



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 février 2012

Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 14 décembre 2011 a fait l'objet d'une audition le 18 janvier 2012. L'avis définitif a été adopté le 29 février 2012.

PRADAXA 110 mg, gélules

B/60 (CIP 385 262-0)

PRADAXA 150 mg, gélules

B/60 (CIP 419 453-8)

Laboratoire Boehringer Ingelheim France

Dabigatran etexilate (mésilate)

Code ATC : B01AE07

Liste I

Date de l'AMM : 2 août 2011

(Procédure d'enregistrement européenne centralisée)

Motifs de la demande :

- inscription Sécurité sociale et Collectivités des gélules à 110 mg dans l'extension d'indication « **prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque** »
- inscription Sécurité sociale et Collectivités des gélules à 150 mg dans « prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque », seule indication de ce dosage.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Dabigatran etexilate (mésilate)

1.2. Originalité

Le dabigatran est le premier inhibiteur direct compétitif et réversible de la thrombine¹ libre ou fixée à la fibrine indiqué par voie orale dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes ayant une fibrillation auriculaire.

Un test de coagulation spécifique² au dabigatran a fait l'objet d'une demande de marquage CE auprès de l'AFSSAPS.

Le dabigatran se caractérise par une activité anticoagulante dose-dépendante prédictible, une demi-vie plus courte que celle de la warfarine (9-11 heures versus 35 à 45 heures), et par l'absence d'interaction médicamenteuse avec le système enzymatique du CYP450 et avec les aliments³.

1.3. Indications

« Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :

- Antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %
- Insuffisance cardiaque symptomatique, classe \geq 2 New York Heart Association (NYHA)
- Age \geq 75 ans
- Age \geq 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète de type 2, coronaropathie ou hypertension artérielle. »

RAPPEL : PRADAXA, dans ses dosages à 75 et 110 mg, a également l'AMM depuis 2008, en « prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. »

1.4. Posologie

« La dose quotidienne recommandée est de 300 mg/j en 2 prises, soit de 1 gélule à 150 mg x 2/j. Le traitement doit être poursuivi au long cours.

Populations/situations particulières :

Sujets âgés

« Les patients âgés de 75 à 80 ans doivent être traités par une dose quotidienne de 300 mg, soit 1 gélule à 150 mg x 2/j. Le médecin pourra envisager de façon individuelle une dose quotidienne de 220 mg/j, soit 1 gélule de 110 mg x 2/j, si le risque thromboembolique est faible et le risque hémorragique élevé.

Chez les patients âgés de 80 ans ou plus, la dose quotidienne doit être de 220 mg, soit 1 gélule à 110 mg x 2/j du fait d'un risque hémorragique accru dans cette population. »

1 La thrombine (facteur IIa) est l'enzyme clé de la phase finale de la coagulation : elle catalyse la réaction de transformation du fibrinogène en fibrine et active de nombreux facteurs de coagulation leur permettant d'amplifier les phénomènes conduisant à sa propre activation.

2 Il s'agit du test HEMOCLOT THROMBIN INHIBITORS commercialisé par la société HYPHEN BioMed.

3 EPAR, page 41.

Le RCP précise également (depuis octobre 2011) que comme le risque d'insuffisance rénale est accru au-delà de 75 ans, la fonction rénale devra être évaluée avant de débiter un traitement par dabigatran etexilate afin de repérer les patients ayant une insuffisance rénale sévère avec une ClCr < 30 mL/min. Il est précisé désormais également que la fonction rénale doit être évaluée au moins 1 fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations cliniques pouvant être à l'origine d'une détérioration de la fonction rénale comme en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou en association avec certains médicaments.

Insuffisance rénale

PRADAXA est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine (ClCr) < 30 mL/min).

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (ClCr comprise entre 50 et 80 mL/min).

Pour les patients ayant une insuffisance rénale modérée (ClCr comprise entre 30 et 50 mL/min), la dose quotidienne recommandée de PRADAXA est également de 300 mg, soit 1 gélule de 150 mg x2/j. Toutefois, pour les patients à risque élevé de saignement, une réduction de la dose quotidienne à 220 mg, soit 1 gélule de 110 mg x2/j, devra être envisagée. Une surveillance clinique étroite est recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Le RCP précise désormais (octobre 2011) que la fonction rénale devra être évaluée avant de débiter un traitement par dabigatran etexilate afin de repérer les patients ayant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min).

Il est précisé désormais également que la fonction rénale doit être évaluée au moins 1 fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations cliniques pouvant être à l'origine d'une détérioration de la fonction rénale comme en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou en association avec certains médicaments.

Patients à risque hémorragique

Les patients ayant un risque hémorragique accru doivent faire l'objet d'une surveillance clinique étroite (recherche de signes de saignement ou d'anémie). Le médecin pourra envisager une adaptation de la dose après l'évaluation du bénéfice et du risque potentiel chez un patient donné. Un test de coagulation peut aider à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à une exposition excessive au dabigatran.

En cas d'exposition excessive au dabigatran chez des patients à risque hémorragique élevé, une dose quotidienne de 220 mg, soit 1 gélule de 110 mg x2/j, est recommandée. Le traitement doit être arrêté en cas de saignement cliniquement pertinent. Une dose quotidienne de 220 mg, soit 1 gélule de 110 mg x2/j, peut être envisagée chez les patients ayant une gastrite, une œsophagite ou un reflux gastro-œsophagien du fait d'un risque élevé de saignement gastro-intestinal majeur.

Insuffisance hépatique

Les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques supérieur à deux fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été exclus des essais cliniques évaluant la prévention des AVC et des ES liés à une fibrillation atriale. Aucune expérience clinique n'est disponible pour cette sous-population de patients et l'administration de PRADAXA n'est donc pas recommandée dans cette population.

Poids

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

Administration concomitante de PRADAXA :

Avec des inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp) (amiodarone, quinidine ou vérapamil) : aucune adaptation de la dose n'est nécessaire en cas d'administration

concomitante avec l'amiodarone ou la quinidine. La posologie doit être réduite à 220 mg, soit une gélule de 110 mg x 2/j, chez les patients traités à la fois par dabigatran etexilate et vérapamil. Dans ce cas, PRADAXA et le vérapamil doivent être pris simultanément.

Avec les inducteurs de la P-gp : une diminution des concentrations plasmatiques de dabigatran est attendue en cas d'administration concomitante avec des inducteurs de la P-gp (tels que la rifampicine, le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la carbamazépine, ou la phénytoïne), ce qui doit donc être évité. »

Passage de PRADAXA à un anticoagulant par voie parentérale : il est recommandé d'attendre 12 heures après la dernière dose de dabigatran etexilate pour passer à un anticoagulant par voie parentérale (voir rubrique 4.5).

Passage d'un anticoagulant par voie parentérale à PRADAXA : le dabigatran etexilate doit être administré 0 à 2 heures avant l'heure prévue d'administration de l'autre traitement ou au moment de l'arrêt de ce dernier dans le cas d'un traitement continu (par exemple, héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse).

