

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
24 janvier 2018

Date d'examen par la Commission : 27 septembre 2017

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 11 octobre 2017
a fait l'objet d'une audition le 10 janvier 2018 et d'observations écrites examinées le 24
janvier 2018.*

dabigatran etexilate**PRADAXA 75 mg, gélule**

B/10 (CIP : 34009 385 255 4 0)

B/30 (CIP : 34009 385 256 0 1)

B/60 (CIP : 34009 385 257 7 9)

PRADAXA 110 mg, gélule

B/10 (CIP : 34009 385 260 8 0)

B/30 (CIP : 34009 385 261 4 1)

B/60 (CIP : 34009 385 262 0 2)

PRADAXA 150 mg, gélule

B/60 1 (CIP : 34009 419 453 8 0)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

Code ATC	B01AE07 (Antithrombotiques, inhibiteurs directs de la thrombine)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu, de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible à la demande de la Commission.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> - 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 ≥ II) ; diabète ; hypertension artérielle. - Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédures centralisées) : <ul style="list-style-type: none">- 18 mars 2008 : thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique (gélules à 75 et à 110 mg),- 1^{er} août 2011 : prévention des AVC/ES en cas de FANV (gélules à 110 et à 150 mg),- 3 juin 2014 : traitement des TVP et EP et la prévention de leurs récurrences (indication non remboursable).
Classification ATC	2017 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AE Inhibiteurs directs de la thrombine B01AE07 dabigatran etexilate

02 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant le rapport d'évaluation et après débat et vote, la Commission estime :

02.1 Service Médical Rendu

2.1.1 Prévention de l'AVC et de l'ES dans la FANV

► 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 FANV (FA non valvulaire) engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications, telles que l'AVC qui se caractérise par sa sévérité et altère fortement la qualité de vie.

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive, pour lequel il existe désormais un agent de neutralisation spécifique.

► Il existe des alternatives médicamenteuses, dont les AVK et les trois autres anticoagulants non antivitamine K.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du dabigatran dans cette indication reste moyen : l'étude pivot RE-LY versus warfarine a été réalisée en ouvert, ce qui rend incertain l'appréciation attendue de la quantité d'effet (avec une possible surestimation de l'effet en sa faveur). Les avantages en termes d'hémorragies intracrâniennes doivent être mis en regard des effets du dabigatran sur les hémorragies digestives et la survenue de syndrome coronaire aigu.

► Lorsque la stratégie thérapeutique fait envisager un AOD, le choix pour prescrire le dabigatran doit tenir compte du fait :

- que les principales données cliniques reposent sur une étude pivot ouverte, donc de plus faible de niveau de preuve que celles ayant évalué les trois autres AOD,
- qu'il est le seul AOD exposant les patients à une majoration du risque de SCA par rapport à la warfarine,
- qu'il est l'AOD le plus éliminé par voie rénale et le seul contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr entre 15 et 29 ml/min),
- qu'il est le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : PRADAXA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication par rapport aux autres anticoagulants oraux.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PRADAXA est modéré en prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients ayant une FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque.

2.1.2 Thromboprophylaxie en chirurgie programmée pour PTH/PTG

► La maladie thromboembolique veineuse est une maladie grave pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive, pour lequel il existe désormais un agent de neutralisation spécifique.

► Il existe plusieurs alternatives médicamenteuses, par voie orale ou injectable.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du dabigatran dans cette indication est moyen, sachant que la perte d'efficacité consentie par rapport à l'énoxaparine (non-infériorité) n'est pas clairement contrebalancée par un avantage, notamment par une réduction du risque hémorragique. De plus, deux autres anticoagulants d'action directe (apixaban, rivaroxaban) sont désormais disponibles, avec une efficacité préventive (ETEV + décès) supérieure à celle de l'énoxaparine et sans augmentation du risque hémorragique.

► Lorsque la stratégie thérapeutique fait envisager un AOD, le choix pour prescrire le dabigatran doit tenir compte du fait :

- que dans les études pivots l'apixaban et le rivaroxaban ont été plus efficaces que l'énoxaparine sur le critère ETEV + décès sans augmentation du risque hémorragique, et le dabigatran non-inférieur à l'énoxaparine et sans avantage sur le plan des hémorragies majeures,
- qu'il est l'AOD le plus éliminé par voie rénale et le seul contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr entre 15 et 29 ml/min) ;
- qu'il est le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : PRADAXA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication par rapport aux autres anticoagulants oraux.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PRADAXA, 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, est modéré.

02.2 Amélioration du Service Médical Rendu

2.2.1 Prévention de l'AVC et de l'ES dans la FANV

Les nouvelles données disponibles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation précédente de la Commission, qui considère que les spécialités PRADAXA 110 mg et 150 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque, qui comprend les AVK et les anticoagulants non-AVK.

2.2.2 Thromboprophylaxie en chirurgie pour programmée PTH/PTG

Les nouvelles données disponibles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation précédente de la Commission, qui considère que PRADAXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou, qui comprend les anticoagulants oraux non-AVK, les héparines et le fondaparinux.

03 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications suivantes et aux posologies de l'AMM :

- « 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 facteurs de risque tels que [...] »,
- « Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou ».

► Taux de remboursement proposé : 30 %

► Recommandations de bon usage

Les études observationnelles dans la fibrillation atriale non valvulaire analysées par la Commission, et notamment celles demandées lors des évaluations initiales, ont identifié différents mésusages des AOD, notamment les sous-dosages intentionnels qui exposent les patients à une moindre efficacité du traitement anticoagulant, et leur utilisation dans des populations pour lesquelles ce traitement anticoagulant par AOD n'est ni indiqué ni recommandé (CHA2DS2-VASC=0 et maladie valvulaire). Des pratiques similaires existent également sous AVK, bien qu'elles semblent moins fréquentes. Leur prescription chez des patients CHA2DS2-VASC=0 a été observée dans ces mêmes études et des cas de sous-dosages intentionnels ont également été signalés par des experts. La Commission rappelle que le non-respect des RCP des anticoagulants oraux expose les patients à une augmentation du risque thrombotique ou hémorragique.

► Demande de données

La Commission souhaite que les analyses des études observationnelles en cours soient améliorées dans l'objectif de mieux étayer les évaluations à venir.