



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 JUILLET 2020

dabigatran

PRADAXA 75 mg, gélule

PRADAXA 110 mg, gélule

PRADAXA 150 mg, gélule

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans :

- La prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou ;
- La 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 (pour plus de précisions cf. AMM).

Service médical rendu désormais important (auparavant il était modéré) dans la prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients atteints de FANV au regard des nouvelles données disponibles notamment des résultats des études observationnelles, et maintien du SMR dans la prévention des ETE en chirurgie programmée faute de nouvelles données.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique (ES) dans la FANV

La prise en charge des patients avec FA comprend deux types d'interventions associées au contrôle des facteurs favorisants (hypovolémie, hypokaliémie, hypoxie, ...) et des comorbidités (HTA, diabète, insuffisance cardiaque, valvulopathies, ...) : le contrôle de la fréquence cardiaque et du trouble du rythme, et la prévention des événements thromboemboliques.

La prescription d'un traitement anticoagulant oral chez les patients atteints d'une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) pour la prévention des événements thromboemboliques dépend du risque thromboembolique du patient, évalué par le score CHA2DS2-VASc.

Lors de l'instauration du traitement anticoagulant, la Commission considère qu'un AVK ou un AOD peut être prescrit en première intention. Le choix entre ces deux familles d'anticoagulants sera fait au cas par cas en tenant compte d'un nombre important de critères, notamment de l'âge, du poids, de l'état de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance et de la préférence du patient après information adaptée. Tous ces anticoagulants sont susceptibles d'induire des hémorragies graves, notamment gastrointestinales. A la différence des AOD, on dispose pour les AVK de davantage de recul dans leur utilisation et de la possibilité de surveiller le degré d'anticoagulation, en particulier chez les patients les plus fragiles.

Lorsqu'un AOD est envisagé (apixaban, dabigatran, édoxaban ou rivaroxaban), le choix doit tenir compte des caractéristiques du patient concerné ainsi que des profils pharmacologiques et des modalités de prescription propres à chaque médicament.

Place du produit :

Compte tenu :

- des nouvelles données cliniques disponibles rassurantes quant au profil de tolérance du dabigatran dans des populations spécifiques (en cas d'ablation par cathéter ou d'intervention coronarienne percutanée avec pose de stent),
- des résultats des études observationnelles, en particulier de l'étude française ENGEL 2 réalisée à partir du SNIIRAM sur l'année 2013, avec un recul désormais de 3 ans, qui :
 - confortent le profil d'efficacité et de tolérance hémorragique du dabigatran 110 mg et 150 mg par rapport aux AVK,
 - n'ont pas mis en évidence de nouveau signal ou de surrisque de SCA entre le dabigatran et les AVK, rassurant ainsi sur les doutes identifiés par la Commission suite aux résultats de l'étude pivot RE-LY par rapport à la warfarine avec un risque de SCA après un suivi médian de 2 ans,
- qu'il est le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique,
- et bien que le risque d'infarctus du myocarde soit toujours un risque important potentiel dans la dernière version du PGR,

la Commission considère que PRADAXA (dabigatran) est désormais un médicament de première intention au même titre que les autres AOD chez les patients atteints de FANV.

Thromboprophylaxie en chirurgie programmée pour PTH ou PTG

Après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur pour pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou, le risque thromboembolique est élevé et nécessite systématiquement une thromboprophylaxie pharmacologique, associée ou non à des mesures mécaniques.

Les anticoagulants recommandés en 1ère intention pour la thromboprophylaxie à court terme sont les héparines de bas poids moléculaire (HBPM non-infériorité par rapport aux HNF), le fondaparinux 2,5 mg (ARIXTRA 2,5 mg) et les AOD. La durée de traitement est de 9 à 14 jours maximum selon la spécialité (cf. RCP). Une héparine non fractionnée (HNF ; données de morbi-mortalité disponibles pour les HNF) est préconisée en cas d'insuffisance rénale sévère.

La poursuite de la thromboprophylaxie est recommandée en cas de pose d'une prothèse totale de hanche. Seuls certaines HNF, les AOD et deux HBPM (énoxaparine et daltéparine) sont recommandés jusqu'à 35 à 38 jours selon la spécialité (cf. RCP).

La prescription de l'énoxaparine ou d'un anticoagulant oral d'action directe peut être envisagée en 1ère intention. Lorsqu'un AOD est envisagé, le choix doit tenir compte des caractéristiques du patient concerné ainsi que des profils pharmacologiques et des modalités de prescription propres à chaque médicament.

Place du produit :

En l'absence de nouvelle donnée clinique, et au regard des données initiales déjà analysées par la Commission, la place de PRADAXA (dabigatran) n'est pas modifiée dans cette indication.

Lorsque la stratégie thérapeutique fait envisager un AOD, le choix pour prescrire PRADAXA (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 (CICr entre 15 et 29 ml/min) ;
- qu'il est le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique.

► Recommandations particulières

Recommandations de bon usage

Conformément à son avis précédent, la Commission rappelle que le non-respect des RCP des anticoagulants oraux expose les patients à une augmentation du risque thrombotique ou hémorragique. Les études observationnelles avaient identifié l'existence de mésusages des AOD dans la population traitée pour une fibrillation atriale non valvulaire, en particulier des sous-dosages et une utilisation dans des populations pour lesquelles ce traitement n'est ni indiqué ni recommandé (CHA2DS2-VASC=0).

Motifs de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation du SMR et de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande du laboratoire
Indications concernées	<p>PRADAXA 75 mg et 110 mg : « Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (EDEV) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. »</p> <p>PRADAXA 110 mg et 150 mg : « 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 : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT), âge ≥ 75 ans, insuffisance cardiaque (classe NYHA ≥ 2), diabète, hypertension artérielle. »</p>
SMR	<p>► Prévention de l'AVC et de l'ES dans la FANV Le SMR <u>est désormais important</u> en prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients ayant une FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque.</p> <p>► Thromboprophylaxie en chirurgie programmée pour PTH/PTG Le SMR <u>reste modéré</u> 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.</p>
ISP	PRADAXA (dabigatran) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux autres anticoagulants oraux.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>► Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique (ES) dans la FANV Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des nouvelles données cliniques disponibles rassurantes quant au profil de tolérance du dabigatran dans des populations spécifiques (en cas d'ablation par cathéter ou d'intervention coronarienne percutanée avec pose de stent), - des résultats des études observationnelles, en particulier de l'étude française ENGEL 2 réalisée à partir du SNIIRAM sur l'année 2013, avec un recul désormais de 3 ans, qui : <ul style="list-style-type: none"> • confortent le profil d'efficacité et de tolérance hémorragique du dabigatran 110 mg et 150 mg par rapport aux AVK, • n'ont pas mis en évidence de nouveau signal ou de surrisque de SCA entre le dabigatran et les AVK, rassurant ainsi sur les doutes identifiés par la Commission suite aux résultats de l'étude pivot RE-LY par rapport à la warfarine avec un risque de SCA après un suivi médian de 2 ans, - qu'il est le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique, - et bien que le risque d'infarctus du myocarde soit toujours un risque important potentiel dans la dernière version du PGR, <p>la Commission considère que PRADAXA (dabigatran) est désormais un médicament de première intention au même titre que les autres AOD chez les patients atteints de FANV.</p> <p>► Thromboprophylaxie en chirurgie programmée pour PTH ou PTG En l'absence de nouvelle donnée clinique, et au regard des données initiales déjà analysées par la Commission, la place de PRADAXA (dabigatran) n'est pas modifiée dans cette indication. Lorsque la stratégie thérapeutique fait envisager un AOD, le choix pour prescrire PRADAXA (dabigatran) doit tenir compte du fait :</p> <ul style="list-style-type: none"> - que dans les études pivots l'apixaban et le rivaroxaban ont été plus efficaces que l'énoxaparine sur le critère EDEV + 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 (CICr entre 15 et 29 ml/min) ; - qu'il est le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique.