Passage de PRADAXA aux antagonistes de la vitamine K (AVK) : l'initiation d'un traitement par AVK doit être adaptée en fonction de la CICr, comme suit :

- CICr \geq 50 mL/min, les AVK doivent être débutés 3 jours avant l'arrêt du dabigatran etexilate
- CICr \geq 30- < 50 mL/min, les AVK doivent être débutés 2 jours avant l'arrêt du dabigatran etexilate

Passage des AVK à PRADAXA : les AVK doivent être arrêtés. Le dabigatran etexilate peut être administré dès que l'International Normalized Ratio (INR) est < 2,0. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

B	Sang et organes hématopoïétiques
B01A	Antithrombotiques
B01AE	Inhibiteurs directs de la thrombine
B01AE07	Dabigatran etexilate

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autre inhibiteur direct de la thrombine : néant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Antagonistes de la vitamine K (AVK)

DCI	Spécialité	Forme pharmaceutique Voie d'administration	Indications
acénocoumarol	SINTROM	Comprimés quadrisécables 4 mg Voie orale	
acénocoumarol	MINI-SINTROM	Comprimés 1 mg Voie orale	Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certaines FA, certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires
fluindione	PREVISCAN	Comprimés quadrisécables 20 mg Voie orale	
warfarine	COUMADINE	Comprimés sécables 2 et 5 mg Voie orale	

Toutes ces spécialités ont un SMR important

- Acide acétylsalicylique à la posologie de 75 à 325 mg/j.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation du dabigatran (PRADAXA) en prévention des AVC et de l'ES chez des patients ayant une fibrillation atriale repose sur les résultats d'une étude clinique internationale de phase III Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy (RELY⁴) versus warfarine, un antivitamine K.

3.1. Données d'efficacité de l'étude RELY

Objectif de l'étude : démontrer l'efficacité du dabigatran en 2 prises quotidiennes aux posologies de 220 et de 300 mg/j en prévention de la survenue d'un d'AVC ou d'une embolie systémique par comparaison à la warfarine prescrite à une posologie ajustée à l'INR (International Normalised Ratio) chez des patients adultes ayant une fibrillation atriale non valvulaire et au moins un autre facteur de risque d'AVC et après 20 à 24 mois de traitement.

L'objectif secondaire était de comparer les effets indésirables des deux posologies de dabigatran et de la warfarine.

Plan d'étude⁵ : étude comparative, randomisée en 3 groupes parallèles : dabigatran 110 mg x2/j, dabigatran 150 mg x2/j et warfarine (randomisation 1:1:1), en ouvert pour le groupe warfarine et en double aveugle pour les deux groupes dabigatran. Si la non infériorité était démontrée, la supériorité était testée.

Critères d'inclusion : patients âgés d'au moins 18 ans ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire documentée⁶ et au moins un autre facteur de risque d'AVC. Le second facteur de risque d'AVC a été défini comme suit :

- antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique
- fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 40 %
- insuffisance cardiaque symptomatique (stade II ou plus de la classification NYHA)
- âge ≥ 75 ans
- âge ≥ 65 ans accompagné d'au moins l'un des critères suivants :
 - diabète traité
 - coronaropathie (antécédent d'infarctus du myocarde ou de pontage aortocoronaire ou d'angioplastie, test d'effort/scintigraphie d'effort positive, sténose d'une artère majeure ≥ 75 % à la coronarographie)
 - hypertension artérielle nécessitant un traitement.

Parmi les critères de non-inclusion :

- sur-risque hémorragique (notamment en cas d'antécédent d'hémorragie intracrânienne, rachidienne, rétropéritonéale, ou intra-articulaire, hémorragie gastro-intestinale dans la dernière année, ulcère gastroduodéal symptomatique ou documenté par endoscopie dans les 30 derniers jours)
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min),
- pathologie hépatique évolutive (ASAT/ALAT ou phosphatases alcalines > 2 N ; hépatite A, B, ou C active),
- antécédent d'AVC sévère avec handicap dans les 6 derniers mois ou d'AVC récent,
- patients porteurs de valve cardiaque mécanique nécessitant une anticoagulation.

4 Connolly SJ et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51..

5 Ezekowitz MD et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. Am Heart J 2009;157:805-810.

6 La fibrillation auriculaire était documentée par un électrocardiogramme récent et par deux épisodes symptomatiques de FA paroxystique ou persistante, l'un survenu dans les 6 mois précédant la randomisation.

Posologie des traitements anticoagulants :

- groupes dabigatran : 220 mg ou 300 mg/j en deux prises quotidiennes. Les patients prétraités par AVK et ayant une valeur d'INR inférieure à 2 pouvaient débuter le traitement. Aucun contrôle de routine de la coagulation n'était requis.

- groupe warfarine : administrée en une seule prise par jour, la dose visait à atteindre un INR cible compris entre 2 et 3. Les patients prétraités par AVK et ayant un INR < 3 pouvaient débuter le traitement. Le « bon » contrôle de l'INR a été apprécié par le temps passé par le patient dans la zone cible, par centre investigateur et par pays, l'objectif étant d'obtenir un contrôle au moins équivalent à celui observé dans les études faites avec la warfarine.

- Autres traitements :

La prescription d'antiagrégants plaquettaires (aspirine < 100 mg/j, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, association aspirine/dipyridamole) et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) étaient permises.

En cas de saignement majeur, la prise en charge recommandée était la suivante :

- patients recevant de la warfarine : vitamine K (antidote) et/ou du plasma frais congelé +/- concentrés de prothrombine ou de facteur VII activé recombinant.
- patients recevant dabigatran : plasma frais congelé +/- concentrés de prothrombine ou de facteur VII activé recombinant.
- en cas de thrombocytopénie : +/- unités de concentré plaquettaire.

La réintroduction du médicament (dabigatran ou warfarine) était décidée par l'investigateur.

En cas de saignement mineur, l'arrêt des médicaments était discuté et les traitements laissés à l'appréciation de l'investigateur.

En cas d'urgence chirurgicale, les traitements à l'étude devaient être arrêtés.

Les patients traités par warfarine pouvaient recevoir de la vitamine K en fonction de la valeur de leur INR avant l'intervention chirurgicale. Après l'intervention, le patient reprenait le médicament (avec administration concomitante d'une héparine, HNF voie IV ou HBPM) jusqu'à ce que l'INR revienne dans la zone cible.

Pour les patients traités par dabigatran, après l'intervention, le patient reprenait le médicament. En cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale, le patient recevait le temps nécessaire un traitement par HNF voie IV ou par HBPM.

Critère de jugement principal :

Incidence de survenue du premier des deux événements suivants : accident vasculaire cérébral⁷ (AVC ischémique ou hémorragique) ou embolie systémique⁸

Plusieurs analyses en sous-groupes, prévues au protocole, ont été réalisées sur le critère principal, notamment sur les paramètres suivants : sexe, âge, contrôle ou non de l'INR, antécédent ou non d'AVC/AIT ou d'embolie systémique, niveau de risque thromboembolique initial, forme clinique de la fibrillation auriculaire, état de la fonction rénale, patients naïfs ou non d'AVK, traitements concomitants pris au cours de l'étude (anti-thrombotiques, anti-hypertenseurs, anti-arythmiques, inhibiteurs de la P-glycoprotéine et anti-inflammatoires).

Parmi les critères secondaires d'efficacité :

- délai de survenue du premier des événements suivants :
 - AVC, embolie systémique ou décès

7 L'AVC a été défini par un déficit neurologique focalisé, soudain, d'origine vasculaire présumée persistant au moins 24 heures ou entraînant la mort. Il pouvait être classé comme ischémique, hémorragique ou de type inconnu ; il était considéré comme fatal si le décès survenait dans les 30 jours. La sévérité de l'AVC était évaluée à la sortie de l'hôpital et entre 3 et 6 mois après, selon le score obtenu sur l'échelle de Rankin modifiée (mRS). Cette échelle ordonnée, sert à évaluer l'état de dépendance, elle s'étend de 0 (patient asymptomatique, sans handicap) à 5 (handicap majeur) [décès = mRS à 6].

8 L'embolie systémique a été défini par une occlusion vasculaire aiguë documentée d'une extrémité d'un membre ou d'un organe (reins, intestin, rate, rétine).

- AVC ou embolie systémique ou embolie pulmonaire ou infarctus du myocarde⁹ (IDM y compris si IDM silencieux) ou décès de cause vasculaire.

- incidence de survenue :
 - de chacun des événements du critère principal de jugement
 - mortalité toutes causes et de cause vasculaire
 - IDM symptomatique

Par ailleurs, une évaluation du bénéfice clinique net a été faite à l'aide d'un critère combinant les événements suivants : décès toute cause, un des événements vasculaires suivants (AVC, embolie systémique, IDM et embolie pulmonaire) et hémorragies majeures.

