76,7)
IC congestive	20 (39,2)	14 (35,9)	34 (37,8)
Diabète	14 (27,5)	13 (33,3)	27 (30,0)
Maladie coronarienne	21 (41,2)	5 (12,8)	26 (28,9)
Antécédent d'AVC	22 (43,1)	5 (12,8)	27 (30,0)
Antécédent d'AIT	8 (15,7)	4 (10,3)	12 (13,3)
Antécédent d'embolie systémique	5 (9,8)	3 (7,7)	8 (8,9)
Antécédent d'hémorragie majeure	4 (7,8)	1 (2,6)	5 (5,6)
Cancer actif	5 (9,8)	6 (15,4)	11 (12,2)

Modalités de traitement par dabigatran avant inclusion

La grande majorité des patients inclus (95,6%) recevait un traitement par dabigatran dans le cadre d'une fibrillation atriale et moins de 2% pour une MTEV. Près des 2/3 étaient traités à la dose de 110 mg x2/jour et 1/3 à la dose de 150 mg x2/jour.

Tableau 2. Modalités de traitement des patients par dabigatran - Analyse intermédiaire à 4 mois de l'étude RE-VERSE AD (uniquement patients avec dosages laboratoire central disponible)

	Groupe A « hémorragie » N=51	Groupe B « chirurgie » N=39	Total N=90
Dose quotidienne de dabigatran N (%)			
110mg deux fois par jour	35 (68,6)	24 (61,5)	59 (65,6)
150mg deux fois par jour	14 (27,5)	12 (30,8)	26 (28,9)
75mg deux fois par jour	1 (2,0)	0 (0)	1 (1,1)
Autre	1 (2,0)	3 (7,7)	4 (4,4)
Indication du traitement par dabigatran			

¹³ Par la formule de Cockcroft-Gault.

N (%)			
Fibrillation atriale	47 (92,2)	39 (100,0)	86 (95,6)
Chirurgie orthopédique	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thrombo-embolie veineuse	1 (2,0)	0 (0)	1 (1,1)
Autre	3 (5,9)	0 (0)	3 (3,3)

Délai depuis la dernière prise de dabigatran

Le délai entre l'administration de PRAXBIND et la dernière prise de dabigatran était en moyenne plus important dans le groupe chirurgie que dans le groupe hémorragie (23,0 heures versus 17,5 heures) avec notamment une proportion plus élevée de patients dont la dernière prise remontait à au moins 48h dans le groupe chirurgie (10,3% versus 2,0%).

	Groupe A « hémorragie » N=51	Groupe B « chirurgie » N=39	Total N=90
Temps depuis la dernière prise de dabigatran			
Médiane (h)	15,2	16,6	15,4
Moyenne (h)	17,5	23,0	19,9
N (%)			
<12 h	17 (33,3)	15 (38,5)	32 (35,6)
12 à <24 h	21 (41,2)	10 (25,6)	31 (34,4)
24 à <48 h	12 (23,5)	10 (25,6)	22 (24,4)
≥48 h	1 (2,0)	4 (10,3)	5 (5,6)

Temps de coagulation à l'inclusion

Tous les patients de l'étude ont présenté une concentration de dabigatran détectable à l'inclusion (>5,5 ng/mL). Chez ces patients dont les résultats des dosages du laboratoire central étaient disponibles :

- le dTT était normal (< 100% LSN) chez 24,4% des patients (n=22/90).
- l'ECT était normal chez 10% des patients (n=9/90).

Les 9 patients avec un ECT normal à l'inclusion avaient également un dTT normal.

Tableau 3. Temps de coagulation à l'inclusion - Patients pour lesquels une évaluation par le laboratoire central des mesures des critères d'efficacité à l'inclusion était disponible dans l'étude RE-VERSE AD

Test	Groupe A N = 51	Groupe B N = 39	Total N = 90
dTT, N (%)			
> 100% LSN	40 (78,4)	28 (71,8)	68 (75,6)
> 110% LSN	31 (60,8)	22 (56,4)	53 (58,9)
ECT, N (%)			
> 100% LSN	47 (92,2)	34 (87,2)	81 (90)
> 110% LSN	46 (92,1)	34 (87,2)	80 (88,9)

Groupe A : caractéristiques des hémorragies

Dans le groupe A, PRAXBIND a été administré principalement en raison d'une hémorragie :

- intracrânienne pour 39,2% des patients (n=20/51) ;
- ou gastro-intestinale pour 39,2% des patients (n=20/51).

L'hémorragie était liée à un traumatisme pour 19,6% des patients (n=10/51), notamment crânien pour 9 des 10 patients.

La sévérité de ces hémorragies a été qualifiée selon différentes classifications :

- classification ISTH : 94,1% des hémorragies étaient « majeures » (58,8%, n=30/51) ou « majeures engageant le pronostic vital ou fatales » (35,5%, n=18/51) ;
- classification TIMI : 62,7% (n=32/51) des hémorragies étaient « majeures » et pour 23,5% (n=12/51) la sévérité n'a pas été évaluée ;
- classification GUSTO : 66,7% (n=34/51) des hémorragies étaient « sévères ou engageant le pronostic vital » et 23,5% (n=12/51) « modérées ».

Une intervention chirurgicale a été nécessaire chez 25,5% des patients (n=13/51).

Groupe B : motif ayant conduit à une intervention en urgence

Les causes les plus fréquentes ayant conduit à une intervention chirurgicale ou à une procédure en urgence pour les patients du groupe B (n=39) ont été les fractures osseuses (20,5%), les cholécystites aiguës/lithiases biliaires/ ou ictères (12,8%) ainsi que les insuffisances rénales/poses de cathéter pour dialyse (10,3%).

Dose de PRAXBIND administrée

Les 123 patients inclus au moment de cette analyse intermédiaire ont reçu 5 g d'idarucizumab.

