

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**ELIQUIS** (apixaban), anticoagulant oral**Progrès thérapeutique mineur par rapport à l'énoxaparine dans la prévention des thromboses veineuses après prothèse totale de hanche ou de genou****L'essentiel**

- ▶ ELIQUIS 2,5mg est un anticoagulant administré par voie orale qui inhibe le facteur Xa. Il a l'AMM dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETEV) chez les adultes bénéficiant d'une pose programmée de prothèse totale de hanche ou de genou.
- ▶ Comme XARELTO (rivaroxaban), ELIQUIS apporte un bénéfice clinique par rapport à l'énoxaparine par voie SC (LOVENOX). Ce bénéfice est modeste et provient essentiellement de la réduction de l'incidence des ETEV asymptomatiques. Le risque hémorragique ne semble pas différent de celui de l'énoxaparine.

Stratégie thérapeutique

- Après chirurgie programmée pour pose d'une prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG), la thromboprophylaxie est nécessaire pour limiter le risque d'embolie pulmonaire et de syndrome post-thrombotique. Pendant les 10 jours suivant l'acte chirurgical, on utilise en première intention des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou le fondaparinux 2,5 mg (ARIXTRA). En cas d'insuffisance rénale sévère, une héparine non fractionnée (HNF) est préférée (les HBPM sont déconseillées si la clairance de la créatinine est < 30 ml/min et contre-indiquées si < 20 ml/min). La poursuite de la thromboprophylaxie post-opératoire au-delà des dix premiers jours est recommandée après PTH. Seules l'HNF et deux HBPM, l'énoxaparine (LOVENOX) et la daltéparine (FRAGMINE), sont indiquées au delà des dix premiers jours et jusqu'à 35 jours. Un relais par anticoagulant oral (AVK) est aussi envisageable. Deux anticoagulants administrés par voie orale peuvent aussi être prescrits en première intention pour la thromboprophylaxie à court terme après pose d'une PTH ou PTG, et jusqu'à 35 jours après PTH : PRADAXA (dabigatran etexilate) ou XARELTO (rivaroxaban).
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
 - ELIQUIS par voie orale est une alternative à l'énoxaparine SC. Son intérêt potentiel en cas d'insuffisance rénale, lié à une faible excrétion rénale, n'est pas démontré. Il est non recommandé en cas de clairance de la créatinine < 15 ml/min et à utiliser avec prudence en cas de clairance de la créatinine entre 15 et 29 ml/min.
 - Comme le fondaparinux, le dabigatran et le rivaroxaban, l'apixaban :
 - ne nécessite pas en routine de surveillance biologique (on ne dispose pas d'outil de mesure des modifications des paramètres de la coagulation qu'il induit) ;
 - n'a pas d'antidote en cas de surexposition, en particulier en cas d'hémorragie per ou post opératoire ;
 - n'est pas recommandé après chirurgie pour fracture de hanche.

Données cliniques

- L'apixaban par voie orale (2,5 mg x 2/j) a été comparé en double aveugle à l'énoxaparine SC (40 mg x1/j) dans deux études de non-infériorité (et secondairement de supériorité si la non-infériorité était démontrée) :
- l'une en prévention des événements (ETEV et/ou décès toutes causes pour le critère de jugement principal) en chirurgie programmée pour pose de prothèse totale de hanche (PTH),
 - l'autre en chirurgie programmée pour pose de prothèse totale de genou (PTG).
- Dans ces deux études, l'apixaban a été plus efficace que l'énoxaparine, avec une incidence des ETEV et/ou décès toutes causes :
 - de 1,39 % avec apixaban vs 3,86 % avec énoxaparine après PTH , soit une réduction absolue du risque en faveur de l'apixaban de 2,47 % ;
 - et de 15,06 % avec apixaban vs 24,37 % avec énoxaparine après PTG, soit une réduction absolue en faveur de l'apixaban de 9,27 %.

- Le risque hémorragique n'a pas été différent entre apixaban et énoxaparine.
L'incidence des hémorragies majeures, ou non majeures mais cliniquement pertinentes, a été de 4,8 % avec apixaban vs 5,0 % avec énoxaparine après PTH et de 3,5 % avec apixaban vs 4,8 % avec énoxaparine après PTG.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ELIQUIS 2,5 mg est important.
- ELIQUIS apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) par rapport à l'énoxaparine en termes d'efficacité pour la thromboprophylaxie après la pose d'une prothèse totale de genou ou de hanche.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