Méthode et stratégie d'analyse des résultats :

Le calcul du nombre de sujets nécessaire a été fondé sur les éléments suivants :

- un taux attendu d'événements par groupe de 1,6 % par an, soit 450 événements analysables ;
- une puissance de 84 % pour établir la non-infériorité des 2 posologies de dabigatran et 90 % d'une seule posologie ;
- un taux attendu de 6 % d'arrêts de traitement.

Ainsi 15 000 patients (soit 5 000 patients par groupe) devaient être inclus. Leur recrutement ayant été effectué plus rapidement que prévu (en 1,5 an au lieu de 2 ans) et pour prendre en compte un taux de survenue d'événements du critère principal inférieur à 1,6 %, l'effectif a été réévalué à 18 000 patients afin de conserver la puissance définie précédemment.

La borne de non-infériorité a été définie à 1,46 pour préserver jusqu'à 50 % de l'effet de la warfarine.

Une stratification a été effectuée selon que les patients aient ou non été prétraités par AVK.

Résultats

Cette étude s'est déroulée entre décembre 2005 et le mars 2009: Elle a concerné 44 pays dont la France (177 patients inclus) et 951 centres.

Trois populations d'analyses ont été définies :

- population randomisée (ITT) : tous les patients randomisés.
- population traitée (safety set) : patients randomisés ayant pris au moins une dose du traitement,
- population *per protocole* (PP) : patients randomisés ayant respecté le protocole (absence de violation majeure) et ayant pris le médicament à l'étude pendant au moins 70 % du temps (dans lequel ils étaient dans l'étude) ou 70 % du temps précédent la survenue du critère principal.

⁹ L'IDM a été diagnostiqué comme suit :

- en l'absence d'angioplastie ou de pontage, par au moins 2 critères parmi : douleurs ou modifications du segment ST ou de l'onde T, évocatrices d'IDM ; augmentation supérieure à la normale de la troponine ou des CK-MB et apparition d'une onde Q dans au moins 2 dérivations du même territoire,
- en cas d'angioplastie récente (< 24 h) : par l'augmentation supérieure à 3 fois la normale de la troponine ou des CK-MB et/ou l'apparition d'une onde Q dans au moins 2 dérivations du même territoire,
- après pontage (< 72 h) : par l'augmentation de la troponine ou des CK-MB > 5 N et/ou l'apparition d'une onde Q dans au moins 2 dérivations du même territoire,
- pour les IDM silencieux, le diagnostic était établi rétrospectivement sur l'apparition d'une onde Q significative,
- à l'autopsie.

Tableau 1 : Répartition du nombre de patients selon les populations d'analyses

	D110 x2	D150 x2	Warfarine	Total
Population sélectionnée	–	–	–	20 377
Population randomisée (ITT)	6 015 (100,0)	6 076 (100,0)	6 022 (100,0)	18 113 (100,0)
Population traitée* (safety set)	5 983 (99,5)	6 059 (99,7)	5 998 (99,6)	18 040 (99,6)
Population Per Protocole**	4 821 (80,1)	4 797 (78,9)	5 112 (84,9)	14 730 (81,3)

Les données sont exprimées en nombre de patients (%)

* Patients randomisés qui ont pris au moins une dose du traitement

** Patients randomisés ayant respecté le protocole (absence de violation majeure) et ayant pris le traitement à l'étude pendant au moins 70 % du temps (dans lequel ils étaient dans l'étude) ou 70 % du temps précédent la survenue du critère principal

Caractéristiques de la population évaluée

L'étude a concerné 18 113 patients randomisés dont un quart a été inclus en Europe de l'Ouest avec seulement 177 patients (1% de l'effectif global) en France, ce que regrette la Commission. Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion et leurs antécédents médicaux ont été similaires entre les trois groupes.

Les patients ont été majoritairement des hommes (>63%). L'âge moyen a été de 71,5 ans : 83,5 % avaient plus de 65 ans, 40,0 % plus de 75 ans et 16 % plus de 80 ans. Il y a eu 45,8 % de patients ayant une insuffisance rénale légère et 18,5 % une insuffisance rénale modérée. L'IMC moyen était de 28,7 kg/m² et un tiers des patients (34,7 %) étaient obèses. La moyenne de la PAS était de 131 ± 18 mmHg, celle de la PAD de 77 ± 11 mmHg et celle de la fréquence cardiaque de 74 ± 15 battements cardiaques par minute.

Les caractéristiques de la fibrillation auriculaire (permanente, persistante ou paroxystique) ont été similaires entre les trois groupes. Près de 28 % des patients avaient eu une cardioversion et 2 % une ablation du nœud auriculo-ventriculaire. Un patient sur dix était porteur d'un pacemaker et 2 % avaient un défibrillateur implantable.

Parmi les patients de l'étude RELY :

- un cinquième des patients avaient un antécédent d'AVC/AIT, 12,5 % avaient déjà eu un AVC et 2,4 % une embolie systémique ; 9,2 % avaient un antécédent d'accident ischémique cérébral transitoire, soit un total de 22 % de patients avec au moins un de ces événements.
- près de 80 % des patients étaient hypertendus, 23 % avaient un diabète et 27% une coronaropathie (17 % des patients avaient un antécédent d'IDM).
- la proportion de patients avec une insuffisance cardiaque NYHA de stade ≥ 2 était de 27 %, 11 % avaient une fonction cardiaque altérée (FEVG ≤ 40 %). Enfin, 22 % des patients avaient une cardiopathie valvulaire.

Le niveau de risque thromboembolique a été évalué à partir du score de CHADS₂¹⁰. Approximativement, un tiers des patients avait un risque thromboembolique faible (score CHADS₂ = 1), un tiers un risque modéré (score CHADS₂ = 2) et un tiers un risque élevé soit 5 876 patients avec un score CHADS₂ compris entre 3 et 6 (cf. Annexe). Le niveau de risque thromboembolique de ces patients peut être considéré comme « modéré à élevé ».

10 Le score de CHADS₂ prend en compte : âge ≥ 75 ans, insuffisance cardiaque congestive, diabète de type 2, HTA permanente, antécédent d'AVC/AIT.

Les autres traitements reçus

- Antivitamine K : parmi les patients randomisés, 63,3% des patients recevaient un antivitamine K avant leur inclusion et 37,7 % ont déclaré ne pas prendre régulièrement d'anticoagulant oral. Dans l'étude RELY, un patient était considéré comme « naïf d'AVK » s'il avait été traité par AVK deux mois au maximum au cours de sa vie : la moitié des patients (50,4 %) randomisés étaient naïfs d'AVK et 31,7 % n'avaient jamais été traités par AVK. Les proportions de patients « naïfs d'AVK » et prétraités étaient similaires entre les trois groupes de traitement.
- Aspirine (antiagrégant plaquettaire) : prescrit à 39,5 % des patients avant leur inclusion, un cinquième des patients (20,5 %) ont été traités par aspirine tout au long de l'étude.
- Traitement anti-arythmique : prescrit à 89,7 % des patients avant l'inclusion, un traitement anti-arythmique par bêta-bloquant a été prescrit chez 68,5 % des patients durant l'étude, par digoxine dans 34,1 % des cas, par amiodarone dans 14,9 % des cas.

Contrôle de l'INR dans le groupe warfarine :

Le pourcentage moyen de temps passé dans la zone cible a été de 64,4 % (médiane 67 %) ce qui est proche des précédentes études où les patients avaient été traités par warfarine [SPORTIF-V (59%), SPORTIF III (66%), ACTIVE-W (64%), AMADEUS (63%) et AFFIRM (62%)].