La Commission rappelle que PRADAXA (dabigatran) dispose d'une AMM dans le traitement et la prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) chez l'adulte. Néanmoins la Commission n'a jamais évalué la place de PRADAXA (dabigatran) dans cette indication dans la mesure où le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement. Cette indication ne peut donc être prise en charge par l'assurance maladie.

La Commission rappelle que PRADAXA (dabigatran) dispose d'une AMM dans le traitement et la prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) chez l'adulte. Néanmoins la Commission n'a jamais évalué la place de PRADAXA (dabigatran) dans cette indication dans la mesure où le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement. Cette indication ne peut donc être prise en charge par l'assurance maladie.

Recommandations

► **Recommandations de bon usage**

Conformément à son avis précédent, la Commission rappelle que le non-respect des RCP des anticoagulants oraux expose les patients à une augmentation du risque thrombotique ou hémorragique. Les études observationnelles avaient identifié l'existence de mésusages des AOD dans la population traitée pour une fibrillation atriale non valvulaire, en particulier des sous-dosages et une utilisation dans des populations pour lesquelles ce traitement n'est ni indiqué ni recommandé (CHA2DS2-VASC=0).

Il s'agit d'une demande de réévaluation du service médical rendu (incluant l'intérêt de santé publique) et de la place dans la stratégie thérapeutique de PRADAXA (dabigatran) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les deux indications actuellement inscrites au remboursement :

- « Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou » ;
- « 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 : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire, âge ≥ 75 ans, insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II), diabète, hypertension artérielle ».

PRADAXA (dabigatran) a obtenu l'AMM le :

- 18 mars 2008 dans la « 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^{er} aout 2011 dans la « 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 » ;
- 3 juin 2014 dans le « Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récives de TVP et d'EP chez l'adulte ». **PRADAXA (dabigatran) n'a jamais été évalué par la Commission de la Transparence dans cette indication dans la mesure où le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement¹, et n'est, de ce fait, pas pris en charge dans cette indication.**

Lors de la réévaluation des anticoagulants oraux en 2018², la Commission avait considéré pour chacune de ces deux indications que :

- le service médical rendu (SMR) de PRADAXA (dabigatran) **est modéré**, avec un rapport efficacité/effets indésirables moyen (cf. tableau ci-dessous) ;
- PRADAXA (dabigatran) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique ;
- Lorsque la stratégie thérapeutique fait envisager le recours à un anticoagulant oral direct (AOD), le choix pour prescrire le dabigatran doit tenir compte de plusieurs éléments, dont les données cliniques disponibles et la fonction rénale (cf. tableau ci-dessous) ;
- Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie thérapeutique.

Cette évaluation s'est basée en particulier sur les résultats des études pivots et des données observationnelles françaises dont ENGEL 2 avec un recul d'un an.

A cette occasion, la Commission a maintenu le **SMR important** des 3 autres AOD (apixaban, rivaroxaban et édoxaban) dans les indications concernées.

Le tableau ci-dessous précise les conclusions de cette réévaluation dans les deux indications concernées (avis du 24 janvier 2018).

¹ Avis d'extension d'indication non demandée de la Commission relatif à PRADAXA du 4 novembre 2015. Disponible sur le site internet <http://has-sante.fr>

² Avis de réévaluation de la commission de la Transparence relatif à PRADAXA du 24 janvier 2018. Disponible sur le site internet <http://has-sante.fr>

	Prévention de l'AVC et de l'ES dans la FANV	Thromboprophylaxie en chirurgie programmée pour PTH/PTG		
Rapport efficacité/effets indésirables	« 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 ».	« 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 (ETEVE + décès) supérieure à celle de l'énoxaparine et sans augmentation du risque hémorragique ».		
ISP	Non			
Place dans la stratégie thérapeutique	<p style="text-align: center;">Lorsque la stratégie thérapeutique fait envisager un AOD, le choix pour prescrire le dabigatran doit tenir compte du fait :</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> - 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 à une majoration du risque de SCA par rapport à la warfarine, </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> - que dans les études pivots l'apixaban et le rivaroxaban ont été plus efficaces que l'énoxaparine sur le critère ETEVE + décès sans augmentation du risque hémorragique, et le dabigatran non-inférieur à l'énoxaparine et sans avantage sur le plan des hémorragies majeures, </td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> - qu'il est l'AOD le plus éliminé par voie rénale et le seul contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (CICr entre 15 et 29 ml/min), - qu'il est le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique. 		<ul style="list-style-type: none"> - 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 à une majoration du risque de SCA par rapport à la warfarine, 	<ul style="list-style-type: none"> - que dans les études pivots l'apixaban et le rivaroxaban ont été plus efficaces que l'énoxaparine sur le critère ETEVE + décès sans augmentation du risque hémorragique, et le dabigatran non-inférieur à l'énoxaparine et sans avantage sur le plan des hémorragies majeures,
<ul style="list-style-type: none"> - 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 à une majoration du risque de SCA par rapport à la warfarine, 	<ul style="list-style-type: none"> - que dans les études pivots l'apixaban et le rivaroxaban ont été plus efficaces que l'énoxaparine sur le critère ETEVE + décès sans augmentation du risque hémorragique, et le dabigatran non-inférieur à l'énoxaparine et sans avantage sur le plan des hémorragies majeures, 			
SMR	Modéré			

A l'occasion de sa demande de renouvellement d'inscription et sur la base de nouvelles données disponibles, le laboratoire sollicite dans les deux indications actuellement remboursables, la réévaluation :

- du SMR de modéré à important,
- et de sa place dans la stratégie thérapeutique en tant que « *traitement de première intention au même titre que les autres anticoagulants oraux* ».

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

PRADAXA 75 mg et 110 mg :

« Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou ».

PRADAXA 110 mg et 150 mg :

- « 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 \geq II) ; diabète ; hypertension artérielle ».
- « Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte ».

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 BESOIN MEDICAL

04.1 Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique (ES) dans la FANV

La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent. Sa prévalence est estimée entre 1 et 2 % de la population générale adulte et augmente rapidement avec l'âge. Près de 70% des patients en fibrillation atriale ont plus de 75 ans et sa prévalence est supérieure à 10% chez les personnes de plus de 80 ans (17% au-delà de 85 ans).

