

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
13 juin 2018***Date d'examen par la Commission : 10 janvier 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 24 janvier 2018
a fait l'objet d'une audition le 16 mai 2018.***idarucizumab****PRAXBIND 2,5 g/50 mL, solution injectable/pour perfusion****B/2 flacons en verre de 50 mL (CIP : 34009 550 136 9 3)**

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM

Code ATC	V03AB37 (antidote)
Motif de l'examen	Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire
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 étexilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise : <ul style="list-style-type: none">• Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes,• En cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés. »

Avis favorable au maintien de la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les nouvelles données cliniques disponibles, reposant essentiellement sur les données descriptives issues de l'analyse finale de l'étude de phase III, - le critère principal d'évaluation de l'efficacité retenu dans l'étude, qui est un critère non clinique fondé sur un test de la coagulation, - l'absence de données permettant de comparer l'impact sur la morbi-mortalité de PRAXBIND par rapport à la prise en charge habituelle, - l'existence d'alternatives thérapeutiques médicamenteuses, qui ne peuvent néanmoins pas être recommandées pour la réalisation en urgence de certains gestes invasifs à risque hémorragique très élevé (anesthésies périmédullaires ou bloc nerveux profond, ponction lombaire, thrombolyse intraveineuse), <p>la Commission considère que, dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes traités par dabigatran requérant une réversion rapide de ses effets anticoagulants, PRAXBIND :</p> <ul style="list-style-type: none"> - apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) uniquement dans les situations où il n'existe pas d'alternative thérapeutique (réalisation en urgence de certains actes invasifs : anesthésies périmédullaires ou bloc nerveux profond, ponction lombaire, thrombolyse intraveineuse), - n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans les autres situations (autres gestes invasifs urgents et saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital).
Place dans la stratégie thérapeutique	Médicament de 1 ^{ère} intention.
Autres demandes	<p>La Commission souhaite la mise en place d'un registre de l'ensemble des patients traités par PRAXBIND au cours des deux prochaines années de commercialisation.</p> <p>Les objectifs de ce registre sont de documenter les modalités d'utilisation de PRAXBIND (indication à l'origine de la prescription, dose administrée, co-traitements, résultats des tests de coagulation, caractéristiques des patients), l'évolution clinique des patients et la tolérance de PRAXBIND (en particulier les événements thrombotiques). La Commission réévaluera ces données dans un délai de 5 ans.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 20 novembre 2015. Rectificatif du 9 novembre 2017 (intégration des résultats finaux de l'étude REVERSE-AD).</p> <p>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.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>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</p> <p>Une ATU de cohorte a été octroyée à la spécialité IDARUCIZUMAB 2,5 g/50 mL, solution injectable/pour perfusion entre le 6 novembre 2015 et le 21 février 2016 dans l'indication : « <i>l'idarucizumab est indiqué chez les patients adultes traités par PRADAXA (dabigatran étexilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes ne pouvant pas être différée(s) de plus de 8 heures telle(s) que :</i> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Neurochirurgie (incluant les hématomes intracérébraux, sous duraux aigus ou chroniques et extraduraux, chirurgie intraoculaire)</i> - <i>Chirurgie dans un contexte de sepsis</i> - <i>Chirurgie cardiaque</i> - <i>Chirurgie orthopédique à haut risque hémorragique</i> - <i>Chirurgie digestive à haut risque hémorragique (ex : rupture splénique, rupture hépatique)</i> - <i>Chirurgie vasculaire de localisation cervicale, thoracique, abdominale ou pelvienne</i> - <i>Polytraumatisme</i> • <i>En cas de saignements menaçant le pronostic vital et/ou fonctionnel d'un organe tels que :</i> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Choc hémorragique</i> - <i>Complication hémorragique de localisation neurologique au cours d'une navigation endovasculaire ou de geste interventionnel neuroradiologique</i> - <i>Hémorragie majeure non accessible à un geste hémostatique</i> - <i>Hémorragie intracrânienne et hémorragie intraspinale</i> - <i>Hémorragie intraoculaire ou rétro-orbitaire. »</i>
Classification ATC	<p>2017 V Divers V03 Toutes autres produits thérapeutiques V03A Toutes autres produits thérapeutiques V03AB Antidotes V03AB37 Idarucizumab</p>

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une réévaluation de l'ASMR de la spécialité PRAXBIND 2,5 g/50 mL, solution injectable, à la demande du laboratoire.

Pour rappel, PRAXBIND a bénéficié d'une procédure d'évaluation accélérée par l'EMA pour l'octroi de son AMM européenne en novembre 2015, fondée sur les résultats intermédiaires de l'étude pivot REVERSE-AD. 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.

La commission de la Transparence a rendu un avis favorable à son inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités en date du 25 mai 2016, sur la base des résultats intermédiaires de l'étude pivot REVERSE-AD (SMR important, ASMR V). PRAXBIND a été agréé aux collectivités en juillet 2016. Jusqu'en février 2016 il avait été mis à disposition des établissements de santé dans le cadre d'une ATU de cohorte.

Cette demande de réévaluation de l'ASMR repose sur les résultats finaux de l'étude REVERSE-AD déposés en réponse à la demande de la Commission, ainsi que sur les résultats issus de l'ATU de cohorte.

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 éxétilate) peut être réintroduit 24 heures après l'administration de PRAXBIND si l'état du patient est cliniquement stable et si une hémostasie 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 hémostasie 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 dans :

- 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 graves³, notamment si elles ne peuvent être contrôlées par les moyens usuels.

Ce risque peut être majoré dans certains cas : patients âgés, polyopathie, 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.

La prise en charge des surdosages et des hémorragies sous AVK, anticoagulants pour lesquels on dispose d'une expérience importante, est actuellement bien définie dans différentes recommandations⁴. Elle repose notamment sur l'administration de la vitamine K afin d'antagoniser spécifiquement l'effet des AVK, et, selon le degré de gravité, de concentrés de complexes prothrombiniques. La mesure de l'INR, marqueur de l'activité anticoagulante des AVK, permet d'orienter la conduite à tenir.

Contrairement aux AVK, il n'existe actuellement pas de marqueur biologique permettant de suivre de façon fiable l'activité anticoagulante des AOD. La gestion du risque hémorragique s'en trouve donc complexifiée. Parmi les AOD, seul le dabigatran dispose, à ce jour, d'un agent de neutralisation spécifique.

Il existe des propositions françaises^{5,6} pour la prise en charge des hémorragies et la réalisation des gestes invasifs urgents chez les patients recevant des AOD et plus particulièrement du dabigatran (propositions du GIHP). Selon la situation clinique et l'AOD, la prise en charge peut inclure l'administration d'agents hémostatiques non spécifiques (CCP : concentrés de complexe prothrombinique) ou de l'agent de neutralisation spécifique pour le dabigatran. Les données

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 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.

⁴ HAS. 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 Pernod G et al. Prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs urgents chez les patients recevant un anticoagulant oral et direct anti-IIa (dabigatran). Réactualisation des propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase périopératoire (GIHP). Septembre 2016. Disponible en ligne sur : http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/nouvelles_propositions_GIHP_urgences_dabigatran_septembre2016.pdf.

⁶ 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-IIa ou anti-Xa direct. Propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase périopératoire (GIHP) - mars 2013. Ann Fr Anest Reanim.

documentant l'efficacité clinique et la tolérance de ces médicaments en situation d'urgence restent encore limitées.

Malgré les traitements disponibles, le besoin médical reste donc partiellement couvert dans les situations requérant une hémostase normale en urgence chez les patients anticoagulés par dabigatran. Il est non couvert dans les situations où les complexes prothrombiniques activés ou non ne peuvent être utilisés en alternative à PRAXBIND.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Il n'existe actuellement pas d'autre agent disposant d'une AMM et neutralisant spécifiquement l'effet anticoagulant du dabigatran.

Néanmoins, d'après les nouvelles propositions des sociétés savantes françaises^{7,8} intégrant PRAXBIND, les complexes prothrombiniques activés ou non (concentrés de facteurs de coagulation) représentent des alternatives à PRAXBIND en cas d'indisponibilité de celui-ci, sauf pour la réalisation de certains gestes invasifs à risque hémorragique très élevé (anesthésies périmédullaires ou bloc nerveux profond, ponction lombaire, thrombolyse intraveineuse) où leur utilisation n'est pas recommandée. Ces complexes prothrombiniques activés ou non sont utilisés hors AMM.

Dans la mesure où les complexes prothrombiniques activés ou non sont à même visée thérapeutique que PRAXBIND peuvent être proposés au même stade de la stratégie et destinés à la même population, ils sont retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents :

- complexes prothrombiniques non activés : CONFIDEX (laboratoire CSL BEHRING SA), KANOKAD (laboratoire LFB-BIOMÉDICAMENTS) et OCTAPLEX (laboratoire OCTAPHARMA SAS) ;
- complexe prothrombinique activé : FEIBA (laboratoire BAXALTA FRANCE SAS).

Dans les situations où les complexes prothrombiniques ne représentent pas une alternative à PRAXBIND (anesthésies périmédullaires ou bloc nerveux profond, ponction lombaire, thrombolyse intraveineuse), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

07.2 Comparateurs non médicamenteux

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, il est précisé que « les données cliniques permettant de démontrer l'utilité de cette approche sont limitées ». Elle n'est, de plus, pas mentionnée dans les recommandations comme une alternative à l'idarucizumab, et est de ce fait, non retenue comme un comparateur cliniquement pertinent.

