

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

LIXIANA (edoxaban), anticoagulant par voie orale

Pas d'avantage clinique démontré par rapport aux autres anticoagulants oraux dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire et la prévention de leur récurrence

L'essentiel

- ▶ LIXIANA (30 mg et 60 mg) a l'AMM dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), de l'embolie pulmonaire (EP) et dans la prévention de leur récurrence.
- ▶ Le dosage à 15 mg est réservé au cours du relais d'un traitement de LIXIANA par AVK.
- ▶ Il est indiqué en relais d'un traitement par héparine.
- ▶ L'efficacité de l'héparine/edoxaban a été non-inférieure à celle de l'héparine/warfarine à 12 mois, avec un risque hémorragique qui semble similaire.
- ▶ Les données sont limitées chez les patients âgés de plus de 75 ans, les insuffisants rénaux et les patients de faible poids corporel.
- ▶ 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.

Autre indication*

LIXIANA a également l'AMM en prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) chez les patients adultes ayant une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et au moins un facteur de risque.

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 I.V. 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.

Le rivaroxaban et l'apixaban représentent des alternatives de 2nde intention.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Le traitement associant héparine/edoxaban est une nouvelle alternative à la prescription d'un traitement par héparine/AVK.

Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de l'edoxaban comme celle des autres anticoagulants oraux non AVK est préconisée en deuxième intention, à savoir chez :

- les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;

* Cette synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

- 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.

La place de LIXIANA par rapport au fondaparinux et aux autres anticoagulants oraux n'est pas connue.

Données cliniques

- Une étude de non-infériorité a comparé l'héparine/edoxaban à l'héparine/warfarine dans le traitement de la TVP aiguë et de l'EP et la prévention de leurs récurrences chez plus de 8000 patients adultes traités pendant 3, 6 ou 12 mois. Les patients ont reçu 60 mg d'edoxaban ou une dose réduite de 30 mg s'ils étaient considérés à risque hémorragique (CICr entre 30 et 50 ml/min, poids ≤ 60 kg et/ou traitement concomitant par certains inhibiteurs de la P-gp).
- A 12 mois, quelle que soit la durée de traitement anticoagulant reçu, la non-infériorité du traitement héparine/edoxaban a été démontrée versus héparine/warfarine sur le critère principal d'efficacité (récurrences de TVP et d'EP fatales ou non) : 3,1% dans le groupe héparine/edoxaban et 3,6% dans le groupe héparine/warfarine (population PP : HR=0,87 ; IC_{95%} [0,69-1,11]).
- La supériorité de l'edoxaban par rapport à la warfarine n'a pas été démontrée sur le critère combiné associant les récurrences d'ETE et la mortalité toutes causes à 12 mois (critère secondaire).
- Les hémorragies « cliniquement pertinentes » (critère principal de tolérance associant hémorragies majeures et hémorragies non majeures cliniquement significatives) ont été observées moins fréquemment dans le groupe héparine/edoxaban au cours de la période de traitement (8,5%) par rapport au groupe héparine/warfarine (10,3%; HR 0,81; IC_{95%} [0,71 à 0,94]). Il n'a néanmoins pas été mis en évidence de différence sur la survenue d'hémorragies majeures entre les deux groupes (1,4% versus 1,6%, HR=0,84 ; IC_{95%} [0,59-1,21]). Ces critères n'ont pas été intégrés dans la procédure d'analyse séquentielle hiérarchique.
- Cinq hémorragies intracrâniennes sont survenues sous edoxaban (0,1% ; aucune fatale) et 18 sous warfarine (0,4% ; 6 fatales) ainsi que 27 hémorragies gastro-intestinales sous edoxaban (0,7%) versus 18 sous warfarine (0,4%).
- La transposabilité de ces résultats à la pratique courante n'est pas assurée.
- Aucune étude clinique n'a comparé entre eux les anticoagulants oraux d'action directe dans cette indication.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par LIXIANA est important dans cette indication.
- LIXIANA, en relais d'un traitement par héparine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire et de prévention de leur récurrence, qui comprend les AVK et les anticoagulants oraux non-AVK.
- Avis favorable au remboursement en 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 6 juillet 2016 (CT-15406) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 »