Le diagnostic de FA doit être évoqué devant des symptômes variés, comme des palpitations, un malaise, une dyspnée, une douleur thoracique, une complication thromboembolique, et doit être confirmé par un ECG. La FA est le plus souvent asymptomatique (dite « silencieuse »). La FA est associée à une augmentation du risque de morbidité et mortalité cardiovasculaire (en particulier AVC, embolie systémique, insuffisance cardiaque et mort subite) et à une diminution de la qualité de vie.

La prise en charge des patients avec FA comprend deux types d'interventions associées au contrôle des facteurs favorisants (hypovolémie, hypokaliémie, hypoxie, ...) et des comorbidités (HTA, diabète, insuffisance cardiaque, valvulopathies, ...) : le contrôle de la fréquence cardiaque et du trouble du rythme, et la prévention des événements thromboemboliques.

La prescription d'un traitement anticoagulant oral chez les patients atteints d'une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) pour la prévention des événements thromboemboliques dépend du risque thromboembolique du patient, évalué par le score CHA₂DS₂-VASc.

Lors de l'instauration d'un traitement anticoagulant oral, un AVK ou un anticoagulant oral direct (AOD) peut être prescrit en première intention. Le choix entre un AOD ou un AVK doit se faire au cas par cas en tenant compte d'un nombre important de critères, notamment du risque hémorragique, de l'âge et du poids, de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance et de la préférence du patient après une information adaptée. Si le choix se porte sur un AVK, seule la warfarine et l'acénocoumarol sont indiqués en instauration de traitement, en notant que la warfarine est celui le mieux évalué³. L'instauration d'un traitement par fluindione n'est désormais plus autorisée lorsqu'un AVK est envisagé, au regard des atteintes immuno-allergiques rares mais graves plus fréquemment observées dans les 6 premiers mois avec la fluindione qu'avec les autres AVK⁴. Lorsqu'un AOD est envisagé (apixaban, dabigatran, édoxaban ou rivaroxaban), le choix doit tenir compte des caractéristiques du patient concerné ainsi que des profils pharmacologiques et des modalités de prescription propres à chaque médicament (cf. Contexte sur les conclusions de la Commission lors de sa réévaluation de 2018).

Tous ces traitements sont susceptibles d'induire des hémorragies graves. Le dabigatran (PRADAXA) est actuellement le seul AOD à disposer d'un agent de neutralisation spécifique (PRAXBIND, idarucizumab)⁵.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les médicaments actuellement disponibles et remboursés (warfarine, acénocoumarol, rivaroxaban, apixaban, dabigatran). Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments aussi efficaces et mieux tolérés dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique dans la FANV.

³ Avis de la commission de la Transparence relatifs à la réévaluation de COUMADINE et SINTROM-MINISINTROM du 24 janvier 2018. Disponible sur le site internet <http://has-sante.fr>

⁴ Avis de la commission de la Transparence relatif au renouvellement d'inscription de PREVISCAN du 20 février 2019. Disponible sur le site internet <http://has-sante.fr>

⁵ Avis de la commission de la Transparence relatif à la réévaluation de PRAXBIND du 13 juin 2018. Disponible sur le site internet <http://has-sante.fr>

04.2 Thromboprophylaxie en chirurgie programmée pour PTH/PTG^{6,7}

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une complication fréquente pendant et après l'hospitalisation des patients en médecine et en chirurgie, y compris des patients en orthopédie.

Les objectifs de la prévention de la MTEV sont d'éviter les deux complications que sont l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique, et ainsi réduire la mortalité associée à la survenue d'une embolie pulmonaire. Elle est réalisée habituellement jusqu'à déambulation active du patient.

Après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur pour pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou, le risque thromboembolique est élevé et nécessite systématiquement une thromboprophylaxie pharmacologique, associée ou non à des mesures mécaniques. Les patients les plus à risque sont notamment ceux ayant des antécédents de maladie thromboembolique veineuse. Les anticoagulants recommandés en 1^{ère} intention pour la thromboprophylaxie à court terme sont les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), le fondaparinux 2,5 mg (ARIXTRA 2,5 mg) et les AOD. La durée de traitement est de 9 à 14 jours maximum selon la spécialité (cf. RCP). Une héparine non fractionnée (HNF) est préconisée en cas d'insuffisance rénale sévère. La poursuite de la thromboprophylaxie est recommandée en cas de pose d'une prothèse totale de hanche. Seuls certaines HNF, les AOD et deux HBPM (énoxaparine et daltéparine) sont recommandés jusqu'à 35 à 38 jours selon la spécialité (cf. RCP).

Lorsqu'un AOD est envisagé (apixaban, dabigatran ou rivaroxaban), le choix doit tenir compte des caractéristiques du patient concerné ainsi que des profils pharmacologiques et des modalités de prescription propres à chaque médicament (cf. Contexte sur les conclusions de la Commission lors de sa réévaluation de 2018).

La survenue d'une hémorragie grave pouvant être fatale est le principal risque associé à la prise de ces médicaments. Le dabigatran (PRADAXA) est actuellement le seul AOD à disposer d'un agent de neutralisation spécifique (PRAXBIND, idarucizumab).

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les thérapeutiques actuellement disponibles. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments aussi efficaces et mieux tolérés dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

⁶ Falck-Ytter Y et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Chest 2012;141:278-325.

⁷ Samama CM et al. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court. Ann Fr Anesth Reanim 2011;30:947-51.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

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

Les comparateurs de PRADAXA (dabigatran) sont les thérapeutiques pouvant être utilisées dans la prévention de l'AVC et de l'ES chez les adultes atteints de FANV.

5.1.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication concernée	Date de l'avis	SMR ASMR	Prise en charge
AOD					
ELIQUIS (apixaban) <i>Bristol-myers Squibb</i>	Non (anti-Xa)	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 ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque.	24/01/2018 (Réévaluation)	Important ASMR IV par rapport à la warfarine	Oui
XARELTO (rivaroxaban) <i>Bayer Healthcare</i>				Important ASMR V dans la stratégie thérapeutique, qui comprend les AVK et les anticoagulants non-AVK.	Oui
LIXIANA (édoxaban) <i>Daiichi-Sankyo</i>				Important ASMR V dans la stratégie thérapeutique, qui comprend les AVK et les anticoagulants oraux non-AVK.	Non
AVK					
COUMADINE (warfarine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non	Prévention des complications thromboemboliques en rapport avec une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV)	24/01/2018 (réévaluation)	Important ASMR V dans la stratégie thérapeutique, qui comprend les AVK et les anticoagulants non-AVK.	Oui
SINTROM MINISINTROM (acénocoumarol) <i>Serb</i>				Important ASMR V dans la stratégie thérapeutique, qui comprend les AVK et les anticoagulants non-AVK.	Oui

A noter que d'autres médicaments peuvent être utilisés pour la prévention de l'AVC et de l'ES chez les adultes atteints de FANV ; cependant ils ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de PRADAXA dans la mesure où ils ne se situent pas au même stade de la stratégie thérapeutique :

- La fluindione (PREVISCAN), qui est désormais réservée au renouvellement d'un traitement équilibré par fluindione ; elle n'est plus autorisée en instauration de traitement (avis de renouvellement d'inscription de PREVISCAN du 20 février 2019).