⁷ Pernod G et al. Prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs urgents chez les patients recevant un anticoagulant oral et direct anti-IIa (dabigatran). Réactualisation des propositions du Groupe d'intérêt en Hémostase périopératoire (GIHP). Septembre 2016. Disponible en ligne sur : http://site.geht.org/UserFiles/file/NACO/nouvelles_propositions_GIHP_urgences_dabigatran_septembre2016.pdf.

⁸ Touzé E., et al. Thrombolyse intraveineuse d'un infarctus cérébral chez un patient sous anticoagulant oral direct – Propositions de la Société Française de Neurologie Vasculaire (SFNV) et du Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT) – 07/11/2016.

Conclusion

Les complexes prothrombiniques, activés ou non, sont les comparateurs cliniquement pertinents de PRAXBIND sauf dans les situations où ils ne sont pas utilisables (anesthésies périmédullaires ou bloc nerveux profond, ponction lombaire et thrombolyse intraveineuse).

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 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	25 mai 2006 (inscription)
Indication	« 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 : <ul style="list-style-type: none">• Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes,• En cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés. »
SMR (libellé)	<u>Important</u> dans l'indication de l'AMM.
ISP	<p>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.</p> <p>La mise à disposition de PRAXBIND pourrait permettre de répondre à un besoin thérapeutique non couvert dans les situations requérant une hémostasie 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.</p> <p>Par ailleurs, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système de soins.</p> <p>En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité PRAXBIND.</p>

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Traitement de 1^{ère} intention dans l'indication de l'AMM.</p> <p>Dans la stratégie de prise en charge des hémorragies incontrôlées ou menaçant le pronostic vital, PRAXBIND est <u>un moyen thérapeutique, complémentaire</u> aux traitements symptomatiques, non spécifiques, actuellement utilisés.</p>
ASMR (libellé)	<p>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 PRAXBIND <u>n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle</u> 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.</p>

010 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a présenté les données cliniques nouvelles suivantes :

- les résultats finaux de l'étude pivot de série de cas REVERSE-AD (n=501 patients), en réponse à la demande de la Commission lors du premier examen de PRAXBIND. Ces résultats ont été intégrés au RCP et ont fait l'objet d'une publication ;
- le rapport de l'ATU de cohorte ;
- une étude de cas allemande issue de la littérature (Kermer, 2017⁹). Cette étude rétrospective ne sera pas détaillée.

Un rappel des résultats des analyses intermédiaires de l'étude REVERSE-AD (n=123 patients) est présenté ci-après.

010.1 Etude pivot REVERSE-AD^{10,11}

10.1.1 Rappels : méthodologie et résultats des analyses intermédiaires¹² (avis du 25 mai 2016)

► Méthodologie

L'étude REVERSE-AD est une étude prospective de série de cas non comparative.

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,
- 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 (en l'absence d'hémorragie).

Tous les patients recevaient une dose de 5 g d'idarucizumab. Si besoin les traitements additionnels habituels étaient autorisés (produits sanguins, facteurs de la coagulation, acide tranexamique, solutés de remplissage ou hémodialyse notamment).

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)¹³ ou le temps de coagulation par l'écarine (ECT) obtenu entre la fin de la 1ère perfusion et jusqu'à 4 heures¹⁴ après la fin de la dernière perfusion.

La neutralisation complète était définie par la normalisation des tests de coagulation.

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

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

- pour le critère principal :

⁹ Kermer P, Eschenfelder CC, Diener H-C, Grond M, Abdalla Y, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – A national case collection. *International Journal of Stroke*. 2017;0(0):1-9.

¹⁰ 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;376:511-520.

¹¹ Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *New England Journal of Medicine*.2015;114(1):198-205.

¹² Cf. avis de la Commission du 25 mai 2016.

¹³ Il s'agit d'un test de coagulation quantitatif spécifique pour le dosage de l'activité anti-IIa du dabigatran (HEMOCLOT THROMBIN INHIBITORS des laboratoires Hyphen BioMed).

¹⁴ Il a été considéré que les mesures au-delà de 4 heures pouvaient refléter la clairance normale du dabigatran.

- les patients ayant reçu les deux flacons d'idarucizumab (soit une dose complète de 5 g) 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 ;
 - et pour lesquels les dosages réalisés par le laboratoire central étaient disponibles,
 - 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.

L'analyse des événements adjudiqués par le comité d'adjudication sera effectuée uniquement pour l'analyse finale après inclusion d'environ 500 patients.

► Principaux résultats

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

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%).

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.

L'analyse du critère principal devait porter sur les patients pour lesquels les dosages réalisés par le laboratoire central étaient disponibles, soit 90 des 123 patients (73,2%). Les hémorragies intracrâniennes et gastro-intestinales ont représenté 80% des motifs d'inclusion dans le groupe hémorragie.

Conformément au protocole, 53/90 des patients étaient évaluable pour le dTT et 80/90 pour l'ECT (temps de coagulation à l'inclusion > 110% de la limite supérieure à la normale). 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.

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 évaluable) a été de 9,8 heures (min-max : 0,2h - 62j) 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.

En complément de PRAXBIND, 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 plaquettaire 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/mL (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. »

10.1.2 Résultats finaux de l'étude REVERSE-AD¹⁵

Au total 503 patients ont été inclus dans l'étude et ont été traités par PRAXBIND :

- 301 patients dans le groupe A (hémorragie non contrôlée ou menaçant le pronostic vital) ;
- 202 patients dans le groupe B (chirurgie).

Caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian était de 78 ans, avec 41% de patients dont l'âge était ≥ 75 ans et < 85 ans et 22% âgés d'au moins 85 ans. Le poids médian était de 75 kg.

Un quart des patients (n=25,2%) avaient une insuffisance rénale (IR) modérée, 32,4% une IR légère et 18,1% une IR sévère. Pour 21% des patients la fonction rénale était normale (ClCr > 80 mL/min). La clairance à la créatinine médiane était de 52,6 mL/min.

Les patients présentaient de nombreuses comorbidités : hypertension (78,3%), insuffisance cardiaque (36,2%), diabète (30,2%), maladie coronarienne (35,4%), antécédent d'AVC (21,7%), antécédent d'accident ischémique transitoire (9,3%) et antécédent d'embolie systémique (7,2%). Par ailleurs 8,5% des patients avaient un cancer actif et 7,4% avaient déjà eu une hémorragie majeure.

Modalités du traitement par dabigatran avant inclusion

La grande majorité des patients inclus (95%) recevait un traitement par dabigatran dans le cadre d'une fibrillation atriale et 2,4% pour une maladie thromboembolique veineuse ou en prophylaxie chirurgicale. Il s'agissait d'une autre indication, donc hors AMM, pour 2,6% des patients.

Près de 62% des patients étaient traités à la dose de 110 mg x2/jour, 30% à la dose de 150 mg x2/jour et 5% à la dose de 75 mg x2/jour. Les autres patients, soit 2,8%, étaient traités par une autre posologie donc non conforme à l'AMM.

Délai depuis la dernière prise de dabigatran

Le délai entre l'administration de PRAXBIND et la dernière prise de dabigatran était globalement plus élevé dans le groupe chirurgie que dans le groupe hémorragie (médiane : 18 heures *versus* 14,6 heures) avec notamment une proportion plus élevée de patients dont la dernière prise remontait à au moins 24h (35,1% *versus* 22,9%). La dernière prise remontait à moins de 12h dans environ 1/3 des cas.

Dose de PRAXBIND administrée

Parmi les 503 patients inclus :

- 492 (97,8%) ont reçu une seule dose de 5g d'idarucizumab ;
- 9 (1,8%) patients ont reçu une dose supplémentaire (n=8), soit 10g au total, ou deux doses supplémentaires (n=1), soit 15g d'idarucizumab ;
- 2 patients n'ont reçu qu'un flacon sur les deux prévus (soit 2,5g).

Parmi les patients ayant reçu au moins une dose supplémentaire de PRAXBIND :

- 4 patients étaient issus du groupe A : la seconde administration a été motivée par la survenue d'une nouvelle hémorragie ;
- 5 patients étaient issus du groupe B : la seconde voire la 3^{ème} administration a été motivée par la survenue d'un saignement et pour 2 d'entre eux la nécessité d'un nouvel acte chirurgical.

A noter que l'administration d'une seconde dose dans certaines situations (ex : exposition très importante au dabigatran) a été autorisée par amendement en cours d'étude.

Groupe A : caractéristiques des hémorragies ayant conduit à l'inclusion

Les hémorragies ayant conduit à l'inclusion étaient principalement :

15

- intracrâniennes : 32,6% des patients (n=98/301).;
- ou gastro-intestinales : 45,5% des patients (n=137/301)

Environ un quart des patients présentaient un traumatisme, le plus souvent contondant (23,6%) ou crânien (17,9%).

La sévérité des hémorragies dépendait de la classification retenue :

- TIMI : 57,8% des hémorragies étaient « majeures »¹⁶ (sévérité non évaluée pour 13,3%) ;
- GUSTO : 52,5% des hémorragies étaient « sévères ou engageant le pronostic vital »¹⁷,
- ISTH : 88% des hémorragies étaient « majeures »¹⁸ (61,8%) ou « majeures engageant le pronostic vital ou fatales »¹⁹ (26,2%).

Le score médian sur l'échelle du coma de Glasgow des patients avec une hémorragie intracrânienne était de 14 (de 3 à 15).

Une intervention chirurgicale a été nécessaire chez 20,3% des patients (n=62/301).