Résultats

Critère principal de jugement :

Le risque de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique a été réduit de plus d'un tiers (35 %) chez les patients recevant 300 mg/j du dabigatran en comparaison à la warfarine : HR = 0,65 ; IC 95% [0,52 ; 0,81] ; p = 0,0001 (supériorité démontrée dans la population ITT). Lorsque l'on traite en moyenne 87 patients en fibrillation auriculaire par 300 mg/j de dabigatran et pendant 2 ans, on évite en moyenne un AVC ou une embolie systémique de plus que si ces patients avaient été traités par AVK.

Sur ce critère, seule la non-infériorité du dabigatran 220 mg/j par rapport à la warfarine a été établie : HR = 0,91 ; IC95% [0,73 ; 1,14] ; p < 0,0001 (population per protocole).

Tableau 2 : Incidence de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique – Population ITT

	D110 x2 (n = 6 015)	D150 x2 (n = 6 076)	Warfarine (n = 6 022)
Patients-années	11 899	12 033	11 794
Critère principal (AVC et/ou embolies systémiques)	183 (3,0)	134 (2,2)	202 (3,3)
Incidence pour 100 patients-années	1,54	1,11	1,71
Événements composants le critère principal*	–	–	–
AVC	171 (2,8)	122 (2,0)	186 (3,1)
Embolie systémique	15 (0,2)	13 (0,2)	21 (0,3)

Les données sont exprimées en nombre de patients (%) et en incidence pour 100 patients-années

*Dans le cas d'événements simultanés, chacun des événements individuels est pris en compte

Les résultats dans la population per protocole confirment ceux de la population ITT.

Tableau 3 : Résultats de l'analyse du critère principal – Population randomisée (ITT) et Per Protocole

	D110 x2 versus Warfarine	D150 x2 versus Warfarine
HR [IC ₉₅ %] sur la population ITT	0,90 [0,74 ; 1,10]	0,65 [0,52 ; 0,81]
p de supériorité	0,2943	0,0001
p de non infériorité	< 0,0001	< 0,0001
HR [IC ₉₅ %] sur la population PP*	0,91 [0,73 ; 1,14]	0,64 [0,50 ; 0,81]
p de non infériorité**	< 0,0001	< 0,0001

HR, IC et p calculés par un modèle de Cox

* Patients randomisés ayant respecté le protocole (absence de violation majeure) et ayant pris le traitement à l'étude pendant au moins 70 % du temps (dans lequel ils étaient dans l'étude) ou 70 % du temps précédent la survenue du critère principal

** Borne de non-infériorité à 1,46 et p de non-infériorité, significatif en unilatéral si < 0,025

Les résultats (aux posologies de 300 et 220 mg/j) sur le critère principal dans les différents sous-groupes ont été homogènes avec ceux dans la population globale.

Critères secondaires d'efficacité :

- délai de survenue du premier des événements suivants :
 - décès, AVC ou embolie systémique : dabigatran à la posologie de 300 mg/j (en 2 prises quotidiennes) réduit ce critère de 17 % par rapport à la warfarine: HR = 0,83 ; IC95% [0,74 ; 0,93] ; p = 0,0015.
 - AVC, embolie systémique, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde (IDM y compris si IDM silencieux) ou décès de cause vasculaire : dabigatran à la posologie de 300 mg/j (en 2 prises quotidiennes) a réduit ce critère de 16 % par rapport à la warfarine : HR = 0,84 ; IC95% [0,74 ; 0,96] ; p = 0,0093.
- incidence de survenue de chacun des événements du critère principal de jugement :
 - Le nombre total d'AVC a été réduit de 36% par dabigatran et uniquement à la posologie de 300 mg/j (en 2 prises quotidiennes) par rapport à la warfarine : HR = 0,64 ; IC95% [0,51 ; 0,81] ; p < 0,001.

Tableau 4 : incidences de survenue des AVC – population ITT

	D110 x2 (n = 6 015)	D150 x2 (n = 6 076)	Warfarine (n = 6 022)
Nombre de patients ayant eu un AVC	171 (2,8)	122 (2,0)	186 (3,1)
HR [IC₉₅ %]	0,91 [0,74 ; 1,12]	0,64 [0,51 ; 0,81]	-
p	0,38	< 0,001	-
Nombre d'AVC	182	142	205
<i>AVC à la sortie de l'hôpital</i>			
AVC non invalidants (mRS ≤ 2)	74	58	85
AVC invalidants (mRS > 2)	108	84	120
<i>AVC 3 à 6 mois après</i>			
AVC non invalidants (mRS ≤ 2)	86	71	96
AVC invalidants (mRS > 2)	96	71	109

AVC ischémique : leur nombre a été réduit de 25% par dabigatran uniquement à la posologie de 300 mg/j (en 2 prises quotidiennes) par rapport à la warfarine.

AVC hémorragique : leur nombre a été réduit par dabigatran aux deux posologies par rapport à la warfarine : de 69 % (220 mg/j) à 74 % (300 mg/j).

- Il n'y a eu pas de différence statistiquement significative entre les trois groupes de traitement sur la survenue d'embolies systémiques (10 % des événements composant le critère principal).

- Il n'y a eu pas de différence statistiquement significative entre les trois groupes de traitement sur la mortalité toutes causes.

- Il y a eu moins de décès de cause vasculaire dans le groupe dabigatran 300 mg/j (4,5%) que dans le groupe warfarine (5,3%), HR = 0,85 ; IC95% [0,72 ; 0,99] ; p = 0,043, soit une réduction de 15% en valeur relative.

- Infarctus du myocarde (IDM) : le taux d'IDM symptomatique a été statistiquement plus élevé sous dabigatran 150 mg x2/j que sous warfarine (HR = 1,38 ; IC95% [1,00 ; 1,91], p=0,0491). Le taux annuel d'IDM (symptomatique et silencieux) a été numériquement plus important dans les deux groupes dabigatran que dans le groupe warfarine, mais cette différence n'est pas statistiquement significative avec :

- dabigatran 220 mg/j : 0,82% vs 0,64% ; HR = 1,29 ; IC95% [0,96 ; 1,75] ; p = 0,0929.

- dabigatran 300 mg/j : 0,81% vs 0,64% ; HR = 1,27 ; IC95% [0,94 ; 1,751] ; p = 0,1240.

Ce résultat est apparu dès 3 mois de traitement et jusqu'à 23 mois de suivi. Aucun effet dose n'a été mis en évidence et aucun sous groupe plus à risque n'a été identifié. Numériquement, les patients plus à risque d'infarctus du myocarde ont été ceux ayant les antécédents suivants : IDM, coronaropathie, insuffisance cardiaque, réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, diabète et insuffisance rénale modérée.

- critère associant les événements suivants : décès toute cause, un des événements vasculaires suivants (AVC, embolie systémique, IDM et embolie pulmonaire) et hémorragies majeures (bénéfice clinique net) : le dabigatran à la posologie de 300 mg/j (en 2 prises quotidiennes) améliorerait de 10 % le bénéfice clinique net par rapport à la warfarine :

Tableau 5 : Estimation du bénéfice clinique net dans l'étude RELY – Population randomisée (ITT)

	D110 x2 (n = 6 015)	D150 x2 (n = 6 076)	Warfarine (n = 6 022)	D110 x2 versus Warfarine	D150 x2 versus Warfarine
Bénéfice clinique net*	873 (14,5)	855 (14,1)	933 (15,5)	0,92 [0,84 ; 1,01] p= 0,0968	0,90 [0,82 ; 0,99] p= 0,0246

* Mortalité toute cause, hémorragies majeures ou l'un des 4 événements vasculaires majeurs (AVC, embolie systémique, IDM et embolie pulmonaire)

Conclusions de la FDA sur la base de l'étude RELY

En 2011, la FDA¹¹ a décidé de privilégier la posologie journalière de 300 mg/j de rapport efficacité/effets indésirables plus favorable notamment chez les patients âgés de 75 ans ou plus (7 238 patients, soit 40% de l'effectif de RELY), chez ceux ayant une insuffisance rénale modérée (3 343 patients) et chez ceux ayant un ATCD d'hémorragie (7 238 patients, soit 40% de l'effectif de RELY). La FDA a justifié son refus d'octroyer une AMM au dosage à 110 mg du fait de son impossibilité à identifier une sous-population bénéficiant de la faible posologie.