5.1.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de PRADAXA (dabigatran) sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

05.2 Thromboprophylaxie en chirurgie programmée pour PTH/PTG

Les comparateurs cliniquement pertinents de PRADAXA (dabigatran) sont les thérapeutiques utilisées chez les adultes dans la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux (ETE) en chirurgie orthopédique.

5.2.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR ASMR	Prise en charge
Anticoagulants oraux					
ELIQUIS (apixaban) <i>Bristol-myers Squibb</i>	Non (anti-Xa)	Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.	24/01/2018 (Réévaluation)	Important ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à l'enoxaparine	Oui
XARELTO 10 mg (rivaroxaban) <i>Bayer Healthcare</i>			24/01/2018 (Réévaluation)	Important ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à l'enoxaparine.	Oui
Anticoagulants injectables					
FRAXIPARINE (nadroparine calcique) <i>Aspen France</i>	Non (HBPM)	Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé.	22/06/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important -	Oui
INNOHEP (tinzaparine sodique) <i>Leo Pharma</i>		Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie chez les patients adultes, en particulier en chirurgie orthopédique, générale ou cancérologique.	04/11/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important ASMR V par rapport aux autres HBPM (<i>avis du 19/03/1997</i>)	Oui
LOVENOX (énoxaparine sodique) <i>Sanofi-Aventis France</i>		Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé, en particulier en chirurgie orthopédique ou générale, dont la chirurgie oncologique.	04/11/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important -	Oui

FRAGMINE (daltéparine sodique) <i>Pfizer</i>		Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie, dans les situations à risque modéré ou élevé ainsi qu'en chirurgie oncologique.	22/01/2014 (Renouvellement d'inscription)	Important -	Oui
ARIXTRA 2,5 mg/0,5 ml (fondaparinux) <i>Aspen France</i>	Non	Prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou.	15/05/2013 (Réévaluation) 02/12/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important en thromboprophylaxie initiale après chirurgie orthopédique programmé du genou ou de la hanche. ASMR V dans la stratégie thérapeutique. Insuffisant en thromboprophylaxie prolongée après chirurgie orthopédique programmé du genou ou de la hanche.	Oui
HEPARINE CALCIQUE PANPHARMA (héparine calcique) <i>Panpharma</i>	Non (HNF)	Prévention des accidents thromboemboliques veineux en milieu chirurgical.	24/01/2018 (Inscription complément de gamme)	Important -	Oui (collectifs)
CALCIPARINE (héparine calcique) <i>Sanofi-Aventis France</i>			09/01/2013 (Renouvellement d'inscription)	Important -	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

- **En thromboprophylaxie initiale**, les comparateurs cliniquement pertinents de PRADAXA sont les autres AOD (apixaban, rivaroxaban), les HBPM (nadroparine, tinzaparine, enoxaparine, daltéparine) et le fondaparinux. Les HNF (héparine calcique) ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où elles sont à utiliser en première intention uniquement chez les patients insuffisants rénaux sévères (contre-indication de PRADAXA).
- **En thromboprophylaxie prolongée après pose d'une prothèse totale de hanche**, les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres AOD (apixaban, rivaroxaban), deux des HBPM (énoxaparine, daltéparine) et les HNF (héparine calcique).
La spécialité ARIXTRA 2,5 mg n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent dans la thromboprophylaxie prolongée dans la mesure où elle a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 2 décembre 2015).
Bien que disposant d'une AMM dans la « prévention des événements thrombo-emboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur de l'adulte, telle que fracture de hanche, prothèse de hanche ou chirurgie majeure du genou », la spécialité ARIXTRA 1,5 mg/0,3 ml, solution injectable en seringue pré-remplie (fondaparinux) n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où elle a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication (avis du 22 mars 2017).

5.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de PRADAXA (dabigatran) sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Prise en charge à l'étranger

Pays	Prise en charge			
	Date	Chirurgie orthopédique	FANV	Périmètres et conditions particulières
Allemagne	09/2011	Oui	Oui	Pas de restriction
Autriche	02/2012	Oui	Oui	Pas de restriction
Belgique	07/2012	Oui	Oui	Pas de restriction
Bulgarie	01/2012	Oui	Oui	Pas de restriction
Chypre	-	Non	Non	-
Danemark	08/2011	Oui	Oui	Pas de restriction
Espagne	11/2011	Oui	Oui	Pas de restriction au niveau national
Finlande	04/2012	Oui	Oui	2 ^{ème} intention après les AVK (TTR inférieur à 60%)
Grèce	08/2011	Oui	Oui	Pas de restrictions
Hongrie	06/2010	Oui	Oui	Pas de restriction
Irlande	07/2012	Oui	Oui	PRADAXA est réservé aux patients : (1) mal équilibrés sous AVK, (2) qui nécessitent un traitement périodique régulier avec un médicament qui interagit avec la warfarine, (3) qui sont allergiques à la warfarine
Italie	05/2013	Oui	Oui	PRADAXA est réservé aux patients : (1) avec un CHA2DS2-VASC ≥ 1 et un HAS-BLED > 3, (2) traités par warfarine pour qui le TTR est <70%, (3) ayant des difficultés à réaliser les dosages d'INR. Prescriptions réservées aux spécialistes
Lettonie	04/2018	Non	Oui	Indication de la FA / flutter atrial : warfarine contre-indiquée ou non optimale avec un INR >2-3 au cours des 3 derniers mois ; CHADS2-VASc ≥ 4 ; ou antécédents d'AVC cardio-embolique. Initiation par un cardiologue ou un neurologue. Renouvellement possible par les médecins généralistes. Remboursement à 75%
Lituanie	11/2017	Non	Oui	Indication de la FA / flutter atrial : CHADS2-VASc ≥ 3 ; pour 3 mois ou si un prolongement du traitement par warfarine n'est pas optimal ou est contre-indiqué ou non toléré : si la moyenne de 2 INR ≥5 ou si un INR ≥8 au cours des 3 derniers mois ; ou si la moyenne de 2 INR ≤ 1,5 au cours des 6 derniers mois ; ou si TTR < 65% Initiation par un cardiologue. Renouvellement par un cardiologue, un interniste ou un médecin généraliste
Luxembourg	05/2012	Oui	Oui	Prescription réservée aux cardiologues
Malte	-	Non	Non	-
Pays-Bas	12/2012	Oui	Oui	Pas de restriction
Pologne		Oui	En cours	
Portugal	08/2011	Oui	Oui	Pas de restriction
République tchèque	05/2012	Oui	Oui	2 ^{ème} intention après les AVK
Roumanie	10/2015	Oui (uniquement dans les chirurgies)	Non	Pas de restriction

		programmées du genou)		
Royaume-Uni	08/2011	Oui	Oui	Pas de restriction
Slovaquie	04/2012	Oui	Oui	1^{ère} intention seulement chez les patients présentant une contre-indication aux AVK ou ayant eu récemment un AVC, un AIT ou une ES. Et, 2^{ème} intention pour tous les autres patients
Slovénie	08/2012	Oui	Oui	2^{ème} intention après les AVK (si TTR <60%) et initiation par les spécialistes uniquement
Suède	12/2011	Oui	Oui	Pas de restrictions
Canada	06/2011	Non	Oui	Patients mal équilibrés sous AVK ou patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité aux AVK
Japon	03/2011	Non	Oui	Pas de restrictions
USA	10/2010	Non	Oui	Pas de restrictions dans la plupart des plans gouvernementaux et commerciaux

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

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

Date de l'avis (motif de la demande)	29 février 2012 (Inscription pour PRADAXA 110 mg et 150 mg)
SMR	Important (rapport efficacité/effets indésirables important ; un intérêt de santé publique faible est attendu)
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement 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
ASMR	ASMR V par rapport aux AVK
Etudes demandées	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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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 terme.