A noter que deux patients inclus après le verrouillage de la base ont reçu une seconde dose de 5g d'idarucizumab. Une nouvelle hémorragie est survenue chez ces patients 14 heures et 33 heures après le 1^{er} traitement par PRAXBIND.

Par un amendement au protocole du 25/10/2015, l'administration d'une seconde dose est désormais autorisée dans la poursuite de l'étude dans certaines situations (ex : exposition très importante au dabigatran).

9.1.2.1 Critère principal de jugement

Conformément au protocole, l'évaluation de l'efficacité de l'idarucizumab, à travers l'évolution du dTT ou de l'ECT, devait porter sur les patients :

- pour lesquels les dosages issus du laboratoire central étaient disponibles (n=90/123) ;
- et pour lesquels le temps de coagulation à l'inclusion était > 110% de la limite supérieure à la normale.

Ainsi, le nombre de patients évaluable pour l'analyse principale était :

- test dTT : 53/90 patients (58,9%) inclus dans l'analyse (31 dans le groupe A et 22 dans le groupe B) ;
- test ECT : 80/90 patients (88%) inclus dans l'analyse (46 dans le groupe A et 34 dans le groupe B).

Neutralisation mesurée par l'évolution du dTT

Il a été observé une neutralisation maximale du dTT dans les 4 heures suivant la perfusion pour 94,3% des patients inclus dans l'analyse (n=50/53) : soit 96,8% des patients du groupe A et 90,9% des patients du groupe B.

Neutralisation mesurée par l'évolution de l'ECT

Il a été observé une neutralisation maximale de l'ECT dans les 4 heures suivant la perfusion pour 96,3% des patients inclus dans l'analyse (n=77/80) : soit 100,0% des patients du groupe A et 91,2% des patients du groupe B.

Les données présentées par le laboratoire sont celles issues d'une analyse de sensibilité incluant les patients dont les temps de coagulation à l'inclusion étaient > 100% de la limite supérieure¹⁴ et non 110%. D'après cette analyse :

- une neutralisation maximale du dTT a été observée pour 95,6% des patients évaluable (n=65/68) : soit 97,5% (n=39/40) des patients du groupe A et 92,9% (n=26/28) des patients du groupe B ;
- une neutralisation maximale de l'ECT a été observée pour 88,9% des patients évaluable (n=72/81) : soit 89,4% (n=42/47) des patients du groupe A et 88,2% (n=30/34) des patients du groupe B.

A 12 heures, le dTT était sous la LSN pour 90,2% des patients évaluable et l'ECT pour 71,6%.

A 24 heures, le dTT était sous la LSN pour 80,7% des patients évaluable et l'ECT pour 54,3%.

¹⁴ La formule de calcul a été modifiée en conséquence.

Sous-groupe des patients avec TTd normal à l'inclusion

Les 22 patients pour lesquels le TTd était normal (<100% LSN) à l'inclusion présentaient un temps médian depuis la dernière prise de dabigatran supérieure par rapport aux 68 patients pour lesquels le TTd était élevé (30,3 heures *versus* 12,8 heures), ainsi qu'une fonction rénale moins altérée (ClCr médiane de 67 mL/min *versus* 48 mL/min).

Parmi les 11 patients du groupe A ayant eu un dTT normal à l'inclusion, une proportion plus importante de patients avait présenté une hémorragie intracrânienne par rapport aux 38 patients du groupe A qui avaient un dTT élevé (respectivement 63,6 et 27,5%).

9.1.2.2 Critères secondaires de jugement

Les critères secondaires ont été évalués sur l'ensemble des 123 patients inclus au moment de l'analyse intermédiaire : 66 appartenaient au groupe A et 57 au groupe B.

Leurs caractéristiques étaient similaires à celles présentées ci-dessus issues du sous-groupe de 90 patients pour lesquels les dosages du laboratoire central étaient disponibles : âge médian 77 ans, poids médian 71,8 kg, plus des deux tiers (70,7%) présentaient une insuffisance rénale (légère 30,9%, modérée 24,4% ou sévère 15,4%). Les patients du groupe A présentaient une fonction rénale plus altérée que celle du groupe B (médiane ClCr = 52,7 mL/min *versus* 57,3 mL/min). La principale indication pour un traitement par dabigatran était la fibrillation atriale (95,1%), avec une dose de 110 mg x2/jour pour 65% des patients. Environ un tiers des patients avaient pris leur dernière dose dans les 12 heures avant l'administration d'idarucizumab, 37% entre 12 heures et 24 heures avant et 26% entre 24 heures et 48 heures avant.

Temps d'arrêt du saignement (groupe A)

Le temps d'arrêt était déterminé de façon subjective par l'investigateur ou le médecin en charge du patient, à partir de la 1^{ère} perfusion.

Dans le groupe A, ce critère a pu être évalué pour 48 des 66 patients inclus (soit 73%). Pour les 18 autres patients (27%), cette évaluation n'a pu être effectuée du fait de l'impossibilité d'identifier ou de visualiser le site de l'hémorragie.

Le temps médian avant l'arrêt du saignement était de 9,8 heures (min-max : 0,2h - 62j) et le temps moyen de 67,4 heures ($\pm$ 237 h). Pour 44 des 48 (92%) patients évaluable l'hémorragie a cessé dans les 72 heures.

Dans le sous-groupe des 90 patients pour lesquels les résultats des dosages effectués par le laboratoire central étaient disponibles, le temps médian d'arrêt de saignement des patients du groupe A était de 11,4 heures (données disponibles pour 38/51 patients). Pour 13 patients, ce temps n'a pas pu être évalué (5 cas d'hémorragies intracrâniennes, 4 cas d'hémorragies gastro-intestinales, 2 hémorragies intramusculaires, 1 hémorragie péricardique, et une hémorragie intrapéritonéale).