Groupe B : indication de l'intervention chirurgicale en urgence

L'indication de l'intervention chirurgicale urgente la plus fréquente a été une fracture (14,8%). Huit patients (6%) ont nécessité une intervention en raison d'une hémorragie intracrânienne, un infarctus cérébral ou un AVC ischémique.

Durée de suivi

Près de 27% (n=135/503) des patients inclus n'ont pas été au terme des 3 mois de suivi prévus par le protocole, pour 70% d'entre eux en raison d'un événement indésirable (n=95, soit 19% des patients inclus).

10.1.2.1 Critère principal de jugement

Pour rappel le protocole prévoyait que l'évaluation de l'efficacité biologique 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 ;
- **et** pour lesquels le temps de coagulation à l'inclusion était > 110% de la limite supérieure à la normale. Cette marge de 110% a été choisie compte tenu de la plus grande variabilité des taux normaux attendue chez les patients en comparaison aux volontaires (source : protocole).

Les résultats des dosages du laboratoire central étaient disponibles pour 494 des 503 patients inclus (98,2%).

La proportion de patients évaluables pour l'analyse principale était de (cf. tableau 1 ci-après):

- test dTT : 66% des patients inclus ;
- test ECT : 88,5% des patients inclus.

¹⁶ Hémorragie intracrânienne (exclue les microhémorragies <10 mm visibles uniquement en séquences IRM en écho de gradient) ou hémorragie associée à une chute de l'hémoglobine ≥ 5 g/dl (ou chute de l'hématocrite $\geq 15\%$).

¹⁷ Hémorragie intracérébrale ou hémorragie entraînant des troubles hémodynamiques nécessitant un traitement.

¹⁸ Hémorragie extériorisée associée à une baisse d'hémoglobine ≥ 2 g/dl ou ayant nécessité une transfusion de ≥ 2 culots érythrocytaires ou de sang total.

¹⁹ Hémorragie fatale, hémorragie intracrânienne symptomatique, baisse de l'hémoglobine ≥ 5 g/dl, transfusion de ≥ 4 culots érythrocytaires ou de sang total, hypotension requérant un agent inotrope IV ou hémorragie requérant une intervention chirurgicale.

Tableau 1. Etude REVERSE-AD : temps de coagulation à l'inclusion (dosages par le laboratoire central)

Test	Groupe A N = 301	Groupe B N = 202	Total N = 503
dTT, n (%)			
> 100% LSN	244 (81,1%)	152 (75,2%)	397 (78,9%)
> 110% LSN*	212 (70,4%)	119 (58,9%)	331 (65,8%)
ECT, n (%)			
> 100% LSN	276 (91,7%)	184 (91,1%)	460 (91,5%)
> 110% LSN*	269 (89,3%)	176 (87,1%)	445 (88,5%)

* populations retenues pour l'analyse principale, conformément au protocole.

Parmi les patients évaluables, il a été observé une neutralisation complète dans les 4 heures suivant la perfusion (cf. tableau 2) :

- à partir du test dTT : pour 98,5% des patients inclus dans l'analyse (n=326/331) ;
- à partir du test ECT : pour 94,8% des patients inclus dans l'analyse (n=422/445).

Tableau 2. Analyse principale : neutralisation maximale du dTT et de l'ECT observée dans les 4h post-administration (seuil d'inclusion 110% LSN).

	Groupe A	Groupe B	Total
<u>dTT</u>			
Nombre de patients évaluables	N =212	N =119	N =331
Neutralisation maximale >100%, % (n)	98,6% (209)	98,3% (117)	98,5% (326)
<u>ECT</u>			
Nombre de patients évaluables, N	N =269	N =176	N =445
Neutralisation maximale >100%, % (n)	95,5% (257)	93,8% (165)	94,8% (422)

Les données présentées par le laboratoire et dans le rapport d'étude sont celles issues d'une analyse de sensibilité incluant les patients dont les temps de coagulation à l'inclusion étaient > 100% de la limite supérieure²⁰ et non 110% comme le prévoit le protocole. Une neutralisation complète a été observée dans les 4 heures :

- test dTT : pour 98,7% des patients évaluables (n=391/396) ;
- test ECT : 82,4% des patients évaluables (n=379/460).

10.1.2.2 Critères secondaires

Les critères secondaires ont été évalués sur l'ensemble des 503 patients inclus.

Arrêt du saignement (groupe A)

L'arrêt du saignement était déterminé par l'investigateur ou le médecin en charge du patient²¹ :

- 80,3% des hémorragies autres qu'intracrâniennes (n=198 évaluables) ont cessé en cours d'étude : 67,7% (n=134/198) ont cessé dans les 24 heures suivant l'administration de PRAXBIND. L'hémorragie a cessé après 24h pour 12,6% des patients (n=25/198). Le temps d'arrêt médian a été de 5,5 heures (IC95% 4,0-9,9). L'arrêt du saignement n'a ainsi pas été confirmé pour 19,7% des patients. Ces données ont été assez similaires si l'on ne considère que les hémorragies gastro-intestinales.
- 67% des hémorragies intracrâniennes (HIC) (n=94 évaluables) ont cessé en cours d'étude : 43,6% (n=41/94) ont cessé dans les 24 heures suivant l'administration de PRAXBIND. L'hémorragie a cessé après 24h pour 23,4% des patients (n=25/198). Son arrêt n'a ainsi

²⁰ La formule de calcul a été modifiée en conséquence.

²¹ Neuf patients exclus de l'analyse : 3 dont le saignement a cessé avant l'administration de PRAXBIND, 5 non évalués et un qui avait été traité par apixaban.

pas été confirmé pour 33% des patients. A noter que le rapport d'étude mentionne que, bien que le délai jusqu'à l'arrêt de l'HIC ait été évalué, l'interprétation des données est difficile puisque le protocole ne précisait pas les modalités du suivi par imagerie.

Hémostase en cours de chirurgie (groupe B)

Après administration de PRAXBIND, le chirurgien a considéré que l'hémostase était « normale » pour 93,4% (n=184/197) des patients évaluables ayant subi une chirurgie.

Le délai médian entre l'administration du 1^{er} flacon de PRAXBIND et la chirurgie a été de 1,6 heure.

Quatre hémorragies majeures et une hémorragie mineure sont survenues dans les 24 heures post-chirurgie. A noter que durant la période de l'étude (90 jours), 42 patients du groupe B (20,8%) ont rapporté un événement hémorragique. Dans plus de la moitié des cas (n=26/42), l'événement hémorragique est survenu dans les 10 jours suivant le traitement par idarucizumab. Il s'agissait principalement d'hématuries, hématomes, mélénas, contusions, épistaxis ou d'hémorragies gastro-intestinales.

Recours à des thérapies à visée hémostatique

Au total 55,7% (n=280/503) des patients ont reçu un autre traitement à visée hémostatique avant ou après l'administration de PRAXBIND (66,8% dans le groupe A et 39,1% dans le groupe B) :

- essentiellement des concentrés de globules rouges (41%) et du plasma frais congelé (16,3%) ;
- des facteurs de la coagulation, CCP ou FVIIa, ont été administrés à 5,8% des patients (7% dans le groupe A) ;
- l'acide tranexamique a été administré chez 8,5% (11,6% dans le groupe A).

Recours à la dialyse

Une dialyse a été mise en place pour 7,4% (n=37/503) des patients, deux fois plus fréquemment dans le groupe chirurgie.

Effet de l'idarucizumab sur l'exposition au dabigatran

Le laboratoire a considéré qu'une concentration de dabigatran non lié²² < 20 ng/mL était 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.

A l'inclusion, la concentration médiane de dabigatran non lié était de 92,6 ng/mL (1,00 à 2 880 ng/mL) dans le groupe A et de 76,4 ng/mL (4,4 à 2880 ng/mL) dans le groupe B.

Quatre heures après l'administration d'idarucizumab, seuls 3 patients avaient une concentration médiane de dabigatran non lié > à 20 ng/mL²³ (n=497 patients évalués). Une réapparition de dabigatran non lié > 20 ng/mL a été rapportée pour 23% des patients (n=114/497), après la 12^{ème} heure pour près de 60% (n=67/114) d'entre eux.

Réintroduction d'un traitement anticoagulant ou antithrombotique

Sur décision du médecin, une thérapie anticoagulante ou antithrombotique (dont antiplaquettaires) a été ré-introduite chez 72,8% des patients du groupe A et 90,1% des patients du groupe B, plus précocement dans le groupe B que dans le groupe A (médiane de 1,2 jours *versus* 5,4 jour après l'administration de PRAXBIND).

Dans 58% des cas le médicament prescrit n'était pas du dabigatran, en particulier dans le groupe hémorragie (71%).

²² Non lié à la thrombine, aux protéines plasmatiques ou à l'idarucizumab.

²³ 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.

Mortalité

Au total, 101 (20,1%) patients sont décédés avant la fin de la période de suivi de 90 jours, avec une incidence similaire dans les deux groupes et en particulier un taux de décès dans le groupe A de:

- 24,5% (n=24/98) parmi les patients pris en charge pour une HIC ;
- 16% (n=22/137) parmi les patients avec une hémorragie gastro-intestinale.

Près de 43% (n=43/101) des décès sont survenus dans les 5 premiers jours.

La cause de décès la plus fréquente a été une hémorragie (n=33/101 ; 33% des décès) : 29 patients dans le groupe A et 4 patients dans le groupe B. Dans 17 cas cette hémorragie était intracrânienne et dans 9 cas gastro-intestinale.