Date de l'avis (motif de la demande)	17 décembre 2014 (Renouvellement de l'inscription / Réévaluation des AOD suite à une saisine Ministère)
SMR	Modéré (rapport efficacité/effets indésirables moyen ; pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique)
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 2^{ème} intention dans les cas suivants :

	<ul style="list-style-type: none"> - 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.
Recommandations de la Commission	La commission de la Transparence souhaite réévaluer les anticoagulants d'action directe, dans un délai de 1 an, sur la base des études d'observations ainsi que des modifications éventuelles de la stratégie thérapeutique.

Date de l'avis (motif de la demande)	14 décembre 2016 (Réévaluation du SMR à la demande du laboratoire)
SMR	Important. Cette évaluation doit être considérée comme provisoire, dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des anticoagulants oraux disponibles (rapport efficacité/effets indésirables moyen ; pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique)
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 2^{ème} intention chez : <ul style="list-style-type: none"> - 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 ; - 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.

Date de l'avis (motif de la demande)	24 janvier 2018 (Réévaluation des anticoagulants oraux à la demande de la Commission).
SMR (libellé)	Modéré (rapport efficacité/effets indésirables moyen ; pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique)
Place dans la stratégie thérapeutique	Lorsque la stratégie thérapeutique fait envisager un AOD, le choix pour prescrire le dabigatran doit tenir compte du fait : <ul style="list-style-type: none"> - que les principales données cliniques reposent sur une étude pivot ouverte, donc de plus faible 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.
ASMR	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.
Recommandations de la Commission	La Commission souhaite que les analyses des études observationnelles en cours soient améliorées dans l'objectif de mieux étayer les évaluations à venir.

07.2 Thromboprophylaxie en chirurgie programmée pour PTH/PTG

Date de l'avis (motif de la demande)	16 juillet 2008 (Inscription de PRADAXA 75 mg et 110 mg)
SMR	Important (rapport efficacité/effets indésirables important ; il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique)
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1^{ère} intention
ASMR	ASMR V par rapport à LOVENOX (enoxaparine). La Commission note la mise à disposition d'une forme orale utile dans cette indication.
Études demandées	La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'un suivi de cohorte des patients traités en France par PRADAXA permettant de connaître : <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients traités (âge, type de chirurgie, type d'anesthésie, comorbidités, etc.)

	<ul style="list-style-type: none"> - les conditions réelles d'utilisation de PRADAXA (posologie, durée du traitement, respect du schéma d'administration, etc.), - la fréquence de survenue des événements cliniques thromboemboliques veineux, - la tolérance en termes de saignements majeurs, - l'impact sur l'organisation des soins (niveau de prescription de surveillance plaquettaire, niveau de recours aux actes et déplacements infirmiers, etc.).
Date de l'avis (motif de la demande)	17 décembre 2014 (Renouvellement de l'inscription / Réévaluation des AOD suite à une saisine du Ministère)
SMR	Modéré (rapport efficacité/effets indésirables moyen ; pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique)
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1^{ère} intention
Recommandations de la Commission	La commission de la Transparence souhaite réévaluer les anticoagulants d'action directe, dans un délai de 1 an, sur la base des études d'observations ainsi que des modifications éventuelles de la stratégie thérapeutique.
Date de l'avis (motif de la demande)	14 décembre 2016 (Réévaluation du SMR à la demande du laboratoire)
SMR (libellé)	Important. Cette évaluation doit être considérée comme provisoire, dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble des anticoagulants oraux disponibles (rapport efficacité/effets indésirables moyen ; pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique)
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1^{ère} intention
Date de l'avis (motif de la demande)	24 janvier 2018 (Réévaluation des anticoagulants oraux à la demande de la Commission)
SMR (libellé)	Modéré (rapport efficacité/effets indésirables moyen ; pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique)
Place dans la stratégie thérapeutique	Lorsque la stratégie thérapeutique fait envisager un AOD, le choix pour prescrire le dabigatran doit tenir compte du fait : <ul style="list-style-type: none"> - 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 (CICr entre 15 et 29 ml/min) ; - qu'il est le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique.
ASMR	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.
Recommandations de la Commission	La Commission souhaite que les analyses des études observationnelles en cours soient améliorées dans l'objectif de mieux étayer les évaluations à venir.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de réévaluation de PRADAXA (dabigatran) dans la prévention des événements thromboemboliques dans la FANV repose sur :

- Des données issues du suivi de 3 études observationnelles précédemment évaluées par la Commission (avis du 24 janvier 2018) :
 - Les résultats des sous-analyses à un an de l'étude ENGEL 2, sur la base de données SNIIRAM, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance du dabigatran par rapport aux AVK selon l'âge des patients (≥ 80 ans) et le dosage du dabigatran (110 mg et 150 mg) ;
 - Les résultats à 2 et 3 ans de l'étude ENGEL 2, dont les objectifs étaient de comparer les doses réduites et standard du dabigatran et du rivaroxaban par rapport aux AVK et entre les deux AOD ;
 - Les résultats de la sous-analyse de l'étude SPA, dont l'objectif était de comparer la morbidité cérébrovasculaire en fonction des doses réduites et standards du dabigatran (75mg/110 mg et 150 mg) par rapport aux AVK.
- L'étude observationnelle de Staerk et al.⁸, réalisée à partir de registres nationaux danois, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance des AOD entre eux (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) à doses standards et réduites chez 31 522 patients nouvellement traités pour une FANV.
- Deux études cliniques de tolérance, randomisées, ouvertes avec évaluation des résultats en aveugle (méthode PROBE), multicentriques :
 - Une étude de phase IIIb (REDUAL-PCI)⁹, de non-infériorité, dont les objectifs étaient d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'une bithérapie par dabigatran (110 mg ou 150 mg) + inhibiteur de P2Y12 par rapport à une trithérapie par warfarine + inhibiteur de P2Y12 + aspirine chez des patients atteints d'une FANV ayant subi une intervention coronarienne percutanée avec pose de stent.
 - Une étude de phase IV (RE-CIRCUIT)¹⁰, descriptive, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance d'un traitement antithrombotique périprocédural ininterrompu par dabigatran 150 mg par rapport à un traitement antithrombotique ininterrompu par warfarine chez des patients subissant une ablation de la FA.
- L'étude observationnelle de Lee et al.¹¹, à partir de registres nationaux danois, dont l'objectif était d'étudier le risque d'infarctus du myocarde associé à l'utilisation des anticoagulants oraux chez 31 739 patients nouvellement traités pour une FANV.

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été déposée dans la prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique programmée.