Incidence des saignements majeurs en cours de chirurgie (groupe B)

Sur les 57 patients ayant reçu l'idarucizumab dans le groupe B, 52 patients ont subi une intervention. Pour 92% des interventions (n=48/52) le chirurgien a considéré que l'hémostase du patient était « normale ». Elle a été considérée comme « légèrement anormale » (suintement léger) chez 3 patients et « modérément anormale » (saignement contrôlable) chez 1 patient.

Dans les 24 heures suivant l'intervention, une hémorragie non majeure a été rapportée (qualifiée de « mineure » selon la classification ISTH, « minimale » selon celle TIMI et « légère » selon celle de GUSTO).

Recours aux produits sanguins

Le recours aux produits sanguins a été plus fréquent dans le groupe A que le groupe B au cours de l'étude, et plus fréquent après l'administration de PRAXBIND qu'avant (cf. tableau ci-après).

Le produit le plus fréquemment utilisé a été les concentrés de globules rouges (41,5% des patients) suivi du plasma frais congelé (24,4%).

Un concentré de complexes prothrombiniques a été administré à 5 patients (4,1%) et il n'a pas été rapporté d'utilisation de FVIIa.

Tableau 4. Utilisation de produits sanguins avant et après l'administration d'idarucizumab chez les 123 patients de l'analyse intermédiaire de RE-VERSE AD

Utilisation de produits sanguins [N(%)]	Groupe A N = 66	Groupe B N= 57	Total N= 123
Utilisation sur toute la période de suivi	45 (68,2)	23 (40,4)	68 (55,3)
Plasma frais congelé	18 (27,3)	12 (21,1)	30 (24,4)
Concentrés de globules rouges	39 (59,1)	12 (21,1)	51 (41,5)
Concentrés plaquettaires	9 (13,6)	3 (5,3)	12 (9,8)
Solutés de remplissage	9 (13,6)	4 (7,0)	13 (10,6)
Acide tranexamique	7 (10,6)	2 (3,5)	9 (7,3)
Cryoprécipité	3 (4,5)	1 (1,8)	4 (3,3)
CCP activé	2 (3,0)	2 (3,5)	4 (3,3)
CCP à 3 facteurs	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (0,8)
Poche de sang	3 (4,5)	0 (0,0)	3 (2,4)
Autre	4 (6,1)	4 (7,0)	8 (6,5)
Utilisation avant PRAXBIND	23 (34,8)	9 (15,8)	32 (26,0)
Utilisation après l'administration du 1^{er} flacon de PRAXBIND	40 (60,6)	20 (35,1)	60 (48,8)

Recours à la dialyse

Huit des 123 patients (6,5%) ont eu recours à la dialyse, presque exclusivement dans le groupe B : 12,3% (n=7/57) *versus* 1,5% (n=1/66) dans le groupe A.

Réintroduction d'un traitement anticoagulant ou antithrombotique

Sur décision du médecin, une thérapie anticoagulante ou antithrombotique (dont antiplaquettaires) a été de nouveau introduite chez 96/123 patients (78,0%) : 71,2% (n=47/66) dans le groupe A et 86% (n=49/57) dans le groupe B.

Le dabigatran a été réintroduit chez 17/66 patients du groupe A (25,8%) et 34/57 patients (59,6%) du groupe B. Un autre anticoagulant oral (AVK ou autre AOD) a été prescrit à 9/66 (13,4%) patients du groupe A et 3 patients du groupe B.

Le temps médian de réintroduction a été de 4,6 jours (entre 0,2 et 77,2) dans le groupe A et de 1,3 jours (entre 0,0 et 40,8) dans le groupe B. Pour le dabigatran, il a été de 17,5 jours dans le groupe A et de 6,5 jours dans le groupe B.

Effet de l'idarucizumab sur l'exposition au dabigatran

Les concentrations de dabigatran mesurées par le laboratoire central étaient disponibles pour 89/90 patients. A l'inclusion, la concentration médiane de dabigatran non lié était de 84,4 ng/mL (3,3 à 641 ng/mL) dans le groupe A et de 76,4 ng/mL (4,4 à 2880 ng/mL) dans le groupe B.

Immédiatement après l'administration d'idarucizumab, la concentration médiane de dabigatran non lié était inférieure à 1 ng/mL (limite de quantification) et est restée sous ce seuil durant les 24 heures pendant lesquelles les mesures ont été faites.

A noter que pour 19 des 89 patients (21%), une réapparition de dabigatran non lié > 20 ng/mL a été rapportée à au moins un des temps de mesure à 4, 12 ou 24 heures après l'administration de PRAXBIND. A 24 heures, 25% des patients du groupe A présentaient une concentration > 20 ng/mL¹⁵.

A noter que d'après le laboratoire, une concentration de dabigatran non lié < 20 ng/mL serait corrélée à l'absence ou à une faible activité anticoagulante de dabigatran. Il est par ailleurs mentionné dans le protocole de l'étude que la normalisation du TTd et de l'ECT était définie comme une valeur des tests correspondant à une concentration plasmatique de dabigatran non lié < 20 ng/mL.

¹⁵ D'après une estimation du laboratoire, une concentration de 20 ng/mL de dabigatran correspond à la concentration à laquelle des changements sur les résultats des tests de coagulation peuvent être observés.

Critères n'ayant pu être analysés

Le rapport intermédiaire indique que certains critères secondaires n'ont pas été analysés en raison d'un nombre trop faible de patients pour lesquels les données étaient disponibles, dont les critères suivants :

- la sévérité de l'hémorragie avant/après traitement,
- durée de la neutralisation complète jusqu'à 24h après la reprise d'un traitement anticoagulant,
- temps jusqu'à neutralisation complète.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues de l'étude REVERSE-AD

Les analyses ont porté sur l'ensemble des patients pour lesquels au moins un flacon d'idarucizumab a été administré.