Cinq décès ont été considérés comme possiblement imputables à PRAXBIND par l'investigateur :

- groupe A : 1 cas d'hémorragie cérébrale, 1 AVC et 1 cas d'ischémie cardiaque ;
- groupe B : 1 arrêt cardiaque et 1 insuffisance cardiaque congestive.

Événements thrombotiques

Il a été rapporté au moins un événement indésirable thrombotique pour 6,8% (n=34/503) des patients :

- dix-neuf (19) dans le groupe A et 15 dans le groupe B ;
- au total 9 AVC ischémiques (2 chez un même patient), 7 IDM, 6 thromboses veineuses profondes seules, 5 embolies pulmonaires seules, 4 cas de thrombose veineuse profonde + embolie pulmonaire, 2 embolies systémiques seules et 1 cas d'embolie systémique + thromboses veineuses profonde.

Vingt-trois (23) de ces 34 patients ne recevaient pas de traitement antithrombotique au moment de l'événement (source : RCP).

Près d'un tiers (n=11) de ces événements sont survenus dans les 5 jours suivant le traitement.

Événements indésirables imputables à l'idarucizumab

Au total 31 patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) imputable à l'idarucizumab d'après l'investigateur, dont 12 des EI graves parmi lesquels choc anaphylactique (1), AVC (3), bradycardie (1), arrêt cardiaque (1), hypotension (1), thrombus atrial/TVP/EP chez un même patient (1), ischémie cardiaque (1) et hypoxie (1).

Deux patients sont sortis de l'étude prématurément en raison d'un EI grave.

010.2 Autres données de tolérance

10.2.1 Données de pharmacovigilance internationales

Les dernières données de pharmacovigilance de PRAXBIND couvrant la période d'octobre 2015 à avril 2017 ont été évaluées par l'EMA. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié.

D'après les données présentées par le laboratoire sur la période d'octobre 2015 à octobre 2016, l'exposition cumulée à PRAXBIND a été estimée à 12 796 patients.

Durant la période du PBRER n°1 du 16 octobre 2015 au 15 avril 2016, un total de 41 effets indésirables a été rapporté, soit un taux de notification de 3,6 effets indésirables pour 1 000 patients exposés.

Durant la période du PBRER n°2 du 16 avril 2016 au 15 octobre 2016, un total de 75 cas spontanés (correspondant à 170 effets indésirables) a été rapporté, soit un taux de notification de 11,9 cas pour 1 000 patients exposés ou 26,9 effets indésirables pour 1 000 patients exposés).

Le plan de gestion de risques décrit des risques importants potentiels qui font l'objet d'un suivi particulier. Sur cette période de 1 an il a été rapporté :

- *Événements thrombotiques et emboliques* : 11 cas d'événements thromboemboliques ont été rapportés spontanément sur la période du second PBRER et 14 en cumulatif. Dans la vaste majorité des cas, un traitement anticoagulant n'avait pas été réintroduit.

- *Hypersensibilité* : 4 cas d'hypersensibilité ont été rapportés spontanément sur la période du second PBRR et 7 en cumulatif (3 réactions anaphylactiques, 2 cas d'hypersensibilité et 2 cas de rash).
- *Immunogénicité (formation d'anticorps anti-idarucizumab ou d'anticorps contre le dabigatran)* : aucun cas spontané d'immunogénicité n'a été identifié.

10.2.2 Données issues du RCP

Depuis le dernier examen par la Commission, le RCP a été mis à jour afin d'intégrer les données les plus récentes dont les résultats finaux de l'étude REVERSE-AD²⁴.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été intégré au RCP. Les rubriques effets indésirables, contre-indications et mises en garde spéciales et précautions d'emploi n'ont pas été modifiées.

10.2.2.1 Effets indésirables

« Dans un essai de phase III, la sécurité d'emploi de PRAXBIND a été évaluée chez 503 patients présentant des saignements non contrôlés ou nécessitant une intervention chirurgicale ou des procédures d'urgence et qui recevaient un traitement par PRADAXA (dabigatran étexilate), ainsi que chez 224 volontaires sains dans le cadre d'essais de phase I.

Aucun effet indésirable n'a été identifié. »

10.2.2.2 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Parmi les mises en garde, le RCP mentionne le risque d'événements thromboemboliques et d'hypersensibilité avec PRAXBIND.

« 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. »

« Hypersensibilité

Le risque lié à l'utilisation de Praxbind chez des patients ayant une hypersensibilité connue (réaction anaphylactoïde, p. ex.) à l'idarucizumab ou à l'un des excipients doit être soigneusement évalué par rapport au bénéfice potentiel d'un tel traitement en urgence. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou de toute autre réaction allergique grave, l'administration de Praxbind doit être immédiatement arrêtée et un traitement approprié doit être instauré. »

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

10.2.2.3 Immunogénicité

Les données relatives à l'évaluation du potentiel immunogène de l'idarucizumab au cours des études cliniques sont mentionnées dans le RCP. A noter que depuis le dernier examen par la Commission, cette rubrique a été mise à jour pour ajouter les données issues de l'étude REVERSE-AD (ces ajouts apparaissent en gras dans le texte ci-après).

« Un test de dépistage des anticorps anti-idarucizumab avant et après le traitement a été effectué sur des échantillons sériques de 283 sujets participant à des essais de phase I (224 volontaires traités par idarucizumab) **et de 501 patients**. Des anticorps préexistants avec une réactivité croisée à l'idarucizumab ont été détectés chez approximativement 12 % (33/283) des sujets **des essais de phase I et chez 3,8 % (19/501) des patients**. Aucun impact sur les données pharmacocinétiques ou sur l'effet de réversion de l'idarucizumab ni aucune réaction d'hypersensibilité n'ont été observés.

²⁴ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/10/WC500237180.pdf

Des anticorps anti-idarucizumab, éventuellement persistants, apparus sous traitement avec de faibles taux ont été observés chez 4 % (10/224) des sujets **de phase I et chez 1,6 % (8/501) des patients**, suggérant un faible potentiel immunogène de l'idarucizumab. Dans un sous-groupe de 6 sujets **de phase I**, 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. **Neuf patients ont reçu une nouvelle administration d'idarucizumab, tous au cours des 6 jours suivant la première dose d'idarucizumab. Chez aucun de ces patients le test de dépistage des anticorps anti-idarucizumab ne s'est révélé positif. »**

10.2.3 Plan de gestion des risques

Depuis le dernier examen par la Commission, le plan de gestion des risques européen de PRAXBIND n'a pas été modifié. Il 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.

010.3 Données d'utilisation de l'ATU de cohorte

En France une ATU de cohorte a été accordée à PRAXBIND en novembre 2015 et a pris fin en février 2016. Le rapport d'ATU a été déposé par le laboratoire. Il n'était pas disponible lors de l'évaluation initiale.

Sur cette période d'ATU, un total de 19 patients a reçu PRAXBIND :

- 11 en raison d'une hémorragie,
- 10 dans le cadre d'une chirurgie ou procédure en urgence.

A noter que 2 autres patients ayant obtenu un accord pour être inclus dans l'ATU n'ont finalement pas reçu PRAXBIND (l'un sur décision du médecin, l'autre est décédé avant le début du traitement).

PRAXBIND avait été mis à disposition de 266 établissements de santé. Il a finalement été utilisé par 19 établissements.

Caractéristiques des patients

Les patients ayant reçu PRAXBIND étaient majoritairement des hommes (67%) et étaient âgés en moyenne de 78 ans (71% avaient plus de 75 ans). Le poids médian était de 75 kg.

Traitement en cours par PRADAXA

La majorité des patients inclus (62%) étaient traités par le dosage à 110 mg de PRADAXA, 19% par le dosage à 150 mg et 5% par le dosage à 75 mg. Le dosage n'était pas connu pour 14% des patients.

Indications de PRAXBIND

Parmi les 19 patients ayant reçu PRAXBIND :

- 7 (37%) ont été traités dans le cadre d'une chirurgie ou procédure en urgence,
- 7 (37%) ont été traités en raison d'une hémorragie non contrôlée ou menaçant le pronostic vital : 3 hémorragies gastro-intestinales, 3 hémorragies intracérébrales et 1 hémorragie des voies urinaires.
- 5 (26%) ont été traités pour une chirurgie d'urgence avec saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés (6 patients).

Dose d'idarucizumab

Aucun patient n'a reçu plus d'une dose (5 g) de PRAXBIND. La majorité a reçu une dose (n=16/19) et 3 patients n'ont reçu qu'une demie-dose (soit 1 flacon de 2,5 g).

Suivi clinique des patients

Parmi les patients ayant eu une chirurgie (n=12), le délai médian entre l'administration de PRAXBIND et le début de la chirurgie a été de 1,2 heures (moyenne 7,3 heures).

L'information sur la survenue éventuelle d'un saignement était disponible pour 10 patients : parmi eux deux ont saigné en cours d'intervention.

Parmi les patients (n=12) ayant reçu PRAXBIND en vue de contrôler une hémorragie, l'évaluation de l'évolution du saignement par le praticien n'était disponible que pour 10 patients :

- Un arrêt du saignement a été constaté chez 8 patients,
- Une aggravation de l'hémorragie a été observée pour 1 patient,
- Il n'a pas été observé de changement pour 1 patient.

Données des tests d'hémostase

Les résultats des tests de coagulations n'étaient complets que pour 14 des 21 (67%) patients qui ont reçu l'idarucizumab :

- Pour 9 patients il y a eu une normalisation complète et rapide des tests de coagulation,
- Pour 4 patients il y a eu une normalisation partielle des tests de coagulation,
- Pour 1 patient ces tests sont restés inchangés.