Le laboratoire a également déposé les données suivantes qui ne seront pas détaillées :

- Une étude clinique (MANAGE)¹² réalisée chez des patients atteints de lésion myocardique après une chirurgie non cardiaque et donc hors-AMM ;
- Le protocole¹³ et les résultats présentés sous formes de poster et d'abstract de l'étude observationnelle française NAXOS réalisée à partir du SNIIRAM dont les objectifs étaient de comparer l'apixaban aux autres anticoagulants oraux dans la FANV nouvellement traités entre

⁸ Staerk L, et al. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine. 2017.

⁹ Cannon CP et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.

¹⁰ Calkins H et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine. 2017.

¹¹ Lee CJY et al. Risk of Myocardial Infarction in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. JACC. 2018 ;72 :17-26.

¹² Devereaux PJ et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2018; 391: 2325–34.

¹³ Picard F et al. Evaluation of ApiXaban in strOke and systemic embolism prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in clinical practice Setting in France, rationale and design of the NAXOS: SNIIRAM study. Clin Cardiol. 2019;1-9.

2014 et 2016. Les résultats de cette étude, déposés par le laboratoire exploitant d'ELIQUIS, font l'objet d'un avis spécifique de la Commission (avis du 8 juillet 2020).

- Deux études observationnelles^{14,15} réalisées aux Etats-Unis dans la FA, étant donné leurs limites méthodologiques (analyses groupées des AOD ou des deux doses de dabigatran sans distinction) et qu'elles sont susceptibles de soulever des problèmes de transposabilité à la population française en raison de pratiques différentes (le dosage du dabigatran à 110 mg n'a pas l'AMM dans la FANV aux Etats-Unis et les critères de réduction de posologie mentionnés dans le RCP diffèrent de ceux français).
- Les résultats des phases I¹⁶ et II de l'étude observationnelle GLORIA-AF compte tenu de leurs natures purement descriptives (études non comparatives) ;
- Une méta-analyse¹⁷ d'études observationnelles réalisées dans la FA car les analyses ont combiné les différents dosages de dabigatran sans les distinguer ;
- Deux méta-analyses^{18,19} de tolérance car les analyses ont combiné plusieurs indications sans les distinguer.
- Une analyse de décision multicritère²⁰ des études pivots des AOD dans la FA en raison notamment des incertitudes importantes sur les résultats en grande partie liées à la nature subjective de l'approche (notamment pour la pondération des critères) et au très grand nombre des méthodes/modèles disponibles.
- Une méta-régression²¹ des essais cliniques réalisés dans la FA compte tenu de l'hétérogénéité des essais inclus (différents seuils de définition de l'insuffisance rénale, différents critères d'adaptation de la dose, ...).
- Une revue de la littérature²² des études observationnelles réalisées dans la FA car aucune méta-analyse n'a été réalisée.

La Commission rappelle que les données issues des études observationnelles sont d'un moindre niveau de preuve que celles issues des études pivots randomisées disponibles en raison de leurs nombreuses limites méthodologiques (biais d'indication et de confusion résiduelle difficilement contrôlable, défaut d'informations sur des variables médicales ou biologiques concernant certains facteurs de risque obligeant à approcher certaines variables d'intérêt connues ou suspectées d'être des facteurs de confusion de façon indirecte, exclusion de nombreux patients des analyses en cas d'appariement, multiplicité des tests). Elles apportent un éclairage complémentaire et l'interprétation des données de morbi-mortalité issues des études observationnelles suivantes doit rester prudente et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

¹⁴ Steinberg BA et al. Factors associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with new-onset atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II (ORBIT-AF II). *Am Heart J* 2017;189:40-7.

¹⁵ Yao X et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70:21-2621.

¹⁶ Huisman MV et al. Antithrombotic therapy use in patients with atrial fibrillation before the era of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: the Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) Phase I cohort. *Europace*. 2016;18:1308-18.

¹⁷ Ntaios G et al. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48:2494-2503.

¹⁸ Di Minno M, et al. The risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving dabigatran étexilate: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Annals of medicine*. 2017 ;49 :329-42.

¹⁹ Wolfe Z et al. A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis of Risk of Intracranial Hemorrhage with Direct Oral Anticoagulants. *Clinical Haemostasis and Thrombosis*.2018. doi: 10.1111/jth.14131.

²⁰ Tervonen T et al. Comparison of Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Multicriteria Decision Analysis. *Value in health* 20.2017 ;1394 :1402.

²¹ Nielsen PB et al. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis. 2014. *Clin Res Cardiol*.2015;104:418-29.

²² Deitelzweig S et al. Risk of major bleeding in patients with non- valvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a systematic review of real-world observational studies. *Current Medical Research and Opinion*. 2017;33: 1583-94.

- Huit sous-analyses de l'étude pivot RE-LY^{23,24,25,26,27,28,29,30} (dont cinq déjà évaluées par la Commission dans ses précédents avis) compte tenu de leur nature exploratoire.
- Les résultats des études uniquement disponibles sous forme d'abstracts ou d'éditorial^{31,32,33,34,35}.

08.1 Efficacité

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

8.1.1.1 Rappels des principales données déjà analysées par la Commission³⁶

« L'évaluation initiale du dabigatran dans cette indication repose essentiellement sur une étude pivot, RE-LY, qui a comparé en ouvert deux doses (110 mg x 2/j et 150 mg x 2/j) de dabigatran à la warfarine ajustée sur l'obtention d'un INR cible compris entre 2 et 3 chez 18 113 patients ayant une FANV. Le critère de jugement principal était la survenue d'un AVC (hémorragique ou ischémique) ou d'une embolie systémique. Les 18 113 patients randomisés dont 177 en France ont été traités pendant une durée médiane de 2 ans. Seule la dose de dabigatran a été administrée en insu, la nature du traitement (dabigatran ou warfarine) étant ouverte, d'où un risque de biais de suivi et une possible surestimation de l'efficacité. 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.

L'étude RE-LY a permis de montrer la supériorité du dabigatran 150 mg x 2/j par rapport à la warfarine en termes d'efficacité, sans perte potentielle excessive sur les hémorragies majeures. A la dose de 110 mg x 2/j la supériorité par rapport à la warfarine sur les hémorragies majeures sans perte potentielle excessive d'efficacité a été montrée. Le dabigatran (aux deux posologies) réduit davantage les hémorragies intracrâniennes que la warfarine. La réduction de la mortalité toutes causes n'a pas été démontrée.

Le caractère ouvert de cette étude rend incertain l'appréciation attendue de la quantité d'effet (avec un possible biais 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.

²³ Flack KF et al. Major Gastrointestinal Bleeding Often Is Caused by Occult Malignancy in Patients Receiving Warfarin or Dabigatran to Prevent Stroke and Systemic Embolism From Atrial Fibrillation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15 :682-91.

²⁴ Hijazi Z et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129:961-70.

²⁵ Hijazi Z et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time – A RE-LY trial analysis. *American Heart Journal*. 2018 ;198: 169-177.

²⁶ Böhm M et al. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2481-93.

²⁷ Connolly SJ et al. Additional events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*.2014;371:1464-5.

²⁸ Connolly SJ et al. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*.2010;363:1875-7.

²⁹ Hohnloser SH et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125:669-76.

³⁰ Lip GY et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. *Thromb Haemost*. 2014;111:933-42.