La période de suivi prévue pour cette étude est de 3 mois. Sur les 123 patients de cette analyse intermédiaire à la date de verrouillage de la base de données :

- 62 (50,4%) avaient complété les 3 mois d'observation,
- 32 (26%) étaient encore en période de suivi (avec au moins un mois de suivi),
- 29 patients (23,6%) étaient sortis prématurément de l'étude, principalement en raison d'un événement indésirable ayant conduit au décès (n=24 ; 19,5%),

Au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 103 patients (83,7%), dont 59 dans le groupe A (89,4%) et 44 dans le groupe B (77,2%). Les EI les plus fréquents ont été hypokaliémie (n=9/123 ; 7 %), délire (n=9/123 ; 7 %), constipation (n=8/123 ; 7 %), fièvre (n=7/123 ; 6 %) et pneumonie (n=7/123 ; 6 %). Des symptômes légers d'hypersensibilité (fièvre, bronchospasme, hyperventilation, éruption ou prurit) ont été rapportés, sans qu'un lien de causalité avec l'idarucizumab ait pu être établi. Il n'a été rapporté aucun EI ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Les EI rapportés étaient graves chez 53 patients (43,1%) dont 31 du groupe A (47%) et 22 du groupe B (38,6%).

Cinq patients (4,1%) ont eu au moins un EI qui a été considéré par l'investigateur comme imputable au traitement, dont 4 du groupe A (6,1%) et 1 du groupe B (1,8%) dont 1 cas fatal.

- Groupe hémorragie : 1 cas de thrombus atrial/TVP/EP chez un même patient, 1 cas de thrombocytopénie, 1 cas d'hypotension et 1 cas de douleurs aux extrémités ;
- Groupe chirurgie : 1 cas d'arrêt cardiaque fatal.

Décès

Dans la population totale incluse (n=123)

Au total, 26 décès ont été rapportés (21,1%) parmi les 123 patients inclus, treize dans chacun des groupes. La moitié de ces décès est survenue dans les quatre jours qui ont suivi le traitement par PRAXBIND.

Le décès était lié à une hémorragie dans 8 des 26 cas (30,8%) : collapsus circulatoire (1), choc (2), HGI (2), progression d'ICH (3).

Dans la sous-population des patients dont les résultats de laboratoire étaient disponibles (n=90)

Dans cette sous-population, le taux de décès a été de 20% (n=18/90) avec 9 décès survenus dans chacun des groupes : 10 étaient dus à des causes vasculaires dont 5 hémorragies fatales.

Parmi ces décès, un cas a été considéré par l'investigateur comme possiblement imputable à PRAXBIND. Il s'agissait d'une femme de 82 ans du groupe « chirurgie » décédée d'un arrêt cardiaque le jour de l'injection d'idarucizumab.

Un décès associé à un événement thrombotique a été rapporté (AVC ischémique), survenu 26 jours après le traitement par idarucizumab.

A noter que parmi ces décès, un est survenu dans le sous-groupe des 22 patients avec un TTd normal à l'inclusion et 17 dans le sous-groupe des 68 patients avec un TTd supérieur à la normale (soit un taux de décès de 25 %).

Événements thrombotiques

Parmi les 123 patients inclus au moment de l'analyse intermédiaire, cinq ont rapporté au moins un événement de type thrombotique :

- trois dans le groupe A : 1 cas d'IDM ST-, 1 cas de thrombus atrial/TVP/EP chez le même patient, 1 cas de TVP/EP chez le même patient ;
- 2 dans le groupe B : 1 cas de TVP et 1 cas d'AVC ischémique fatal.

Aucun de ces patients ne recevait de traitement antithrombotique au moment de l'événement.

Le cas de thrombus atrial/TVP/EP chez un même patient a été considéré comme possiblement imputable au traitement par l'investigateur.

Parmi ces cas, 2 ont été rapportés dans le sous-groupe des 22 patients avec un TTd normal à l'inclusion (soit une incidence de 9%) et 3 dans le sous-groupe des 68 patients avec un TTd supérieur à la normale (soit une incidence de 4,5%).

9.2.2 Données issues du RCP

9.2.2.1 Effets indésirables

« La sécurité d'emploi de PRAXBIND a été évaluée chez 224 volontaires sains ainsi que chez 123 patients dans un essai de Phase III en cours, présentant des saignements non contrôlés ou nécessitant une intervention chirurgicale ou des procédures d'urgence et qui recevaient un traitement par PRADAXA (dabigatran éxétilate).

Aucun effet indésirable n'a été identifié. »

9.2.2.2 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Parmi les mises en garde, le RCP mentionne le risque d'événements thromboemboliques avec PRAXBIND et son utilisation chez les patients intolérants au fructose :

- « Événements thromboemboliques

Les patients traités par dabigatran ont des pathologies sous-jacentes qui les prédisposent aux événements thromboemboliques. La réversion du traitement par dabigatran expose ces patients au risque thrombotique lié à leur maladie sous-jacente. Pour réduire ce risque, la reprise du traitement anticoagulant doit être considérée dès que cela est médicalement possible.

- Intolérance héréditaire au fructose

La dose recommandée de Praxbind contient 4 g de sorbitol sous forme d'excipient. Chez les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose, l'administration parentérale de sorbitol a été associée à des cas d'hypoglycémie, d'hypophosphatémie, d'acidose métabolique, d'augmentation de l'acide urique, d'insuffisance hépatique aiguë avec altération des fonctions d'excrétion et de synthèse, et de décès.

Par conséquent, le risque lié à l'utilisation de Praxbind chez des patients ayant une intolérance héréditaire au fructose doit être soigneusement évalué par rapport au bénéfice potentiel d'un tel traitement en urgence. Si Praxbind est administré à ces patients, des soins médicaux intensifs durant l'exposition à Praxbind et pendant les 24 heures suivantes sont nécessaires. »

A noter qu'il n'existe aucune contre-indication à PRAXBIND dans le RCP.