11 B. Nhi Beasley, Ellis F. Unger and Robert Temple. Perspective Anticoagulant Options — Why the FDA Approved a Higher but Not a Lower Dose of Dabigatran. The new England Journal of Medicine 2010. 10.1056/nejmp1103050 nejm.org.

3.2. Effets indésirables

3.2.1 Données de l'étude RELY

L'évaluation des effets indésirables du dabigatran en prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients ayant une fibrillation atriale repose principalement sur les données de l'étude RELY durant laquelle les patients ont été traités pendant une durée moyenne de 21 mois. La population d'analyse correspond aux patients randomisés ayant pris au moins une dose de dabigatran et, soit 5 983 patients à la posologie de 110 mg x2/j et 6 059 patients à celle de 150 mg x2/j. Dans chacun des bras, plus de 80% des patients ont pris le traitement pendant au moins 1 an et 40% au moins 2 ans. Au total, 22 % des patients ont eu des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents sous dabigatran ont été des saignements (16,5 % des patients). Les effets indésirables considérés comme fréquents ($\geq 1/10$) ont été : anémie, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale, dyspepsie (2,9 à 3,1%), diarrhée (1,1 à 1,2%), nausée (1 à 1,1%) et douleurs abdominales (1,1%).

- Arrêts de traitement liés aux effets indésirables :

Le pourcentage d'arrêts de traitement liés aux effets indésirables a été plus élevé sous dabigatran que sous warfarine (19-20,5% versus 15,7%).

- Risque hémorragique :

- Hémorragies de tous types :

Tableau 6 : Incidence des hémorragies – Population randomisée (ITT)

	D110 x2 (n = 6 015)	D150 x2 (n = 6 076)	Warfarine (n = 6 022)	D110 x2 versus Warfarine	D150 x2 versus Warfarine
Hémorragies majeures ou mineures	1 754 (29,2)	1 993 (32,8)	2 166 (36,0)	0,78 [0,73 ; 0,83] p < 0,0001	0,91 [0,85 ; 0,96] p = 0,0016
Hémorragies majeures ¹²	342 (5,7)	399 (6,6)	421 (7,0)	0,80 [0,70 ; 0,93] p = 0,0026	0,93 [0,81 ; 1,07] p = 0,3146
Hémorragies majeures menaçant le pronostic vital ¹³	147 (2,4)	179 (2,9)	218 (3,6)	0,67 [0,54 ; 0,82] p = 0,0001	0,80 [0,66 ; 0,98] p = 0,0305
Hémorragies mineures	1 566 (26,0)	1 787 (29,4)	1 931 (32,1)	0,79 [0,74 ; 0,84] p < 0,001	0,91 [0,86 ; 0,97] p = 0,005

Les données sont exprimées en nombre de patients (%) ; HR, IC₉₅ % et p calculés par un modèle de Cox

Il existe une interaction entre l'effet du traitement et l'âge, le risque d'hémorragies majeures augmentant avec l'âge. Une fonction rénale altérée augmente également le risque hémorragique dans tous les groupes.

¹² L'hémorragie majeure a été définie par une réduction du taux d'hémoglobine d'au moins 20 g/L, une hémorragie entraînant une transfusion d'au moins 2 unités de sang ou de culots globulaires, une hémorragie symptomatique intraoculaire, intracrânienne, intrarachidienne ou intramusculaire associée à un syndrome des loges, une hémorragie rétro-péritonéale, intra-articulaire ou péricardique.

¹³ Les hémorragies majeures ont été considérées comme menaçant le pronostic vital dans les situations suivantes : hémorragie fatale ; hémorragie intracrânienne symptomatique ; réduction du taux d'hémoglobine d'au moins 50 g/L ou nécessitant une transfusion d'au moins 4 unités de sang ou de culots globulaires ou nécessitant une intervention chirurgicale; une hémorragie associée à une hypotension nécessitant le recours à des agents inotropes intraveineux.

- Hémorragies intracrâniennes dont AVC hémorragiques

Tableau 7 : Incidence des hémorragies intracrâniennes – Population randomisée (ITT)

	D110 x2 (n = 6 015)	D150 x2 (n = 6 076)	Warfarine (n = 6 022)	D110 x2 versus Warfarine	D150 x2 versus Warfarine
Hémorragies intracrâniennes*	27 (0,4)	38 (0,6)	90 (1,5)	0,30 [0,19 ; 0,45] p < 0,0001	0,41 [0,28 ; 0,60] p < 0,0001
AVC hémorragiques	14 (0,2)	12 (0,2)	45 (0,7)	0,31 [0,17 ; 0,56] p = 0,0001	0,26 [0,14 ; 0,49] p < 0,0001

* AVC hémorragique, hématomes sous duraux et hémorragies sous arachnoïdiennes

- Hémorragies gastro-intestinales

Tableau 8 : Incidence des hémorragies gastro-intestinales – Population randomisée (ITT)

	D110 x2 (n = 6 015)	D150 x2 (n = 6 076)	Warfarine (n = 6 022)	D110 x2 versus Warfarine	D150 x2 versus Warfarine
Toute hémorragie gastro-intestinale	600 (9,9)	681 (11,2)	452 (7,5)	1,35 [1,19 ; 1,53] p < 0,0001	1,52 [1,35 ; 1,72] p < 0,0001
Hémorragie majeure gastro-intestinale	134 (2,2)	186 (3,1)	125 (2,1)	1,07 [0,84 ; 1,36] p = 0,6002	1,47 [1,17 ; 1,85] p = 0,0008
Menaçant le pronostic vital	67 (1,1)	94 (1,5)	57 (0,9)	1,17 [0,82 ; 1,67] p = 0,3839	1,62 [1,17 ; 2,26] p = 0,0038

Les données sont exprimées en nombre de patients (%) ; HR, IC₉₅ % et p calculés par un modèle de Cox

- **Autres effets indésirables :**

Infarctus du myocarde

Le taux annuel d'infarctus (symptomatique et silencieux) a été de 0,64 % dans le groupe warfarine, de 0,82 % dans le groupe dabigatran 110 mg x 2/j et de 0,81 % dans le groupe dabigatran 150 mg x 2/j. (Cf. données d'efficacité). La différence n'est pas statistiquement significative.

Troubles gastro-intestinaux

En comparaison à la warfarine et en dehors des hémorragies gastro-intestinales, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous dabigatran ont été la dyspepsie, la diarrhée et des nausées.

Tolérance hépatique

La tolérance hépatique du dabigatran a été similaire à celle de la warfarine dans l'étude RELY.

3.2.2 Données de pharmacovigilance

Données internationales (sur la base des PSUR couvrant les périodes du 18 mars 2008 au 18 septembre 2010)

Depuis sa commercialisation pour la thromboprophylaxie chez les patients adultes après chirurgie programmée pour pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou, l'exposition au dabigatran est estimée à 11 616 patients-années, respectivement 8 461 pour le dosage

à 110 mg et 3 154 pour le dosage à 75 mg. Sur la base d'une durée moyenne de traitement fictive de 30 jours, 141 421 patients auraient été exposés au dabigatran. Le taux d'incidence des cas d'effets indésirables confirmés par un professionnel de santé a été estimé à 4,6 cas pour 100 patients-années (2,5 cas graves pour 100 patients-années). Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été les embolies pulmonaires (n = 44), les thrombophlébites (n = 34) et les hémorragies gastro-intestinales (n = 24). Un tiers des décès (10/30) était en rapport avec une embolie pulmonaire. Pour six patients le décès était en rapport avec un événement hémorragique.