Traitements concomitants à PRAXBIND pour contrôler l'hémorragie

En parallèle de l'administration de PRAXBIND, 11 patients (58%) ont reçu un produit dérivé du sang en vue de stopper l'hémorragie. Il s'agissait principalement de CCP (n=6/19 ; 32%) ou d'un antifibrinolytique (n=3/19 ; 16%).

Tolérance

Un cas de pharmacovigilance a été rapporté au cours de l'ATU, incluant 3 épisodes d'hémothorax (graves) et une diarrhée (non grave). La diarrhée est survenue environ 3 à 4 semaines après l'administration d'idarucizumab et a été considérée comme possiblement liée à l'idarucizumab. En ce qui concerne les 3 événements hémorragiques, 2 ont eu lieu avant l'administration d'idarucizumab et ont été attribués au PRADAXA ; le troisième événement hémorragique survenant après l'administration d'idarucizumab était une aggravation de l'hémothorax et a été évalué comme non lié à l'idarucizumab.

Deux des patients traités sont décédés, à J+2 et J+15 après l'administration de PRAXBIND.

010.4 Résumé & discussion

Cette réévaluation s'appuie sur les résultats finaux (inclusion de 503 patients) de l'étude prospective de série de cas non randomisée et non contrôlée REVERSE-AD, dont les résultats intermédiaires ont déjà été analysés par la Commission.

Lors de l'analyse finale, un total de 503 patients avait été inclus dans l'étude contre 123 au moment de l'analyse intermédiaire : 301 patients présentant une hémorragie requérant une neutralisation d'après le médecin (groupe A) et 202 patients devant subir une chirurgie urgente dans les 8 heures (groupe B).

Le profil de patients inclus ainsi que les résultats des analyses finales ont été similaires à ceux décrits et observés au moment de l'analyse intermédiaire.

L'âge médian des patients était de 78 ans, avec 22% de patients âgés d'au moins 85 ans. La majorité des patients recevait du dabigatran pour une fibrillation atriale et une dose de 110mg/x2

par jour. La clairance de la créatinine médiane était de 52,6 mL/min. Les patients présentaient de nombreuses comorbidités.

Les hémorragies intracrâniennes et gastro-intestinales ont représenté la grande majorité des motifs d'inclusion dans le groupe hémorragie (45,5% et 32,6% respectivement).

Le délai médian entre l'administration de PRAXBIND et la dernière prise de dabigatran était de 18 heures dans le groupe chirurgie et de 14,6 heures dans le groupe pris en charge pour une hémorragie.

La neutralisation était évaluable, conformément au protocole, uniquement chez les patients qui présentaient un allongement du temps de coagulation avant le traitement par idarucizumab. Ainsi 66% (n=331) des patients inclus étaient évaluables pour l'analyse principale à partir du test dTT et 88,5% (n=445) pour l'analyse principale à partir du test ECT.

Une neutralisation complète a été observée dans les 4 heures suivant la perfusion d'idarucizumab pour 98,5% (n=326/331) des patients évaluables selon le dTT et 94,8% (n=422/445) des patients selon l'ECT. La neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran a été observée dans les minutes suivant l'administration.

Environ 2% des patients ont reçu une dose supplémentaire (n=8) ou deux doses supplémentaires (n=1) d'idarucizumab.

Des critères cliniques ont été évalués à titre secondaire. Ainsi, 80,3% des hémorragies autres qu'intracrâniennes (n=198 évaluables) ont cessé en cours d'étude : 67,7% (n=134/198) dans les 24 heures suivant l'administration de PRAXBIND et 12,6% après 24h. L'arrêt du saignement n'a ainsi pas été confirmé pour 19,7% des patients. Ces données ont été assez similaires si l'on ne considère que les hémorragies gastro-intestinales. Le rapport d'étude mentionne que le délai jusqu'à l'arrêt des hémorragies intracrâniennes n'était pas interprétable.

Dans le groupe chirurgie, pour 93,4% (n=184/197) des interventions évaluables le chirurgien a considéré que l'hémostase du patient était « normale ». Quatre hémorragies majeures et une hémorragie mineure sont survenues dans les 24 heures post-chirurgie.

Au total 55,7% (n=280/503) des patients ont reçu un autre traitement à visée hémostatique avant ou après l'administration de PRAXBIND (66,8% dans le groupe A et 39,1% dans le groupe B), essentiellement des concentrés de globules rouges (41%) et du plasma frais congelé (16,3%). Des facteurs de la coagulation, CCP ou FVIIa, ont été administrés à 5,8% des patients (7% dans le groupe A) et l'acide tranexamique à 8,5% des patients (11,6% dans le groupe A). Une dialyse a été mise en place pour 7,4% des patients (n=37/503), plus fréquemment dans le groupe chirurgie. Dans le groupe hémorragie, une intervention chirurgicale a été nécessaire dans 20% des cas.

Cent-un (20,1%) patients étaient décédés avant la fin de la période de suivi de 90 jours, avec une incidence similaire dans les deux groupes et en particulier pour les patients du groupe A un taux de décès de 24,5% (n=24/98) parmi ceux pris en charge pour une hémorragie intracrânienne et de 16% (n=22/137) parmi ceux avec une hémorragie gastro-intestinale. Près de 43% (n=43/101) des décès sont survenus dans les 5 premiers jours. La cause de décès la plus fréquente a été une hémorragie (n=33/101 : 29 patients dans le groupe A et 4 dans le groupe B).

Ces nouvelles données ainsi que la pharmacovigilance n'ont pas permis d'identifier de nouveau signal de tolérance. Le RCP ne mentionne aucun effet indésirable. S'agissant des événements thrombo-emboliques, le RCP 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 ». Au cours de REVERSE-AD, des événements thrombotiques ont été décrits chez 34 patients (23 de ces patients ne recevaient pas de traitement antithrombotique au moment de l'événement) et, dans chacun de ces cas, l'événement thrombotique a pu être attribué à la pathologie médicale sous-jacente du patient. Des symptômes légers d'hypersensibilité potentielle (fièvre, bronchospasme, hyperventilation, éruption ou prurit) ont été signalés. Il n'a pas été possible d'établir un lien de causalité avec l'idarucizumab.

On peut souligner les principales limites de cette étude, déjà soulevées lors de l'examen des résultats intermédiaires :

- 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 de nombreux patients inclus, bien que sous dabigatran, avaient des tests de la coagulation normaux à l'inclusion (21% avaient un TTd normal²⁵), ce qui pose la question de la sélection des patients à traiter. 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 ;
- Chez un sous-groupe de patients, une réapparition d'un taux plasmatique 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. Cela est survenu principalement après la 12^{ème} heure. Pour 23% des patients évaluables (n=114/497), une réapparition de dabigatran non lié > 20 ng/mL²⁶ (concentration qui serait corrélée à un TTd ou un ECT supérieur à la normale) a ainsi été rapportée dans les 24 heures après l'administration. La rubrique posologie du RCP mentionne la possibilité d'avoir recours à une dose supplémentaire dans certaines situations. Les données actuellement disponibles après au moins deux doses (n=9), notamment en termes de risque d'événements thrombotiques ou d'immunogénicité, sont encore limitées.
- On ne dispose pas de données permettant de comparer l'efficacité de PRAXBIND à la prise en charge habituelle avant sa mise à disposition.

Au total, compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact sur la morbi-mortalité en comparaison à la prise en charge habituelle n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, PRAXBIND apporte une réponse partielle au besoin de santé médical mal ou non couvert identifié.

010.5 Programme d'études

Une étude clinique de phase III (1321.7) a débuté en septembre 2016 pour évaluer la tolérance d'idarucizumab chez des patients pédiatriques participant aux essais cliniques de phase IIb/III avec le dabigatran étexilate dans le traitement et la prévention secondaire de la maladie thromboembolique. L'issue est prévue fin 2018.

011 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La mise à disposition récente de l'idarucizumab a conduit le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) à actualiser ses propositions de prise en charge des saignements graves et des interventions urgentes chez les patients traités par AOD 2011 et 2013.

Des propositions spécifiques aux patients traités par dabigatran ont ainsi été publiées en septembre 2016²⁷ (cf. schémas en annexe 1), postérieurement à l'avis d'inscription rendu par la

²⁵ Test spécifique mesurant les concentrations de dabigatran.

²⁶ 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.

²⁷ Albaladejo, et al. Prise en charge des hémorragies et des gestes invasifs urgents chez les patients recevant un anticoagulant oral et direct anti-IIa (dabigatran). Réactualisation des propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire (GIHP) - septembre 2016.

http://site.geht.org/wp-content/uploads/2017/01/nouvelles_propositions_GIHP_urgences_dabigatran_septembre2016.pdf

Commission. Ces propositions prennent notamment en compte les résultats intermédiaires sur 123 patients de l'étude REVERSE-AD.