9.2.2.3 Immunogénicité

Les données relatives à l'évaluation du potentiel immunogène de l'idarucizumab au cours des études cliniques sont mentionnées dans le RCP :

« Un test de dépistage des anticorps anti-idarucizumab avant et après le traitement a été effectué sur des échantillons sériques de 283 sujets (224 traités par idarucizumab).

Des anticorps préexistants avec une réactivité croisée à l'idarucizumab ont été détectés chez approximativement 13 % (36/283) des sujets. Aucun impact sur les données pharmacocinétiques ou sur l'effet de réversion de l'idarucizumab ni aucune réaction d'hypersensibilité n'ont été observés chez ces sujets.

Des anticorps anti-idarucizumab apparus sous traitement avec de faibles taux ont été observés chez 4 % (9/224) des sujets, suggérant un faible potentiel immunogène de l'idarucizumab. Dans un sous-groupe de 6 sujets, l'idarucizumab était administré une seconde fois, deux mois après la première administration. Aucun anticorps anti-idarucizumab n'a été détecté chez ces sujets avant la seconde administration. Chez un sujet, des anticorps anti-idarucizumab apparus sous traitement ont été détectés après la seconde administration. »

9.2.3 Plan de gestion des risques

Le plan de gestion des risques européen de PRAXBIND prévoit le suivi des risques importants potentiels suivants : immunogénicité, hypersensibilité et événements thrombotiques.

Il n'a pas été identifié de risque important au cours des études cliniques.

Le PGR mentionne le manque de données : chez l'enfant, chez la femme enceinte ou allaitante et après réexposition à l'idarucizumab.

09.3 Données d'utilisation en ATU

Une ATU de cohorte a été accordée à PRAXBIND en novembre 2015 et a pris fin en février 2016. Au total 21 patients ont été traités, dont 11 cas d'hémorragies et 10 cas de chirurgie ou procédure en urgence. Aucune donnée n'est disponible à ce jour.

09.4 Résumé & discussion

Le développement clinique de PRAXBIND repose sur trois études de phase I chez des volontaires sains et une étude de phase III (RE-VERSE AD) toujours en cours.

L'étude REVERSE-AD est une étude prospective de série de cas, non comparative, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de l'idarucizumab chez des patients traités par dabigatran présentant une hémorragie incontrôlée ou menaçant le pronostic vital, ou devant subir un acte chirurgical en urgence (en l'absence d'hémorragie).

Seules les données descriptives issues de la seconde analyse intermédiaire à 4 mois, après inclusion de 123 patients, sont disponibles.

Cette étude comportait deux groupes de patients selon l'indication du recours à une neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran : un groupe « hémorragie » incluant les patients présentant une hémorragie jugée par le médecin comme requérant une neutralisation (n=66) et un groupe « chirurgie » incluant ceux nécessitant une hémostase adéquate en vue d'une chirurgie ou un acte invasif en urgence, c'est-à-dire dans les 8 heures (n=57).

Tous les patients recevaient une dose de 5 g d'idarucizumab. Si besoin les traitements additionnels habituels étaient autorisés.

Le critère principal retenu pour l'évaluation de l'efficacité était pharmacodynamique : pourcentage de neutralisation maximale de l'effet anticoagulant du dabigatran mesurée par le temps de thrombine diluée (dTT) ou le temps de coagulation par l'écarine (ECT) obtenu entre la fin de la 1^{ère} perfusion et jusqu'à 4 heures après la fin de la dernière perfusion. La neutralisation complète était définie par la normalisation des tests de coagulation.

L'analyse principale devait porter sur les patients pour lesquels les dosages réalisés par le laboratoire central étaient disponibles, soit 90 des 123 patients (73,2%). Dans cette population, la majorité des patients recevaient du dabigatran pour une fibrillation atriale et à la dose de 110mg/x2

par jour. Le temps moyen depuis la dernière prise de dabigatran était de 17,5h dans le groupe hémorragie et de 23h dans le groupe chirurgie. La plupart étaient à haut risque d'AVC ou d'hémorragie : âge médian de 76,5 ans, près d'un quart avec une IR modérée et 15,6% avec une IR sévère, présence de comorbidités. Les hémorragies intracrâniennes et gastro-intestinales ont représenté 80% des motifs d'inclusion dans le groupe hémorragie.

Conformément au protocole, l'évaluation de l'efficacité de l'idarucizumab devait porter sur les patients pour lesquels le temps de coagulation à l'inclusion était > 110% de la limite supérieure à la normale, soit 53/90 patients évaluables pour le dTT et 80/90 pour l'ECT. Une neutralisation maximale du dTT a ainsi été observée pour 94,3% des patients (96,8% du groupe hémorragie et 90,9% du groupe chirurgie) et une neutralisation maximale de l'ECT pour 96,3% des patients (100,0% du groupe hémorragie et 91,2% du groupe chirurgie). La normalisation des tests de la coagulation n'a donc pas été obtenue pour 3 patients, quel que soit le test utilisé (patients pour lesquels le taux plasmatique de dabigatran à l'inclusion était compris entre 643 et 2 880 ng/mL). La neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran a été observée dans les minutes suivant l'administration.

Les données présentées par le laboratoire sont celles issues d'une analyse de sensibilité incluant les patients dont les temps de coagulation à l'inclusion étaient normaux (> 100% de la LSN). Cette analyse a donc porté sur davantage de patients et les résultats ont été similaires à ceux de l'analyse principale.