³¹ Coleman CI et al. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran and rivaroxaban versus Warfarin in frail patients with nonvalvular atrial fibrillation. Abstract N° 1216M-05.JACC.2018;71: 290.

³² Sotomi Y et al. Comparison of safety and effectiveness of the three different direct oral anticoagulants, in nonvalvular atrial fibrillation patients with antiplatelet therapy. Abstract N° 1276-031. JACC.2018 ;71:513.

³³ Racsa P et al. Using a 1:1:1 propensity score matched cohort to analyze the comparative effectiveness of new oral anticoagulant therapy used for stroke prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation. Abstract N° 1184-029.JACC.2018;71: 422.

³⁴ Nielsen PB et al. Comparative effectiveness and safety of noacs versus warfarin for secondary stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide Danish cohort study. Abstract N° 1276-19. JACC.2018;71:501.

³⁵ Miyazawa K et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: Efficacy and safety of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *American Heart Journal*. 2018;198:166-8.

³⁶ Avis de la Commission de la Transparence du 17 décembre 2014 et du 14 décembre 2016 de PRADAXA.

L'intérêt thérapeutique de la dose réduite de dabigatran (110 mg), nécessaire chez certains patients pour réduire le risque hémorragique, est moins bien étayé et seul le dabigatran expose les patients à une majoration du risque de syndrome coronaire aigu (et d'hémorragie digestive) par rapport à la warfarine. »

L'ensemble des données déjà analysées sont précisées dans les avis du 29 février 2012 (inscription dans la FANV), du 17 décembre 2014 (renouvellement d'inscription et réévaluation des AOD dans la FANV), du 14 décembre 2016 (réévaluation du SMR) et du 24 janvier 2018 (réévaluation des anticoagulants oraux dans la FANV).

8.1.1.2 Nouvelles données

8.1.1.2.1 Analyses complémentaires de l'étude observationnelle française ENGEL 2

L'étude ENGEL 2 est une étude observationnelle, française, réalisée à partir du SNIIRAM sur l'année 2013, dont les objectifs étaient de comparer l'efficacité et la tolérance du dabigatran et du rivaroxaban par rapport aux AVK chez des patients instaurant un traitement pour une FANV.

Les résultats à 1 an ont déjà été pris en compte dans l'avis de réévaluation des anticoagulants oraux de 2018². **Le laboratoire a fourni les résultats à 2 et 3 ans ainsi que des analyses complémentaires à 1 an selon l'âge (≥ 80 ans) et le dosage du dabigatran.**

► Méthode

Etude ENGEL 2	
Objectifs	Comparer en conditions réelles d'utilisation l'incidence à 1, 2 et 3 ans des AVC/ES, hémorragies, IDM, décès, de chaque AOD (dabigatran, rivaroxaban) versus les AVK, chez des patients débutant un traitement pour une FANV.
Schéma	Etude observationnelle comparative de cohorte historique sur base de données.
Source	SNIIRAM (Système national d'Information Inter-Régimes de l'Assurance-Maladie).
Populations d'analyse	Patients avec FANV ayant eu un 1 ^{er} remboursement de dabigatran, rivaroxaban ou AVK en 2013, sans traitement d'anticoagulant antérieur dans les 3 ans dans la base. Deux populations ont été définies : - spécifique (analyse principale) : patients avec une information diagnostique et sans autre motif probable d'indication des anticoagulants. - sensible (analyse de sensibilité) : patients avec une information diagnostique ou probabiliste et sans autre motif probable d'indication des anticoagulants.
Déroulement de l'étude	- Date index pour l'inclusion : date de la 1 ^{ère} dispensation d'un AO pendant l'année 2013 - Durée d'exposition : de la date index à la date de fin de suivi (sans arrêt ou changement de traitement) ou d'arrêt ou changement de traitement.
Critères principaux d'évaluation	D'après le protocole fourni, les principaux critères d'évaluation étaient les suivants, sans hiérarchisation : - Hémorragie cliniquement significative (taux d'hospitalisation) : dont AVC hémorragique, - Evénement thromboembolique artériel (taux d'hospitalisation) : AVC ischémique ou d'origine indéterminée, embolie artérielle systémique, - SCA/IDM (taux d'hospitalisation), - Décès toutes causes , - Critère composite : critère combinant l'ensemble des critères précédents.
Taille de l'échantillon d'étude	Pour confirmer un risque relatif significatif d'événements thrombotiques artériels sous AOD versus AVK de 0,65 observé dans l'étude RE-LY, avec un risque alpha de 5 %, une puissance de 80 %, et une incidence d'événement dans le groupe AVK de : - 1,71 (étude RE-LY), 8 498 patients devaient être appariés dans chaque groupe de traitement. - 2,16 (étude ROCKET-AF), 5 505 patients devaient être appariés dans chaque groupe de traitement.
Analyse statistique	Un appariement 1 : 1 a été conduit sur la base d'un score de propension à haute dimension (SPhd) et de la date de 1 ^{ère} dispensation (± 2 semaines) pour comparer :

- Dabigatran versus AVK
- Rivaroxaban versus AVK

Facteurs de confusion pris en compte pour l'appariement : âge, sexe, CHA2DS2-VASc, HAS-BLED, score de pensionnement.

L'analyse principale a été réalisée sur la population spécifique, durant la période d'exposition au traitement initial, avec une date d'arrêt correspondant à la date de dernière dispensation + 30 jours sans nouvelle dispensation (dite « période de grâce »). Des analyses complémentaires ont été menées sur la population sensible d'une part, et avec une date d'arrêt correspondant à + 60 jours sans nouvelle dispensation après la date de fin théorique de traitement de la dernière dispensation d'autre part.

Aucune comparaison des AOD entre eux n'était initialement prévue au protocole. Des amendements au protocole ont été effectués à la suite de l'avis de réévaluation de la Commission de la Transparence de 2018 afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance en distinguant les dosages (standard ou réduit) du dabigatran *versus* AVK, du rivaroxaban *versus* AVK et du dabigatran *versus* rivaroxaban. De plus, pour les analyses à long terme, 5 nouvelles variables fixes ont été incluses dans l'estimation du score SPHD : coûts hospitaliers et non hospitaliers dans l'année et le mois précédant la date index et le score de Charlson à la date index.

Pour rappel l'apixaban n'a pas été évalué car non pris en charge dans cette indication sur la période d'inclusion (2013).

► Rappels des effectifs et principaux résultats à 1 an déjà analysés (population spécifique)²

Pour rappel, 103 101 nouveaux utilisateurs de dabigatran, rivaroxaban ou AVK en 2013 avec un diagnostic de FANV et répondant aux critères de sélection ont été identifiés dans le SNIIRAM. L'anticoagulant oral instauré était un AVK pour 43,3% (sans précision sur la répartition par molécule) (n=44 653), le rivaroxaban pour 30,4% (n=31 388) et le dabigatran pour 26,2% (n=27 060).

Ont été appariés dans les comparaisons :

- Dabigatran versus AVK : respectivement 75,7% et 45,9% des patients des cohortes initiales (soit n=20 489 patients par groupe),
- Rivaroxaban versus AVK : respectivement 73,4% et 51,6% des patients des cohortes initiales (soit n=23 053 patients par groupe).