Parmi les points généraux, le groupe précise notamment que :

- « les tests de laboratoire permettant de mesurer la concentration des AOD, proposés pour guider la prise en charge, sont maintenant assez largement répandus. Néanmoins leur mise en œuvre sans délai n'est pas possible dans tous les établissements accueillant les urgences. Les tests d'hémostase conventionnels (TCA et TQ) ont des sensibilités généralement faibles et variables suivant l'AOD et le réactif utilisé, ce qui empêche leur standardisation et leur utilisation dans ce contexte. A l'inverse, le temps de thrombine classique (TT) et l'activité anti-Xa, sont très sensibles au dabigatran et aux anti-Xa respectivement. Aucun de ces tests ne peut se substituer de façon fiable à la mesure de leur concentration » ;
- « la littérature sur l'utilisation des agents hémostatiques non spécifiques (concentrés de complexe prothrombinique [CCP] non activés ou activés) s'est enrichie d'études biologiques et pré-cliniques. Mais l'efficacité et la tolérance de ces médicaments en situation critique (hémorragie ou acte invasif urgent) chez les patients traités par un AOD n'ont pas été formellement démontrées. La littérature est contradictoire et conclut à une hétérogénéité des résultats et à une difficulté de les interpréter. Ils exposent à un risque thrombotique potentiel, non évalué dans ces situations spécifiques. »

La prise en charge globale inclut des traitements symptomatiques, les gestes hémostatiques, des médicaments hémostatiques, la dialyse et l'idarucizumab. Elle peut être guidée par les tests spécifiques permettant de déterminer la concentration circulante du dabigatran ou par les tests conventionnels en cas d'indisponibilité.

S'agissant de PRAXBIND, le GIHP précise :

- « en l'absence d'évaluation clinique précise, compte tenu de l'absence de comparaison *versus* les stratégies alternatives de réversion (CCP), il est proposé empiriquement de neutraliser l'effet anticoagulant du dabigatran à l'aide de cet antidote, ou en l'absence d'antidote avec des CCP activés ou non » ;
- « l'étude REVERSE-AD du fait de sa méthodologie, n'a pu démontrer l'efficacité clinique dans ces situations, en dépit d'une neutralisation du dabigatran » ;
- « la mise à disposition de l'antidote spécifique au dabigatran ne doit pas amener à un excès d'utilisation. Sa prescription doit se faire dans les situations où l'indication de CCP aurait été envisagée ».

Les auteurs précisent que ces propositions seront amenées à évoluer, au fur et à mesure de l'expérience clinique acquise.

011.1 Hémorragies chez les patients traités par dabigatran

Les propositions GIHP distinguant 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 HAS²⁸ sont résumées ci-après.

► Hémorragies dans un organe critique ou choc hémorragique

« Il s'agit de saignements à risque de conséquences létales ou fonctionnelles très sévères. Ils sont principalement représentés par les hémorragies intracrâniennes spontanées ou traumatiques, intraspinales ou oculaires. Cette liste peut être étendue aux saignements dont les conséquences,

²⁸ D'après les recommandations de 2008 sur la prise en charge des surdosages en AVK : « Une hémorragie grave, ou potentiellement grave, dans le 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.

létales ou fonctionnelles sévères, ne peuvent être contrôlées rapidement par un geste d'hémostase. Cela inclut le choc hémorragique. Ce sont des situations où il est indispensable de s'affranchir de la part de saignement attribuable à l'anticoagulant. »

« Dans cette situation, si l'idarucizumab est disponible, il doit être administré selon les termes du RCP. Dans tous les cas, un prélèvement pour mesurer la concentration avant son administration doit être réalisé le plus tôt possible. Cependant, l'attente du résultat ne doit pas retarder l'administration de l'idarucizumab. De même, devant une atteinte neurologique faisant suspecter un saignement intracrânien, un examen d'imagerie confirmant le diagnostic est indispensable avant l'administration d'idarucizumab. Une nouvelle mesure de la concentration 12 à 18 heures après l'administration d'idarucizumab sera envisagée si la situation l'exige (ex : reprise du saignement). Une augmentation secondaire de la concentration de dabigatran au-delà de 30 ng/ml fera retenir l'indication d'une 2^{ème} administration d'idarucizumab à la dose de 5 g en fonction de l'évolution clinique. »

« En cas d'indisponibilité de l'idarucizumab, des CCP non activés (CCP 50 U/kg) ou activés (FEIBA 30 à 50 U/kg) doivent être administrés pour corriger ou du moins atténuer l'effet anticoagulant du dabigatran, éventuellement renouvelés 8 heures après la première administration. »

« En cas de saignement intracrânien, la question se pose de l'administration d'un agent procoagulant pour ralentir la progression dans un contexte où l'hémostase est normale ou normalisée. Il n'y a donc pas lieu d'administrer des CCP non actives ou actives en complément de l'idarucizumab. Des CCP non actives ou actives ne doivent être administrés que si l'idarucizumab n'est pas disponible. »

► **Autres hémorragies graves (définition HAS²⁸)**

« Si un geste hémostatique est réalisable immédiatement (endoscopie, embolisation, tamponnement, compression), celui-ci doit être privilégié quelle que soit la concentration de dabigatran. Cette situation ne nécessite pas l'administration d'idarucizumab ou d'un CCP d'emblée. Les mesures non spécifiques doivent suffire à prendre en charge le saignement de façon optimale. »

« La mise à disposition de l'antidote spécifique ne doit pas amener à un excès d'utilisation. Sa prescription doit se faire dans les situations où l'indication de CCP aurait été envisagée. Dans le cas par exemple de l'hémorragie digestive, qui est une complication observée sous dabigatran, il convient de garder la même attitude et de n'envisager l'utilisation de l'antidote spécifique qu'aux saignements actifs avec hémodynamique instable. Le plus souvent, la prise en charge se limite au geste endoscopique et éventuellement une transfusion de concentrés globulaires. »

« Si un geste hémostatique n'est pas indiqué ou disponible (conditions techniques défavorables, saignement diffus, non accessible à une stratégie instrumentale) ou si le clinicien considère qu'il n'a pas été efficace (saignement persistant malgré le geste), l'administration de l'idarucizumab ou de CCP doit reposer sur une stratégie intégrant : la mesure de la concentration du dabigatran ou une estimation de la concentration résiduelle reposant sur le délai de dernière prise (DDP) et/ou la clairance de créatinine (ClCr) calculée par la formule de Cockcroft et Gault. Deux situations sont alors à considérer :

- si la concentration du dabigatran est > 50 ng/mL ou si elle n'est pas connue et le DDP ≤ 24 h ou ClCr ≤ 50 mL/min : la probabilité que la concentration plasmatique de dabigatran contribue au saignement est élevée. L'idarucizumab peut légitimement être administré. S'il est indisponible, l'administration de CCP non actives ou actives peut être utile. Ces stratégies d'antagonisation doivent être réalisées en complément des mesures non spécifiques de gestion du saignement.
- si la concentration du dabigatran est ≤ 50 ng/mL ou si elle n'est pas connue et le DDP > 24 h et ClCr > 50 mL/min : dans cette situation, le GIHP émet l'hypothèse que la concentration résiduelle est suffisamment faible pour ne pas contribuer significativement au saignement,

compte tenu de la pharmacocinétique du dabigatran. Les mesures non spécifiques doivent suffire à prendre en charge le saignement de façon optimale. »

A noter également que d'après la fiche de bon usage des anticoagulants oraux en cas de FANV de la HAS²⁹, 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 avaient également été émises par l'ANSM dans son rapport sur les anticoagulants de 2014 :

- 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.

D'autres sociétés savantes que le GIHP se sont prononcées sur la place de PRAXBIND dans la prise en charge des hémorragies, notamment :

- la Société Européenne de Cardiologie (ESC) dans ses recommandations de 2016³⁰ pour la prise en charge de la fibrillation atriale. Elle préconise une neutralisation immédiate de l'effet anticoagulant par l'idarucizumab ou, en cas d'indisponibilité, par des concentrés de complexe prothrombiques, **en cas d'hémorragie sévère ou menaçant le pronostic vital** sous dabigatran. Son administration s'accompagne des soins de support habituels.
- l'association européenne du rythme cardiaque (*European Heart Rhythm Association* ou EHRA)³¹ recommande l'administration de l'idarucizumab en cas **d'hémorragie menaçant le pronostic vital** en complément des mesures non spécifiques (geste hémostatique, transfusion, remplissage vasculaire,...).
- la Société Française Neuro-Vasculaire³² a émis en juin 2016 des préconisations de prise en charge spécifique des hémorragies intracérébrales (HIC) sous AOD, en collaboration avec le GFHT (Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose). Le groupe suggère un protocole d'urgence de réversion de l'effet anticoagulant, suivant les propositions du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) et du GIHP non actualisées de 2013³³. En cas d'HIC, « si les tests attestent de la présence d'un AOD, et si l'hémorragie cérébrale est confirmée par l'imagerie, la neutralisation de l'effet anticoagulant de l'AOD doit être tentée sans attendre la mesure de son taux, qui est réalisée en complément, mais n'est pas toujours disponible en urgence ». S'il s'agit du dabigatran, il préconise d'administrer l'idarucizumab pour neutraliser l'effet anticoagulant en urgence.

²⁹ Fibrillation auriculaire non valvulaire - Quelle place pour les anticoagulants oraux ? Fiche BUM – HAS – Juillet 2013 – Mise à jour septembre 2015. En cours d'actualisation.

³⁰ Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar A, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016.

³¹ Heidbuchel H, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2015.

³² Hémorragie intracérébrale sous anticoagulants oraux directs. Préconisation pour une prise en charge en urgence. Société Française Neuro-Vasculaire. Mai 2014. Réactualisation juin 2016.

³³ Pernod G, Albaladejo P, Godier A et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013 ;32:691-700.