Dans cette étude des critères cliniques ont été évalués à titre exploratoire. Le temps médian d'arrêt de saignement dans le groupe hémorragie (48 patients sur 66 évaluables) a été de 9,8 heures (min-max : 0,2h - 62j), la moyenne de 67,4 heures et pour 44 patients l'hémorragie a cessé dans les 72 heures. Dans le groupe chirurgie, pour 92% des interventions réalisées le chirurgien a considéré que l'hémostase du patient était « normale » et une seule hémorragie, non majeure, a été rapportée dans les 24 heures qui ont suivi.

Le recours aux produits sanguins a concerné 68,5% des patients du groupe hémorragie et 40,4% des patients du groupe chirurgie, les plus fréquemment administrés ayant été les concentrés globulaires ou plaquettaires ou les solutés de remplissage. L'utilisation de concentrés de complexes prothrombiniques a été faible puisque environ 4% des patients de chaque groupe en a bénéficié et aucun patient n'a reçu de FVIIa. Huit des 123 patients (6,5%) ont eu recours à une dialyse, presque exclusivement dans le groupe chirurgie.

Le taux de décès dans la population incluse a été de 21,1% (n=26/123 ; treize dans chaque groupe), dont 42% survenus le jour même. Environ 30% des décès étaient liés à une hémorragie (n=8/26), dont 3 cas de progression d'une hémorragie intracrânienne.

Cinq patients ont rapporté au moins un événement de type thrombotique, dont 3 dans le groupe hémorragie (1 cas d'IDM ST-, 1 cas de thrombus atrial/TVP/EP chez le même patient, 1 cas de TVP/EP chez le même patient) et 2 dans le groupe chirurgie (1 cas de TVP et 1 cas d'AVC ischémique fatal).

Le rapport d'étude clinique mentionne que sept événements indésirables chez 5 patients ont été considérés par l'investigateur comme imputables à PRAXBIND, dont 1 décès (arrêt cardiaque le jour de l'injection dans le groupe « chirurgie ») et 1 cas de thrombus atrial/TVP/EP chez un même patient (à J9 dans le groupe « hémorragie »). L'EMA n'a pas conclu à l'existence d'un lien de causalité avec l'idarucizumab, ce qui est reflété dans le RCP qui ne mentionne aucun effet indésirable. S'agissant des événements thrombo-emboliques, celui-ci mentionne que « la réversion du traitement par dabigatran expose ces patients au risque thrombotique lié à leur maladie sous-jacente. Pour réduire ce risque, la reprise du traitement anticoagulant doit être considérée dès que cela est médicalement possible ».

Ces données soulèvent plusieurs remarques :

- Le critère principal de jugement utilisé, fondé sur un test de la coagulation, n'est pas un critère de substitution validé. Le choix d'un critère principal clinique eut été plus pertinent. La corrélation entre les biomarqueurs considérés dans l'étude et l'effet du dabigatran au plan biologique est mal établie. On peut d'ailleurs remarquer que certains patients inclus, bien que sous dabigatran, avaient des tests de la coagulation normaux à l'inclusion (25% avaient un TTd normal). Dans ce contexte, il eut été souhaitable de réaliser une analyse statistique

exploratoire pour mieux déterminer quels sont les facteurs pronostiques et prédictifs susceptibles d'interagir avec un effet positif ou une moindre efficacité de PRAXBIND ;

- Les données d'efficacité, en particulier sur des critères cliniques, sont pour l'instant limitées. Le critère principal de jugement biologique n'a pu être évalué conformément au protocole que chez 53 patients pour le TTd et 80 patients pour l'ECT, dans cette étude qui prévoit d'inclure 500 patients. Concernant les critères cliniques prévus pour être évalués à titre exploratoire, ceux qui ont pu être analysés ne l'ont été que partiellement, notamment le temps d'arrêt du saignement chez les patients présentant une hémorragie qui n'a pu être évalué que chez 73% (n=48/66) des patients. Le comité d'adjudication mis en place en cours d'étude pour la validation des événements cliniques n'a par ailleurs pas encore statué et seule l'analyse des événements rapportés a été réalisée pour cette analyse intermédiaire. L'analyse des événements adjudiqués ne sera effectuée qu'au moment de l'analyse finale. A noter que le rapport fourni correspond à une analyse intermédiaire de la tolérance pour lequel les données d'efficacité disponibles ont été ajoutées, ce qui pourrait expliquer en partie les données manquantes ;
- Chez un sous-groupe de patients, une réapparition de taux plasmatiques de dabigatran libre et l'élévation concomitante des tests de coagulation ont été constatées, possiblement due à une redistribution du dabigatran depuis le compartiment périphérique d'après le RCP. Cela est survenu entre 2 et 24 heures après l'administration de PRAXBIND, principalement après la 12^{ème} heure. Pour 21% des patients évaluable, une réapparition de dabigatran non lié > 20 ng/mL¹⁶ (concentration qui d'après le laboratoire serait corrélée à un TTd ou un ECT supérieur à la normale) a ainsi été rapportée à au moins un des temps de mesure dans les 24 heures après l'administration. A 24 heures, 25% des patients du groupe « hémorragie » présentaient une concentration supérieure à ce seuil. Deux patients inclus après le gel de la base ont reçu une seconde dose de 5g d'idarucizumab suite à la réapparition de saignements. La rubrique posologie du RCP mentionne donc cette possibilité d'avoir recours à une dose supplémentaire dans certaines situations. Les données actuellement disponibles après deux doses, notamment en termes de risque d'événements thrombotiques, sont donc très limitées.

09.5 Programme d'études

Il n'est pas prévu de mettre en place de nouvelle étude clinique.

L'étude de phase III RE-VERSE AD de séries de cas débutée en juin 2014 est toujours en cours et sa fin est prévue en 2017. Il est prévu de recruter 500 patients sur une période d'environ 3 ans, dans plus de 400 sites dans 39 pays.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Il n'existe pas à ce jour de recommandation formalisée et validée pour la prise en charge des saignements graves ou des interventions urgentes chez les patients traités par AOD.