Suivi national de pharmacovigilance

Sur la base des observations françaises recueillies pendant 17 mois : « L'analyse a porté sur 210 cas d'effets indésirables avec le dabigatran. Les cas ont concerné 100 femmes et 79 hommes (31 patients de sexe non précisé) avec un âge moyen de 69,4 ans. Un critère de gravité est présent pour 93 dossiers (44,3 %) dont 6 décès (2,8 % de l'ensemble des cas).

Présentation des effets indésirables par ordre de fréquence décroissante :

- 50 accidents hémorragiques (24 %) : dans 21 cas il s'agissait d'hématomes, dans 14 cas d'hémorragies digestives, 5 cas d'hématuries, 4 hémorragies non précisées et les 6 derniers cas il s'agissait d'hémorragie cérébrale, intra-pulmonaire, une épistaxis et de 3 majorations d'hémorragie ;
- 47 cas (22 %) d'inefficacité (embolie pulmonaire/thrombose veineuse profonde), dont l'évolution est peu documentée, entraînant le plus souvent l'arrêt du traitement et introduction d'un autre anticoagulant ;
- 23 cas d'atteinte hépatique (11 %) dont 13 cytolyses biologiques et 4 atteintes mixtes dont 2 ictères. Il n'y a eu que peu de cas graves et peu de bilans étiologiques ont été réalisés, les prescripteurs s'étant contenté d'arrêter et/ou de suivre l'évolution du bilan biologique ;

Viennent ensuite, toujours par ordre décroissant, les effets digestifs (21 cas ; 10 %) : troubles digestifs hauts) puis anomalies de l'hémostase (21 cas ; 10 %), effets cutanés (10 cas ; 5 %) et atteintes hématologiques (7 cas ; 3 %).

L'analyse des 6 décès n'apporte pas d'éléments particuliers (une hémorragie cérébrale, une ischémie digestive, quatre décès de survenue brutale peu informatifs ne permettant aucune conclusion).

Le taux de notification des effets indésirables du dabigatran est de 3,71 pour 1 000 patients traités. Les taux de notification des effets hémorragiques et hépatiques sont respectivement de 0,88 et 0,41 effets pour 1 000 patients traités.

Pour les accidents hémorragiques graves, l'incidence est de 0,56 effet pour 1 000 patients traités. A noter que pour ARIXTRA (fondaparinux), l'incidence des accidents hémorragiques majeurs a été de 0,55 effet pour 1 000 patients traités.

L'analyse des 4 PSUR couvrant la période du 18 mars 2008 au 18 mars 2010 ne retrouve pas de signal particulier en termes de tolérance et d'utilisation du dabigatran. La littérature médicale n'apporte pas d'éléments nouveaux ».

- Données japonaises 2011

Le ministère de la santé japonaise a fait savoir par communiqué de presse le 12 août 2011 qu'entre le 14 mars et le 18 août 2011, cinq décès et 81 saignements sévères ont été enregistrés chez 64 000 personnes, pour la plupart âgées, traitées par dabigatran. Les autorités de santé japonaises ont demandé au laboratoire de publier un avertissement auprès des professionnels de santé à propos des risques de saignements potentiellement mortels associés à cet anticoagulant oral (PRAZAXA au Japon) ; cette information précise également les modifications apportées au RCP japonais. Le Bureau du médicament japonais mentionne l'importance d'évaluer la fonction rénale, de surveiller les signes d'hémorragie et d'éduquer les patients à informer leur médecin devant tout signe hémorragique.

A la demande de la Commission de la transparence le laboratoire a fourni des informations complémentaires.

Parmi les 6 premiers cas rapportés :

- tous les patients étaient traités à la posologie de 220 mg/j
- l'un d'entre eux n'était plus traité par dabigatran depuis 7 jours et recevait de la warfarine
- deux patients avaient une insuffisance rénale sévère qui contre-indique la prise du dabigatran.

Ultérieurement, six cas additionnels ont été rapportés. Parmi ces cas, deux patients avaient une défaillance multiple d'organes, un patient, un cancer gastrique et un patient, une méningite.

Le laboratoire rapporte que parmi les 271 002 patients nord-américains (Etats-Unis d'Amérique) ayant reçu 150 mg x 2/j de dabigatran et (90% des patients, 10% recevant 75 mg x2/j), il a été rapporté 1 158 hémorragies « sérieuses » et 116 hémorragies fatales. Dans l'étude RELY, il y a eu 399 hémorragies sérieuses et 23 hémorragies fatales rapportées parmi les 6 076 patients ayant reçu 150 mg x2/j et les 6 015 patients ayant reçu 110 mg x 2/j.

Mi-novembre 2011, le laboratoire a fait savoir qu'il y aurait eu 260 décès suspects par hémorragie chez des patients traités par dabigatran.

L'agence européenne du médicament (EMA) a fait état le 18 novembre 2011 de ses premières conclusions dont la Commission de la transparence a souhaité prendre connaissance avant de rendre son avis. Ces données s'inscrivent dans le contexte d'une pharmacovigilance active accompagnant l'augmentation rapide de l'utilisation du dabigatran à travers le monde après l'obtention de cette nouvelle indication. Elle a aussi considéré que les modifications du RCP d'octobre 2011 étaient pour le moment adaptées. Il précise désormais que la fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration d'un traitement par dabigatran qui est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (CICr < 30 mL/min). Il est recommandé de surveiller l'état de la fonction rénale pendant le traitement au moins 1 fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations cliniques pouvant être à l'origine d'une détérioration de la fonction rénale comme en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou en association avec certains médicaments.

Le risque hémorragique fait également l'objet d'une surveillance attentive par la FDA¹⁴.

3.3. Conclusion

Le dabigatran (PRADAXA) a été évalué dans l'étude clinique RELY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy).

Cette étude avait pour objectif de démontrer l'efficacité (non infériorité puis éventuellement supériorité) du dabigatran à deux posologies (220 mg/j ou 300 mg/ en 2 prises) par rapport à une dose de warfarine ajustée sur un INR cible compris entre 2 et 3, chez des patients adultes ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire associée à au moins un autre facteur de risque d'AVC. Le critère principal était la survenue de tout type d'AVC et d'embolie systémique. Les 18 113 patients randomisés dont seulement 177 en France ont été traités pendant une durée médiane de 2 ans. La méthodologie de cette étude soulève le problème de l'absence de double insu pour la comparaison avec la warfarine bien que la mesure du critère principal d'efficacité ait été réalisée par un investigateur en aveugle. Les caractéristiques des patients des trois groupes à l'étude ont été comparables, en particulier en termes de formes cliniques de fibrillation auriculaire, d'âge (40% avaient plus de 65 ans) et de niveau de risque thromboembolique. Le pourcentage moyen de patients ayant un INR dans la zone cible (INR 2-3) a été de 64,4 % (médiane 67 %) dans le groupe warfarine ce qui est supérieur à ce que l'on observe en pratique courante.

14 Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) : drug safety communication. Safety review of post-market reports of serious bleeding events. FDA, 12/07/2011.

Efficacité, taille d'effet

Le critère de jugement principal (AVC hémorragique ou ischémique ou embolie systémique) est survenu chez 3,0% avec dabigatran 220 mg/j, 2,2% avec dabigatran 300 mg/j et 3,3% avec warfarine dans la population randomisée (ITT).

- dabigatran 220 mg/j : la non-infériorité a été démontrée par rapport à warfarine : HR = 0,91 ; IC95% [0,73 ; 1,14] ; $p < 0,0001$ (population per protocole).