011.2 Chirurgie ou procédure urgente

Le GIHP distingue trois situations :

- procédures à risque hémorragique faible (gestes associés à un saignement de faible abondance ou facilement contrôlable par des moyens simples) ;
- procédures à risque hémorragique élevé (hémostase contrôlable ; le risque est élevé, mais l'hémostase est à tout moment contrôlable ou une estimation de la situation peut être faite dans un temps raisonnable pour distinguer un saignement « normal » et acceptable compte tenu du geste, d'un saignement attribuable à l'anticoagulant et qui justifierait une stratégie spécifique de réversion) ;
- procédures à risque hémorragique très élevé (hémostase incontrôlable ; le risque est très élevé car le geste est réalisé dans un tissu ou un organe ou la gravité des conséquences fonctionnelles (neurochirurgie ou gestes neuraxiaux), le saignement induit ou le caractère incontrôlable du saignement par des manœuvres chirurgicales raisonnables (chirurgie hépatique) justifient une hémostase biologique optimale.

La prise en charge dépendra également de la concentration plasmatique de dabigatran.

En cas de **geste invasif urgent** sous dabigatran, le GIHP propose l'administration de PRAXBIND dans les situations suivantes :

- « risque hémorragique très élevé et de concentration de dabigatran > 30 ng/ml ou inconnue » :
 - o Si le geste peut être retardé (> 8 heures), il est préférable d'attendre que la concentration de dabigatran permettant la réalisation du geste dans des conditions de sécurité maximales soit atteinte (il est proposé ≤ 30 ng/ml). Si le geste est réalisé sans disposer de cette information, il est préférable d'administrer l'antidote (idarucizumab) ou, à défaut, des CCP non activés ou activés.
 - o si le geste ne peut être retardé (≤ 8 heures ou chirurgie d'hémostase), il est proposé d'administrer au préalable de l'idarucizumab ou à défaut des CCP non activés ou activés.
- « risque hémorragique élevé et concentration dabigatran > 50 ng/ml ou inconnue et délai de la dernière prise (DDP) ≤ 24 h ou ClCr ≤ 50 ml/min » :
 - o Si le geste peut être retardé (> 8 heures) sans perte de chance pour le patient, il est préférable d'attendre que la concentration de dabigatran permettant la réalisation du geste dans de bonnes conditions soit atteinte (nous proposons, sur la base des arguments exposés plus haut : ≤ 50 ng/ml). Lorsque le geste est réalisé, si le saignement observé en per ou en postopératoire peut être attribué à une concentration résiduelle de dabigatran, une neutralisation du dabigatran par idarucizumab pourra être envisagée ou à défaut une atténuation des effets anticoagulants du dabigatran par des CCP non activés ou activés.
 - o Si le geste ne peut être retardé (≤ 8 heures, chirurgie pour sepsis...), une neutralisation par idarucizumab pourra être envisagée ou à défaut une atténuation des effets anticoagulants du dabigatran par des CCP non activés ou activés.
 - o Ces agents doivent être administrés en per-opératoire dans les cas où le saignement n'est pas contrôlable par le chirurgien plutôt qu'une administration pré-opératoire prophylactique. »

Selon le GIHP, PRAXBIND n'a pas de place dans les situations suivantes (le saignement s'il est observé au cours de l'intervention ne peut pas être raisonnablement attribué au dabigatran) :

- risque hémorragique faible ;
- risque hémorragique élevé et concentration de dabigatran ≤ 50 ng/ml ou inconnue et DDP > 24h et ClCr > 50 ml/min ;
- risque hémorragique très élevé et concentration ≤ 30 ng/ml.

Dans le **cas particulier des gestes neuraxiaux** (procédures à risque hémorragique très élevé) :

« La réalisation d'un geste neuraxial est contre-indiquée sous anticoagulant. Ces gestes incluent les ponctions lombaires (PL) diagnostiques ou thérapeutiques, les rachianesthésies ainsi que les

péridurales avec ou sans cathéter, les injections thérapeutiques rachidiennes, radioguidées ou non ». Dans ces situations, les propositions résumées du GIHP sont les suivantes :

- « Si la réalisation de la ponction lombaire paraît indispensable compte tenu de sa valeur diagnostique, chez un patient traité par dabigatran, l'administration d'idarucizumab peut être proposée avant la réalisation du geste ». « Si l'idarucizumab n'est pas disponible, l'administration de CCP non activés ou activés, ne garantit ni la normalisation de l'hémostase ni la réduction du risque hémorragique dominé par les hématomes périmédullaires et ne peut donc pas être recommandée. » ;
- « L'anesthésie périmédullaire (rachianesthésie et péridurale) est contre-indiquée sous anticoagulants, ce qui conduit à préférer l'anesthésie générale. Cependant, quand une contre-indication majeure à l'anesthésie générale est identifiée, il est proposé de réaliser l'anesthésie périmédullaire après administration d'idarucizumab, pour neutraliser le dabigatran ». « Les CCP non activés ou activés n'ont pas démontré leur capacité à neutraliser le dabigatran. Leur administration ne peut donc pas être recommandée pour permettre la réalisation d'une anesthésie périmédullaire dans ce contexte » ;

Dans le **cas particulier des blocs nerveux périphériques** :

- « les blocs périphériques à faible risque hémorragique : en cas d'hémorragie le saignement est facilement contrôlable ou la zone hémorragique peut être comprimée. Ils incluent les blocs superficiels tels que le bloc fémoral, bloc axillaire, bloc sciatique au creux poplité... Il est suggéré que ces blocs peuvent être réalisés sous dabigatran si le rapport bénéfices/risques est favorable et justifié » ;
- Ils incluent les blocs profonds tels que le bloc infraclaviculaire, le bloc sciatique para-sacré, le bloc du plexus lombaire postérieur. Ces blocs sont contre-indiqués sous anticoagulants. Il est proposé de ne réaliser ces blocs que si la concentration de dabigatran est ≤ 30 ng/mL. Lorsqu'une contre-indication majeure à l'anesthésie générale est identifiée et si la concentration de dabigatran est ≥ 30 ng/mL ou inconnue, la neutralisation avec l'idarucizumab est recommandée avant la réalisation du bloc. Les CCP activés ou non, n'ont pas démontré leur capacité à neutraliser le dabigatran. Ils ne peuvent pas être recommandés pour permettre la réalisation d'un bloc nerveux périphérique profond. »

Selon le GIHP, PRAXBIND n'a ainsi pas de place dans les situations suivantes :

- bloc nerveux superficiel (risque hémorragique faible) ;
- anesthésie périmédullaire ou bloc nerveux profond :
 - o si la concentration de dabigatran est ≤ 30 ng/ml ;
 - o si la concentration de dabigatran > 30 ng/ml et qu'il n'y a pas de contre-indication aux autres techniques d'anesthésie ou d'analgésie.

Dans le **cas particulier de la thrombolyse intraveineuse** :

Des propositions relatives à la gestion en urgence d'un AVC ischémique survenant chez un patient traité par un AOD ont été rédigées à l'initiative conjointe de la Société Française de Neurologie Vasculaire (SFNV) et du Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT)³⁴.

Ce document précise que « les conditions de la thrombolyse IV chez un patient traité par un AOD ne peuvent faire l'objet d'aucune recommandation de niveau de preuve suffisant, mais l'expérience clinique disponible suggère qu'elle est possible chez des patients sélectionnés en fonction du délai écoulé depuis la dernière prise du médicament, de la concentration du médicament, qui doit être disponible en urgence dans tous les centres traitant les AVC, et la possibilité ou non d'une alternative non médicamenteuse (thrombectomie mécanique) ». « Les propositions sont donc d'un faible niveau de preuve (avis d'experts) ».

D'après le groupe d'experts, « au regard du risque de transformation hémorragique après thrombolyse, complication dont la fréquence et la gravité sont majorées par un traitement

³⁴ Touzé E., Grue Y., Gouin-Thibault I. et al. Thrombolyse intraveineuse d'un infarctus cérébral chez un patient sous anticoagulant oral direct – Propositions de la Société Française de Neurologie Vasculaire (SFNV) et du Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT) – 07/11/2016.

anticoagulant, la thrombolyse peut être assimilée à un acte invasif médical urgent, à haut risque hémorragique menaçant le pronostic vital ou fonctionnel ». L'administration de PRAXBIND pour neutraliser l'effet anticoagulant du dabigatran « peut être discuté dans le cas d'une prise récente du dabigatran et/ou si le taux de dabigatran est suffisamment élevé pour contre indiquer la thrombolyse IV, en l'absence d'alternative à celle-ci ». Le groupe précise que « chez un patient sous AOD, l'administration de médicaments procoagulants (concentrés de complexes prothrombiniques, activés ou non) est contre-indiquée ».

Un algorithme décisionnel est proposé, précisant notamment les situations où l'utilisation de PRAXBIND peut être envisagée en vue d'une thrombolyse chez un patient sous dabigatran. Si le traitement par AOD est connu, les éléments à prendre en compte sont : le type d'établissement dans lequel le patient est (ou peut-être) admis, l'heure de la dernière prise, la fonction rénale (clairance de la créatinine évaluée selon la méthode de Cockcroft et Gault), l'existence ou non d'une occlusion d'une artère intracrânienne proximale, la concentration plasmatique de l'AOD mesurée avec un test spécifique (à défaut, les résultats combinés des tests biologiques usuels, TP, TCA, et TT avec le dabigatran, TP, TCA et activité anti-Xa HBPM/HNF avec les xabans peuvent être des indicateurs de la présence d'un AOD, plus ou moins fidèles selon l'AOD).

Les dernières recommandations de l'EHRA dans la fibrillation atriale³⁵ proposent également l'utilisation de PRAXBIND avant une thrombolyse intraveineuse, chez des patients sélectionnés.