Des propositions émises par des groupes d'experts et des sociétés savantes ont été publiées.

010.1 Saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés

En l'absence d'antidote, il est important de bien faire préciser par le patient l'heure de la dernière prise et la dose utilisée.

¹⁶ D'après le laboratoire, une concentration de dabigatran non lié < 20 ng/mL serait corrélée à l'absence ou à une faible activité anticoagulante de dabigatran. Le protocole de l'étude mentionne que la normalisation du TTd et de l'ECT était définie comme une valeur des tests correspondant à une concentration plasmatique de dabigatran non lié < 20 ng/mL.

Avec le dabigatran, la normalisation de l'hémostase demande 12 à 24 heures si la fonction rénale est normale. En cas d'insuffisance rénale, cette normalisation est d'autant plus longue (jusqu'à 48 heures et plus) que la fonction rénale est altérée.

D'après la fiche de bon usage des anticoagulants oraux en cas de FANV de la HAS², en cas de saignement sous AOD :

- il est important de maintenir une diurèse et une hémodialyse du dabigatran est envisageable ;
- des mesures locales d'hémostase peuvent être utiles, ainsi que, selon l'abondance du saignement, des transfusions de culots globulaires, des transfusions plaquettaires, un remplissage vasculaire...
- contrairement au cas d'une hémorragie sous AVK, l'utilisation de facteurs de coagulation n'a pas à ce jour démontré d'intérêt. Elle est insuffisamment évaluée et relève d'un cadre spécialisé.

Des propositions de mesures à prendre en cas de surdosage et d'hémorragies graves sous AOD ont été émises par l'ANSM dans son rapport sur les anticoagulants publié en 2014¹ :

- arrêt du traitement en cas d'hémorragie sévère. Des tests biologiques peuvent être réalisés pour mesurer le niveau d'anticoagulation ;
- traitement symptomatique : hémostase chirurgicale, compression mécanique, remplissage vasculaire, correction hémodynamique, transfusion sanguine,... Si insuffisant, un traitement procoagulant (CCP, CCPA, rFVIIa, concentrés facteurs de coagulation II, IX, X) est possible, mais les données cliniques sont limitées.

Les propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP)¹⁹ distinguent deux situations d'hémorragies graves : les hémorragies dans un organe critique (intracérébrale, sous durale, intraoculaire,...) et les autres hémorragies graves telles que définies par la HAS¹⁷.

- les hémorragies intracérébrales ou concernant un organe critique justifient une tentative de neutralisation immédiate de l'effet anticoagulant des AOD, par soit du FEIBA 30 à 50 U/kg, soit du CPP 50 U/kg, éventuellement renouvelé une fois à huit heures d'intervalle. Le suivi de la concentration du médicament sera utile pour la décision opératoire complémentaire (cf. ci-après) ;
- pour les autres hémorragies graves répondant à la définition de la HAS, trois situations sont à considérer :
 - si la concentration du dabigatran est ≤ 30 ng/mL, l'hémorragie en cause ne peut être imputée au seul médicament. Cette situation ne nécessite pas l'administration d'un agent hémostatique (CPP ou FEIBA) ;
 - si un geste hémostatique est praticable d'emblée (endoscopique, intravasculaire), celui-ci doit être privilégié quel que soit le taux du médicament ;
 - si la concentration du dabigatran est > 30 ng/mL et qu'aucun geste hémostatique n'est adapté, il est proposé de tenter d'inhiber l'effet anticoagulant (CPP 25 à 50 U/kg, ou FEIBA 30 à 50 U/kg ; éventuellement renouvelable une fois), d'optimiser la réanimation et, d'envisager une épuration par hémodialyse guidée par la mesure des concentrations du médicament.

En dehors d'une hémorragie grave dans un organe critique, il est proposé que l'administration de facteurs de coagulation, potentiellement thrombogènes, soit discutée en fonction de la concentration de l'AOD et des possibilités d'hémostase mécanique.

¹⁷ D'après les recommandations de 2008 sur la prise en charge des surdosages en AVK : « Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans la cadre d'un traitement par AVK est définie par la présence d'au moins un des critères suivants : hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ; Instabilité hémodynamique PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ; Nécessité d'un geste hémostatique urgent ; Nécessité de transfusion de culots globulaires ; Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel.

Si le dosage de la concentration plasmatique du dabigatran n'est pas possible, le raisonnement et les mesures correctrices peuvent s'appuyer sur le TCA et le TP, mais avec un niveau élevé d'incertitude.

010.2 Chirurgie ou procédure urgentes

Quand une intervention non planifiée doit être réalisée chez un patient sous AOD, le traitement doit être interrompu provisoirement. Si possible, il convient d'attendre au minimum 12 heures et dans la mesure du possible 24 heures après la dernière dose. Si l'intervention ne peut pas être retardée, il faudra tenir compte du risque hémorragique augmenté^{1,2}.

Le GIHP^{18,19} a émis des propositions pour la prise en charge du risque hémorragique en cas de chirurgie en urgence chez les patients recevant un AOD. Cette prise en charge devra être guidée par les résultats du dosage spécifique de l'AOD. En cas d'indisponibilité de ce dosage, des propositions « dégradées » ont été émises, basées sur les tests usuels d'hémostase (TP et TCA)²⁰. S'agissant des patients sous dabigatran :

- Si la concentration est ≤ 30 ng/mL ou si le TCA est $\leq 1,2$ il est proposé d'opérer sans délai ;
- Si la concentration est comprise entre 30 et 200 ng/mL ou si le TCA est compris entre 1,2 et 1,5, il est recommandé de retarder l'intervention de 12 heures si l'état du patient le permet ;
- Si la concentration est comprise entre 200 et 400 ng/mL ou si le TCA est $> 1,5$ il est préconisé d'attendre 24 heures si l'état du patient le permet, et de discuter le recours à la dialyse en cas d'insuffisance rénale ;
- En cas de fonction rénale réduite (ClCr < 50 mL/min et de concentration > 200 ng/mL ou de ratio TCA $> 1,5$ il est hautement improbable d'obtenir une concentration seuil acceptable en 24 à 48 heures. Dès lors, une dialyse doit être discutée avant la chirurgie ;
- Si la concentration de l'anticoagulant est supérieure à 400 ng/mL (surdosage), le risque hémorragique est majeur et il est recommandé de discuter systématiquement du recours à la dialyse.