- dabigatran 300 mg/j : la non-infériorité puis la supériorité (population ITT) ont été démontrées par rapport à warfarine. En effet, la survenue de tout type d'AVC et d'embolie systémique (critère de jugement principal) a été réduite par rapport à la warfarine : HR = 0,65 ; IC95% [0,52 ; 0,81] ; $p = 0,0001$. Cette différence en faveur de dabigatran 300 mg/j, de taille modeste (réduction du risque absolue de 1,1%), est cliniquement pertinente.

En revanche, la réduction de la mortalité toutes causes n'a pas été démontrée.

Les résultats obtenus dans les populations en intention de traiter et per protocole sont homogènes.

La comparaison entre dabigatran et warfarine, étant « en ouvert », induit possiblement un biais dans l'évaluation des critères de jugement.

La fibrillation auriculaire et le risque d'AVC augmentant avec l'âge, l'analyse de la population de sujets âgés est très importante. Or les patients âgés de plus de 80 ans n'ont représenté que 16% des patients inclus dans cette étude ce qui ne permet pas de préciser si cette population, plus à risque de saignements, bénéficiait le plus du dabigatran.

La sous-population des patients qui pourrait bénéficier le plus du dabigatran serait celle ayant un mauvais contrôle de l'effet anticoagulant sous warfarine (INR en dehors de la zone ciblée).

En termes de transposabilité, la nécessité de prendre 2 comprimés chaque jour de PRADAXA peut poser un problème d'observance dans un traitement au long cours et à visée préventive.

Effets indésirables

Le pourcentage d'arrêts de traitement liés aux effets indésirables a été plus élevé avec dabigatran (19% dabigatran 220 mg/j, 20,5% dabigatran 300 mg/j) qu'avec warfarine (15,7%).

Risque hémorragique :

Dans l'étude RELY, le dabigatran n'a pas augmenté le risque hémorragique par rapport à la warfarine, à l'exception du nombre d'hémorragies gastro-intestinales plus fréquentes avec dabigatran 300 mg/j.

Dans l'étude RELY, le dabigatran 110 mg x2 et 150 mg x2 a diminué le risque hémorragique respectivement de 22% et 9% par rapport à la warfarine sauf les hémorragies gastro-intestinales plus fréquentes avec dabigatran 300 mg/j.

La fréquence de l'ensemble des hémorragies a été de 29,2% avec dabigatran 220 mg/j, de 32,8% avec dabigatran 300 mg/j et de 36% avec la warfarine.

- La fréquence des hémorragies majeures a été de 5,7%, 6,6% et 7%, respectivement avec dabigatran 220 mg/j, dabigatran 300 mg/j et warfarine soit une réduction uniquement à la posologie de 220 mg/j de dabigatran (HR 0,80 ; IC95% [0,70 ; 0,93]).

- La fréquence des hémorragies majeures menaçant le pronostic vital a été de 2,4%, 2,9% et 3,6% respectivement avec dabigatran 220 mg/j dabigatran 300 mg/j et warfarine soit une réduction relative de 33 % (0,67 [0,54 ; 0,82]) avec dabigatran 220 mg/j et de 20 % [(0,80 [0,66 ; 0,98]) avec dabigatran 300 mg/j versus warfarine.

- La fréquence des hémorragies intracrâniennes a été de 0,4%, 0,6% et 1,5% respectivement avec dabigatran 220 mg/j dabigatran 300 mg/j et warfarine soit une réduction relative de 70% (0,30 [0,19 ; 0,45]) avec dabigatran 220 mg/j et de 69% (0,41 [0,28 ; 0,60]) avec dabigatran 300 mg/j versus warfarine
- La fréquence des AVC hémorragique a été de 0,2%, 0,2% et 0,7% respectivement avec dabigatran 220 mg/j dabigatran 300 mg/j et warfarine.

Le risque d'hémorragies gastro-intestinales majeures a été plus élevé avec dabigatran 300 mg/j qu'avec la warfarine (risque relatif = 1,47, p=0,0008) principalement chez les personnes âgées de plus de 75 ans. Ce risque, justifie la dose quotidienne de 220 mg/j de dabigatran préconisée selon le RCP mais pose la question de la transposabilité des résultats de RELY dans cette population.

Le bénéfice clinique net apprécié sur la base d'un critère combinant mortalité totale, hémorragies majeures et quatre événements vasculaires majeurs (AVC, embolie systémique, IDM et embolie pulmonaire) reste néanmoins en faveur du dabigatran 300 mg/j, avec une taille d'effet modeste (gain de 10 % par rapport à la warfarine).

Le risque hémorragique sous dabigatran (PRADAXA) fait l'objet d'une surveillance attentive de l'EMA et de la FDA.

Autres effets indésirables

L'incidence annuelle des infarctus du myocarde a été plus élevée avec dabigatran 220 mg/j et 300 mg/j (0,82% et 0,81%) qu'avec warfarine (0,64%). Cette augmentation, non statistiquement significative, ne semble pas liée à la posologie de dabigatran.

Les troubles digestifs (dyspepsie, diarrhée, nausées) ont été plus fréquemment rapportés avec dabigatran qu'avec warfarine

La tolérance hépatique entre dabigatran et warfarine a été similaire après un suivi médian de 2 ans.

Il reste difficile d'apprécier les risques éventuels de la substitution de l'association AVK antiagrégants plaquettaires (AAP) par celle de dabigatran/AAP et ceux liés à la nécessité d'arrêter l'anticoagulation en situation d'urgence, en l'absence d'antidote au dabigatran.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Le rapport efficacité/effets indésirables du dabigatran est important.

Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par les accidents vasculaires cérébraux et les embolies systémiques est important du fait de leur fréquence et/ou des conséquences souvent invalidantes qu'ils entraînent.

Pouvoir disposer d'un traitement préventif de ces événements, en particulier chez les sujets à risque, constitue un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le plan national AVC 2010-2014.

Au vu des données disponibles d'efficacité versus warfarine, il pouvait être attendu un impact important du dabigatran (PRADAXA) sur la morbidité. Cependant, du fait de la survenue d'événements indésirables graves parfois mortels (en particulier événements hémorragiques), cet impact est modéré.

L'impact sur la mortalité toutes causes n'est pas établi.

L'impact sur la qualité de vie n'est pas documenté. Un impact sur l'organisation des soins est attendu, du fait notamment de l'absence de nécessité de surveillance biologique spécifique, contrairement aux AVK, mais cet impact n'est pas documenté.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée, en particulier du fait des éléments suivants : la démonstration de l'efficacité ne repose que sur un essai ouvert randomisé versus warfarine qui n'est pas le comparateur le plus utilisé en France (où la fluindione est la plus fréquemment prescrite), l'effectif de patients français inclus dans cet essai est réduit, la proportion des patients très âgés (>80 ans) est limitée, les traitements concomitants limités et la persistance de ce traitement à moyen et long terme n'est pas garantie, du fait en particulier d'hémorragies gastro-intestinales plus fréquentes.

En conséquence, le dabigatran (PRADAXA) apporte une réponse supplémentaire, partielle, au besoin de santé publique identifié.

Au total, un intérêt de santé publique faible est attendu pour le dabigatran (PRADAXA) en traitement préventif de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients adultes à risque présentant une FA non valvulaire.

PRADAXA est un traitement préventif de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention (en cas de mauvais contrôle de l'INR sous AVK) chez les patients à risque thromboembolique modéré à important tel que défini dans l'indication AMM.

Il existe des alternatives médicamenteuses à la prescription du dabigatran : les anticoagulants oraux antivitamine K.

En conclusion, le service médical rendu par PRADAXA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

A la posologie de 150x2 mg/j, le dabigatran (PRADAXA) a été plus efficace que la warfarine pour prévenir la survenue d'un AVC chez des patients ayant une fibrillation atriale et au moins un facteur de risque. Le risque de survenue d'une hémorragie intracérébrale a été réduit sous dabigatran. Cependant, l'estimation de la quantité d'effet a pu être biaisée car l'étude a été réalisée en ouvert. A cette posologie, il y a eu davantage d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables avec notamment un risque accru d'hémorragies gastro-intestinales graves.