Place de PRAXBIND dans la stratégie thérapeutique

L'idarucizumab (PRAXBIND) est un agent de neutralisation spécifique du dabigatran (PRADAXA). Il représente un médicament de 1^{ère} intention quand une neutralisation rapide des effets anticoagulants du dabigatran est nécessaire :

- en cas de saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital,
- pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes (délai pour le geste < 8h).

Les traitements de support non spécifiques (selon la situation compression mécanique, geste hémostatique, transfusion, remplissage vasculaire, autres agents hémostatiques,...) ont une place importante dans la prise en charge globale des hémorragies. L'administration de PRAXBIND, traitement spécifique, est complémentaire à ces mesures.

La Commission rappelle que l'administration de PRAXBIND d'emblée en cas d'hémorragie ne doit pas être systématique. La décision doit prendre en compte différents paramètres comme la localisation et la gravité du saignement, la concentration plasmatique du dabigatran, le délai depuis la dernière prise, la fonction rénale, etc. Les mesures non spécifiques, en particulier les gestes hémostatiques, peuvent suffire à prendre en charge certaines hémorragies graves de façon optimale.

Il en est de même pour les gestes chirurgicaux urgents, dont la réalisation ne nécessite pas une administration systématique de PRAXBIND, notamment en cas d'intervention à risque hémorragique faible ou si la concentration plasmatique de dabigatran est connue et très faible.

Les situations cliniques justifiant l'utilisation de PRAXBIND sont définies par les différentes recommandations et propositions des sociétés savantes nationales et internationales. La Commission rappelle qu'en cas d'indisponibilité de PRAXBIND, les complexes prothrombiniques, activés ou non peuvent être proposés, hors AMM, comme alternatives sauf pour la réalisation de certains gestes invasifs à risque hémorragique très élevé (anesthésies périmédullaires ou bloc nerveux profond, ponction lombaire, thrombolyse intraveineuse).

³⁵ Steffel J et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. European Heart Journal 2018 ;39 :1330–1393.

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

012.1 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. Une correction rapide de l'effet anticoagulant de ces traitements peut être nécessaire dans des situations d'urgence.

▮ PRAXBIND est un traitement à visée curative et préventive.

▮ Le rapport efficacité biologique/effets indésirables de PRAXBIND est important.

▮ Il existe des alternatives médicamenteuses (complexes prothrombiniques activés ou non), sauf pour la réalisation en urgence de certains actes invasifs à risque hémorragique très élevé.

▮ Il s'agit d'un médicament de 1^{ère} intention.

▮ Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : en conséquence, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la santé publique pour la spécialité PRAXBIND.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PRAXBIND reste important dans l'indication de l'AMM.

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

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les nouvelles données cliniques disponibles, reposant essentiellement sur les données descriptives issues de l'analyse finale de l'étude de phase III,
- le critère principal d'évaluation de l'efficacité retenu dans l'étude, qui est un critère non clinique fondé sur un test de la coagulation,
- l'absence de données permettant de comparer l'impact sur la morbi-mortalité de PRAXBIND par rapport à la prise en charge habituelle,
- l'existence d'alternatives thérapeutiques médicamenteuses, qui ne peuvent néanmoins pas être recommandées pour la réalisation en urgence de certains gestes invasifs à risque hémorragique très élevé (anesthésies périmédullaires ou bloc nerveux profond, ponction lombaire, thrombolyse intraveineuse),

la Commission considère que, dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes traités par dabigatran requérant une réversion rapide de ses effets anticoagulants, PRAXBIND :

- apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) uniquement dans les situations où il n'existe pas d'alternative thérapeutique (réalisation en urgence de certains actes invasifs : anesthésies périmédullaires ou bloc nerveux profond, ponction lombaire, thrombolyse intraveineuse),

- n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans les autres situations (autres gestes invasifs urgents et saignements incontrôlés ou menaçant le pronostic vital).

013 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

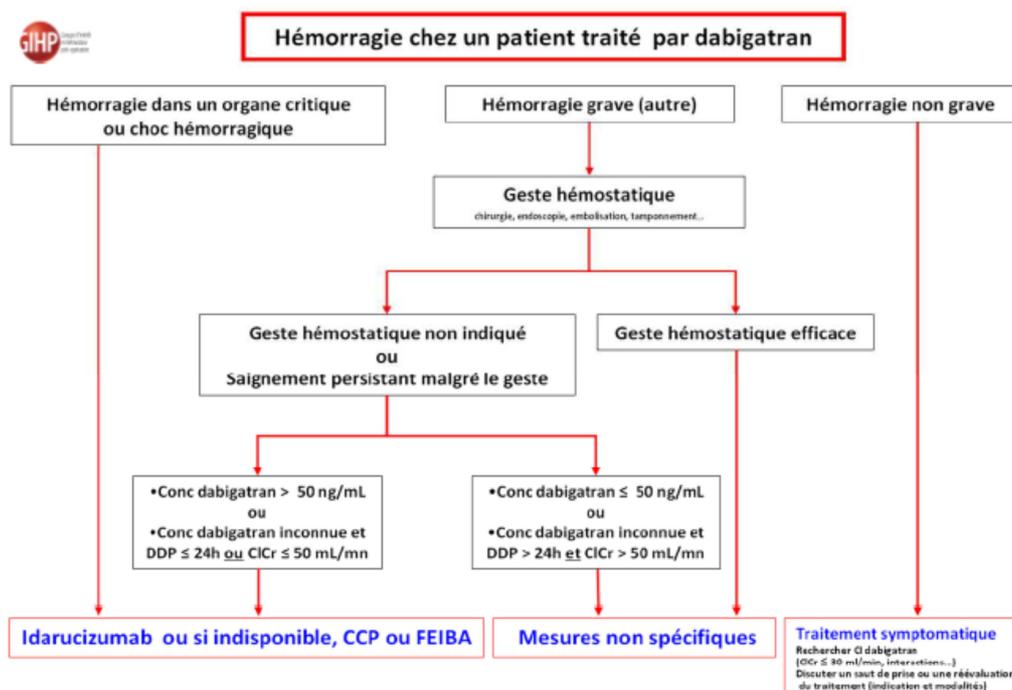
► Autres demandes

La Commission souhaite la mise en place d'un registre de l'ensemble des patients traités par PRAXBIND au cours des deux prochaines années de commercialisation. Les objectifs de ce registre seraient de documenter les modalités d'utilisation de PRAXBIND (indication à l'origine de la prescription, dose administrée, co-traitements, résultats des tests de coagulation, caractéristiques des patients), l'évolution clinique des patients et la tolérance de PRAXBIND (en particulier les événements thrombotiques). La Commission réévaluera ces données dans un délai de 5 ans.

ANNEXE 1 : PROPOSITIONS DU GIHP POUR LA PRISE EN CHARGE DES HÉMORRAGIES ET DES GESTES INVASIFS URGENTS CHEZ LES PATIENTS RECEVANT UN ANTICOAGULANT ORAL DIRECT ANTI-IIa (DABIGATRAN)

Actualisation septembre 2016

Figure 1 : Prise en charge des hémorragies chez les patients traités par dabigatran



(DDP: délai de dernière prise du dabigatran; ClCr: Clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault); Conc: concentration plasmatique)

Figure 2 : Prise en charge des patients traités par dabigatran pour un geste invasif urgent

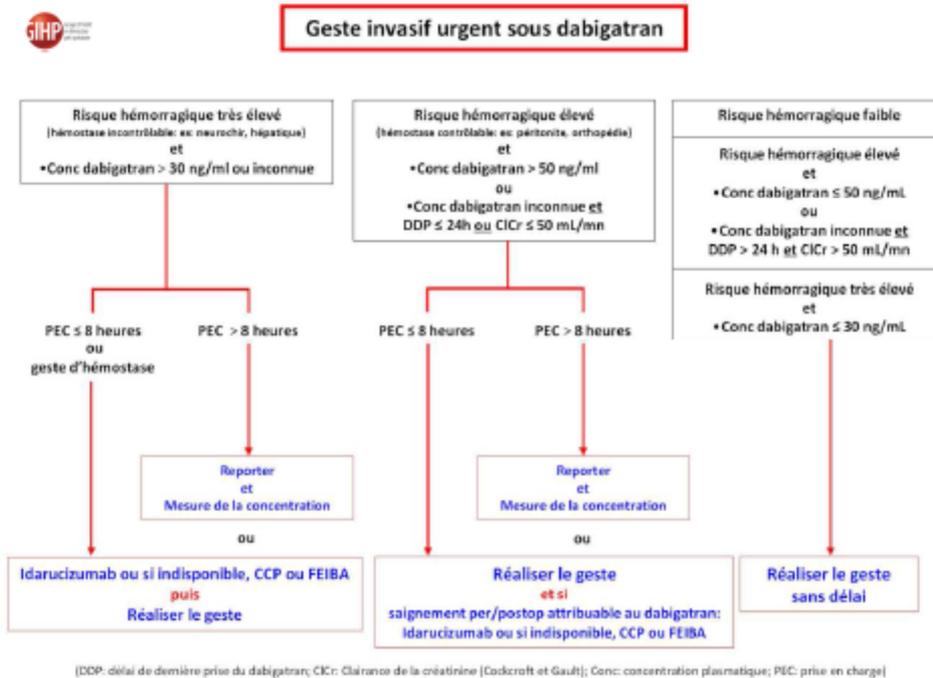


Figure 3 : Anesthésie, analgésie et intervention chirurgicale urgente sous dabigatran