Dans le cas où la chirurgie ne peut être repoussée et que les seuils de sécurité hémostatique recommandés ne sont pas atteints, il est proposé d'opérer sans traitement prophylactique. Si un saignement anormal apparaît, l'administration d'agents procoagulants (CPP ou FEIBA) est conseillée.

Place de PRAXBIND dans la stratégie thérapeutique

PRAXBIND est un antidote spécifique de PRADAXA. Chez les patients traités par dabigatran, l'idarucizumab représente un traitement de première intention quand une neutralisation rapide de ses effets anticoagulants est nécessaire, à savoir :

- en cas de saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital,
- pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes.

Dans la stratégie de prise en charge des hémorragies incontrôlées ou menaçant le pronostic vital, PRAXBIND est un moyen thérapeutique, complémentaire aux traitements symptomatiques, non spécifiques, actuellement utilisés.

¹⁸ Sié P. et al. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-lia ou anti-Xa direct. Ann Fr Anesth Reanim (2011).

¹⁹ Pernod G. et al. Prise en charge des complications hémorragiques graves et de la chirurgie en urgence chez les patients recevant un anticoagulant oral anti-lia ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase périopératoire (GIHP) - mars 2013. Ann Fr Anesth Reanim.

²⁰ Le GIHP souligne que ces tests ne permettent cependant pas d'évaluer réellement ni la concentration de médicament, ni le risque hémorragique qui en dépend.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le risque majeur associé à l'utilisation des anticoagulants est hémorragique. Les hémorragies peuvent être spontanées ou provoquées par un traumatisme ou un acte invasif. Elles peuvent engager le pronostic vital et entraîner un handicap important.
- ▀ PRAXBIND est un traitement à visée curative et préventive.
- ▀ Le rapport efficacité biologique/ effets indésirables de PRAXBIND est important.
- ▀ Il n'existe actuellement pas d'autre antidote du dabigatran.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention dans le cadre de son indication AMM.

▀ Intérêt de santé publique :

Le risque majeur associé à l'utilisation du dabigatran est hémorragique. Dans certains cas ces hémorragies peuvent engager le pronostic vital. Dans l'étude RELY réalisée chez des patients traités par dabigatran pour une fibrillation atriale non valvulaire (indication représentant la majorité des prescriptions de PRADAXA), l'incidence des hémorragies menaçant le pronostic vital a été de 1,33 % par an, toutes posologies confondues. Malgré leur gravité, le poids de ces hémorragies peut être considéré comme faible du fait du faible nombre de patients concernés en France.

La mise à disposition de PRAXBIND pourrait permettre de répondre à un besoin thérapeutique non couvert dans les situations requérant une hémostase normale en urgence chez les patients anticoagulés par dabigatran. 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.

Par ailleurs, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système de soins.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité PRAXBIND.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PRAXBIND est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu des données cliniques actuellement disponibles reposant sur l'étude REVERSE-AD (analyse intermédiaire descriptive, critère principal d'évaluation de l'efficacité basé sur des biomarqueurs pour lesquels la corrélation avec l'effet du dabigatran est mal établie, faible nombre de patients inclus et évalués), la Commission considère que PRAXBIND n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les traitements symptomatiques, « chez les patients adultes traités par PRADAXA (dabigatran étexilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes ou en cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés ».

011.3 Population cible

La population cible de PRAXBIND correspond aux patients traités par dabigatran nécessitant une neutralisation rapide de ses effets anticoagulants, à savoir :

- en cas de saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital.
- pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes.

Selon les données de l'Assurance Maladie de janvier à décembre 2015²¹, le nombre de patients traités par dabigatran est estimé à environ 112 400 en 2015.

Il existe peu de données françaises évaluant le risque d'hémorragie incontrôlée et menaçant le pronostic vital chez les patients traités par dabigatran. La survenue d'hémorragie menaçant le pronostic vital dans l'étude RE-LY, a été de 1,3 % chez les patients traités par dabigatran 110 mg et 1,5 % sous dabigatran 150 mg²². Dans l'étude française NACORA, 0,5 % des patients nouvellement traités par dabigatran ont eu une hémorragie majeure dans les 90 premiers jours de traitement³. Compte tenu des données disponibles, le risque d'hémorragies menaçant le pronostic vital est estimé à environ 1 % des patients traités par dabigatran.

Ainsi, le nombre de patients à risque d'hémorragie incontrôlée et menaçant le pronostic vital chez les patients traités par dabigatran est estimé à 1 100 par an.

D'après l'étude RE-LY, 1 % des patients sous dabigatran nécessiteraient une chirurgie en urgence²³, soit 1 100 patients par an.

Sur la base de ces données, la population cible de PRAXBIND peut être estimée au maximum à 2 200 patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude REVERSE-AD dont la fin est prévue en 2017.

²¹ Données Medic'AM 2015 de janvier à décembre. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-mensuel-2015.php> [accédé le 04/05/2016].

²² Connolly. Additional Events in the RE-LY Trial. Letter to the Editor. N Engl J Med 2014. 371;15.

²³ Healey JS, Eikelboom J, Douketis J *et al.*, Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With Dabigatran Compared With Warfarin Results From the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial. Circulation 2012;126:343-8.