A la posologie de 110 mg x2/j, seule la non infériorité par rapport à la warfarine a été démontrée.

L'absence de surveillance de l'hémostase avec dabigatran ne doit pas conduire à privilégier systématiquement sa prescription par rapport à celle d'un AVK en particulier lorsque la posologie recommandée est de 110 mgx2/j chez les patients les plus âgés (au-delà de 75-80 ans) et/ou à risque hémorragique élevé (insuffisance rénale, traitement concomitant par aspirine ou clopidogrel du fait d'une coronaropathie). Or, ce sont ces patients qui représentent une part substantielle des patients éligibles à un traitement anticoagulant dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et d'embolie systémique chez des patients adultes ayant une fibrillation atriale.

En conséquence, la Commission considère que PRADAXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anticoagulants antivitamine K.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les anticoagulants oraux antivitamine K représentent le traitement antithrombotique de référence en cas de fibrillation auriculaire chez des patients à haut risque d'AVC. Chez les patients à risque modéré d'AVC (avec un seul facteur de risque), l'aspirine est aussi recommandée. Chez les patients sans facteur de risque, l'aspirine est un traitement de 1^{ère} intention¹⁵.

Les antivitamines K sont efficaces pour prévenir le risque thromboembolique associé à la fibrillation auriculaire (FA) mais au prix d'un risque accru d'hémorragie majeure (notamment intracrânienne). Ces médicaments ont plusieurs autres inconvénients importants :

- une marge thérapeutique étroite : les AVK sont, selon l'AFSSAPS, une cause majeure de iatrogénie médicamenteuse à l'origine de 13 % des hospitalisations soit 17 000 hospitalisations par an dues aux complications hémorragiques et seraient responsables de près de 4 000 décès par an.

- une réponse individuelle variable : elle peut-être expliquée par l'existence d'interactions avec de nombreux médicaments (AINS, des antibiotiques et des antimycosiques, statines, antiépileptiques, glucocorticoïdes ...) et avec les aliments riches en vitamine K (choux, asperges par exemple) ou être liée à un polymorphisme génétique.

Ces éléments nécessitent une prise régulière à heure fixe de l'AVK, une surveillance régulière du niveau d'anticoagulation par la mesure de l'INR (International Normalized Ratio) avec tenue d'un carnet de suivi de l'INR.

Les difficultés et contraintes inhérentes à l'utilisation des AVK expliqueraient pour partie que la prescription de ces médicaments et leur suivi ne sont pas optimaux. En France, jusqu'à 50 % des patients ayant une FA et relevant d'un traitement anticoagulant ne recevraient pas d'AVK.

Place du dabigatran dans la prise en charge de la fibrillation atriale

PRADAXA est indiqué chez les patients adultes ayant une FA non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :

- Antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique

15 Hirsh J et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008;133 :547S-548S.

- Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %
- Insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 New York Heart Association (NYHA)
- Age ≥ 75 ans
- Age ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète de type 2, coronaropathie ou hypertension artérielle ».

Le dabigatran a une activité anticoagulante dose-dépendante prédictible. Il ne nécessite pas de surveillance biologique de l'hémostase (pas de contrôle de l'INR) et d'ajustement posologique : chez les patients ayant une FA non valvulaire associée à au moins un autre facteur de risque d'AVC, la posologie recommandée est de 150 mg x2/j (300 mg/j). Cependant, la fonction rénale doit être surveillée attentivement (mesure de la clairance de la créatinine) notamment chez les patients fragilisés (grand âge, existence de co-morbidités importantes, risque hémorragique élevé notamment).

La co-administration avec les inhibiteurs puissants de la P-gp (amiodarone, vérapamil et quinidine) doit faire l'objet d'une surveillance attentive, il existe un risque de surdosage en dabigatran même si aucune adaptation de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec l'amiodarone ou la quinidine (cf. RCP).

Comme avec tout anticoagulant, le dabigatran doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque hémorragique, en particulier chez ceux ayant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min), un âge ≥ 75 ans, un faible poids < 50 kg ou en cas d'association avec un inhibiteur puissant de la P-gp. Le dabigatran ne doit pas être utilisée en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min). Chez les patients de plus de 75 ans et chez ceux à sur-risque hémorragique, la posologie recommandée est de 110 mg x2/j.

L'association antiagrégant plaquettaire + dabigatran augmente le risque hémorragique.

Les patients qui seraient susceptibles le plus de bénéficier du dabigatran sont ceux ayant un risque thromboembolique important ou chez lesquels le contrôle de l'INR (zone cible : INR compris entre 2 et 3) n'est pas obtenu sous AVK. Mais ces patients requièrent une surveillance clinique étroite et la nécessité d'une prise biquotidienne de dabigatran peut aussi altérer l'adhésion au traitement. Or, le degré de l'anticoagulation avec le dabigatran n'est pas mesurable en pratique courante.

On ne dispose pas d'antidote au dabigatran. Ce qui pose problème dans les situations cliniques (intervention chirurgicale, hémorragies ...) où l'effet anticoagulant doit être interrompu rapidement.

4.4. Population cible

La population cible du dabigatran (PRADAXA) est représentée par les patients ayant une fibrillation auriculaire avec au moins un des facteurs de risque thromboembolique suivants :

- Antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %
- Insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 New York Heart Association (NYHA)
- Age ≥ 75 ans
- Age ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète de type 2, coronaropathie ou hypertension artérielle ».

La prévalence de la FA est estimée entre 1 et 2 % de la population générale adulte. Appliqué à la population générale française, il y aurait entre 490 000 et 980 000 personnes atteintes de fibrillation auriculaire en France.

D'après une enquête observationnelle Cegedim (étude non publiée), parmi les 60 328 037 patients ayant consulté au moins une fois un médecin généraliste en 2009 et ce quel qu'en soit le motif, 569 298 patients ont eu au moins un diagnostic de fibrillation auriculaire, soit 0,9 % des patients ayant consulté en 2009.

Selon cette enquête, parmi les 569 298 patients diagnostiqués avec une FA, 88 % soit 501 097 patients, avaient au moins un facteur de risque (CHADS2 ≥ 1).

Sur ces bases, la population cible de PRADAXA est estimée à environ 500 000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivités et divers services publics dans l'indication « Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % ; insuffisance cardiaque symptomatique, classe \geq 2 New York Heart Association (NYHA) ; âge \geq 75 ans ou un âge \geq 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète de type 2, coronaropathie ou hypertension artérielle » et à la posologie de l'AMM.

La Commission réévaluera cette spécialité à l'issue de l'évaluation des autres nouveaux anticoagulants indiqués dans la prévention des AVC secondaires à une fibrillation atriale non valvulaire.

Demande de données complémentaires et justification :

Eu égard aux résultats de l'étude RELY et des questions qu'elle pose, la Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires documentant l'intérêt thérapeutique du dabigatran (PRADAXA) en conditions réelles d'utilisation par rapport à la prise en charge habituelle des patients à risque ayant une FA non valvulaire. Ces données concernent :

- les caractéristiques des patients traités, en particulier âge, sexe, antécédents et facteurs de risque cardio-vasculaires,
- les conditions d'utilisation de PRADAXA : motifs de mise sous traitement (notamment prescription de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention et facteurs de risque associés à la FA), traitement anticoagulant antérieur éventuel et niveau de contrôle alors obtenu, traitements concomitants (en particulier antiagrégants plaquettaires et médicaments à risque d'interaction), posologie prescrite (dosage, quantité administrée quotidiennement et durée de prescription), fréquence et motifs des arrêts éventuels de traitement et traitements instaurés en relais,
- l'impact sur la morbi-mortalité (événements évités et effets indésirables, en particulier hémorragiques), l'adhésion au traitement et la qualité de vie, à moyen et long termes.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%.