

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **ELIQUIS** (apixaban), anticoagulant par voie orale

**Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire et la prévention des récurrences chez l'adulte par rapport aux autres anticoagulants oraux**

#### L'essentiel

- ▶ ELIQUIS a désormais l'AMM chez l'adulte dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et dans la prévention de leur récurrence.
- ▶ À court terme (6 mois), son efficacité a été non-inférieure à l'énoxaparine/warfarine dans le traitement initial des TVP et des EP, après un premier épisode, le plus souvent idiopathique, avec un risque hémorragique plus faible.
- ▶ À long terme (12 mois), son efficacité a été démontrée versus placebo dans la prévention des récurrences des TVP et des EP et des décès toutes causes sans mise en évidence d'augmentation du risque hémorragique.
- ▶ On ne dispose ni d'un moyen de surveillance de son degré d'anticoagulation, ni d'un antidote en cas de nécessité d'interruption rapide de l'effet anticoagulant.

#### Indications préexistantes

ELIQUIS a déjà l'AMM en :

- Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT); âge  $\geq$  75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA  $\geq$  II).

- Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou

Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

#### Stratégie thérapeutique

Le traitement anticoagulant des TVP comprend une héparine non fractionnée (HNF), une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou le fondaparinux, par voie parentérale, avec un relais précoce par antivitamine K (AVK).

Le traitement anticoagulant des EP est une HNF administrée en IV quel que soit le degré de gravité. Un relais par anticoagulant oral est mis en œuvre rapidement. Chez les patients ayant une EP non compliquée, sans défaillance hémodynamique, une HBPM est une alternative aux HNF. En l'absence de risque hémorragique important, le fondaparinux par voie SC est aussi une alternative.

##### ■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription d'ELIQUIS dans le traitement des ETEVE et la prévention de leurs récurrences, n'est préconisée qu'en 2<sup>ème</sup> intention, à savoir dans les cas suivants :

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

- L'utilisation de l'apixaban n'est pas préconisée chez les patients âgés (>75 ans), avec une insuffisance rénale ou ayant un faible poids (<60kg) ; peu représentés dans les études disponibles les données chez ces patients son insuffisantes. Les données disponibles ne permettent pas non plus de recommander l'apixaban dans le traitement des ETEV chez les patients ayant un cancer.
- La décision de poursuivre le traitement par apixaban pour prévenir les récurrences au long cours doit être étudiée au cas par cas après évaluation du bénéfice thérapeutique et du risque hémorragique. Si la poursuite du traitement semble pertinente, le report du traitement initial efficace et bien toléré vers un autre anticoagulant oral, n'est pas justifié.

## Données cliniques

- L'apixaban a démontré sa non-infériorité (mais pas sa supériorité) par rapport au traitement standard énoxaparine/warfarine chez les 5 395 patients inclus en termes de réduction de l'incidence des ETEV symptomatiques (fatales ou non) ou décès liés aux ETEV après 6 mois de traitement RR= 0,84 ; IC<sub>95%</sub> [0,60;1,18]. Les patients inclus avaient développé un premier ETEV, incident idiopathique le plus souvent. L'apixaban a réduit le risque d'hémorragies majeures versus énoxaparine/warfarine après 6 mois de traitement de 1,13% (RAR) IC<sub>95%</sub> [0,56% ; 1,70%], RR = 0,31 ; IC<sub>95%</sub> [0,17 ; 0,55] ; p < 0,0001 (supériorité démontrée).
- Chez 2 482 patients ayant eu un premier ETEV symptomatique et ayant reçu pendant 6 à 12 mois un traitement anticoagulant sans récurrence, la poursuite du traitement par apixaban 2,5 mg (ou le report vers celui-ci) a réduit de 7,79% IC<sub>95%</sub> [5,26 ; 10,32] le risque de récurrence(s) sous forme de TVP ou d'EP ou le risque de décès toutes causes à 12 mois par rapport à l'arrêt du traitement (administration d'un placebo) RR= 0,33 IC<sub>95%</sub> [0,22 ; 0,48] p<0,0001 pour cet événement.
- Cette efficacité n'a pas été accompagnée d'une majoration du risque hémorragique. Néanmoins, la transposabilité de ces résultats à la pratique quotidienne n'est pas assurée. Aucune étude clinique n'a comparé entre eux les anticoagulants oraux dans cette indication.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par ELIQUIS est important
- ELIQUIS n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu\*\*(ASMR V) dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 01 avril 2015 (CT-13901) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>i</sup> \*\* 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 collectivité.

\*\* 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 »