Au total, environ 25% des patients sous AOD et 50% des patients sous AVK ont été exclus des analyses principales.

« Les résultats ont été similaires dans les analyses ajustées et appariées (cf. tableau ci-après pour les principaux résultats) :

- Comparaisons dabigatran versus AVK : les incidences à 1 an des événements athérothrombotiques (ES et AVC ischémique ou indéfini), des saignements cliniquement significatifs (dont les saignements majeurs et les AVC hémorragiques), des décès toutes causes et des SCA étaient inférieures chez les patients sous dabigatran comparés aux patients sous AVK. Il n'a pas été mis en évidence de différence sur le risque d'hémorragies gastro-intestinales.
- Comparaisons rivaroxaban versus AVK : les incidences à 1 an des saignements cliniquement significatifs (dont les saignements majeurs et les AVC hémorragiques), et des décès toutes causes étaient inférieures chez les patients sous rivaroxaban par rapport à ceux sous AVK. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes sur le risque d'événements athérothrombotiques (ES et AVC ischémique ou indéfini) et de saignements gastro-intestinaux ou urogénitaux. »

Tableau 1. Etude ENGEL 2 : Principaux critères de jugement à 12 mois après appariement (population FANV spécifique – période sous traitement)

	Dabigatran vs AVK		Rivaroxaban vs AVK	
	Dabigatran n= 20 489	AVK n= 20 489	Rivaroxaban n= 23 053	AVK n= 23 053
Evénements thrombotiques artériels (AVC ischémiques ou indéfini/ES)	0,75 [0,63-0,88]		0,98 [0,85-1,14]	
Hémorragies majeures	0,55 [0,46-0,66]		0,68 [0,58-0,79]	
IDM/SCA	0,79 [0,65-0,95]		0,84 [0,71-1,00]	
Mortalité toutes causes	0,74 [0,67-0,82]		0,77 [0,71-0,84]	

« L'ensemble de ces résultats a été conforté par les analyses ajustées portant sur la population totale, par les analyses secondaires considérant une période de grâce de 60 jours et par les analyses réalisées sur la population sensible. A noter que l'évaluation du critère AVC ischémique/non identifié a été effectuée en analyse secondaire : il n'a pas été mis en évidence de différence entre rivaroxaban et AVK et le risque a été moindre sous dabigatran par rapport aux AVK après appariement.

Commentaires :

La distinction du dosage initial de l'AOD (réduit ou standard) était uniquement prévue pour les analyses descriptives, en particulier les caractéristiques des patients inclus. Les autres analyses ont confondu les deux dosages de rivaroxaban et de dabigatran. Aucun résultat sur l'incidence des différents événements thrombotiques ou hémorragiques selon le dosage reçu n'a été présenté. Les justifications du laboratoire pour ne pas réaliser d'analyses distinctes selon le dosage de dabigatran ne sont pas considérées comme pertinentes par la Commission. Compte-tenu des résultats de l'étude RE-LY, il ne peut être totalement exclu une interaction entre l'effet du traitement et la dose de dabigatran (110 ou 150 mg) tant sur l'efficacité que sur la tolérance hémorragique. Cela n'a pas été vérifié dans cette étude (non présenté dans le rapport d'étude). Même si l'étude ne mettait pas en évidence d'interaction (la puissance pour démontrer l'interaction peut ne pas être atteinte), il aurait pu être au moins proposé, en plus de l'analyse ne prenant en compte que la dose, une analyse de sensibilité restreinte à la dose la plus prescrite afin de vérifier si les résultats sont robustes. En l'absence de telles analyses, ces comparaisons dabigatran versus AVK sont difficilement interprétables ».

► Résultats des nouvelles analyses complémentaires à 1 an selon l'âge et le dosage du dabigatran (population spécifique)

Pour répondre aux remarques de la Commission, des analyses complémentaires selon l'âge et le dosage du dabigatran ont été réalisées après 1 an de suivi par le laboratoire :

- Comparaison dabigatran chez les patients âgés d'au moins 80 ans *versus* AVK,
- Comparaison dabigatran *versus* AVK, distincte pour chacun des deux dosages de dabigatran (110 mg et 150 mg).

Parmi les 27 060 patients chez lesquels le dabigatran a été instauré, le dabigatran a été prescrit à la dose réduite de 110 mg chez 15 532 patients (57%) et à la dose standard de 150 mg chez 10 847 patients (40%). Les patients âgés d'au moins 80 ans ont représenté 34% des patients traités par dabigatran (n=9 257). La majorité d'entre eux (91%) étaient traités par 110 mg de dabigatran et 5% par 150 mg de dabigatran.

Les AVK ont été prescrits sur la période chez 44 653 patients. Parmi eux, 52% étaient âgés d'au moins 80 ans.

Ont été appariés dans les comparaisons à 1 an :

- dabigatran chez les patients ≥ 80 ans *versus* AVK : respectivement 93% et 19% des patients des cohortes de patients âgés d'au moins 80 ans (soit n=8 569 patients par groupe),
- dabigatran 110 mg *versus* AVK : respectivement 93% et 32% des patients des cohortes initiales (soit n=14 442 patients par groupe),
- dabigatran 150 mg *versus* AVK : respectivement 77% et 19% des patients des cohortes initiales (soit n=8 389 patients par groupe).

Les caractéristiques des patients des 3 sous-populations à l'inclusion sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Etude ENGEL 2 : caractéristiques des patients à l'inclusion dans les 3 sous-populations de dabigatran (population après appariement)

Caractéristiques des patients	Dabigatran 110 mg n = 14 442	Dabigatran 150 mg n = 8 389	Dabigatran ≥ 80 ans n = 8 569
Sexe, n (%)			
Hommes	7 077 (49,0)	5 634 (67,2)	3 473 (40,5)
Age (en années)			
Moyenne (± SD)	78,6 (9,1)	67,3 (9,0)	85,1 (3,9)
Catégories, n (%)			
< 60 ans	553 (3,8)	1 509 (18,0)	-
[60 – 70] ans	1 672 (11,6)	3 239 (38,6)	-
[70 – 80] ans	4 420 (30,6)	3 173 (37,8)	-
≥ 80 ans	7 797 (54,0)	468 (5,6)	-
Facteurs de risque d'AVC, n (%)			
Insuffisance cardiaque congestive	2 966 (20,5)	1 083 (12,9)	2 091 (24,4)
Hypertension	6 651 (46,1)	2 793 (33,3)	4 222 (49,3)
Age > 65 ans	13 056 (90,4)	5 123 (61,1)	0
Age 65-74 ans	2 635 (18,2)	3 611 (43,0)	0
Age ≥ 75 ans	10 622 (73,5)	1 881 (22,4)	8 569 (100,0)
Diabète	3 016 (20,9)	1 811 (21,6)	1 593 (18,6)
AVC ou AIT	1 980 (13,7)	801 (9,5)	1 327 (15,5)
AVC	1 691 (11,7)	676 (8,1)	-
Maladie vasculaire	2 165 (15,0)	843 (10,0)	1 267 (14,8)
Fonction rénale anormale	705 (4,9)	137 (1,6)	5 096 (59,5)
Fonction hépatique anormale	245 (1,7)	115 (1,4)	-
Antécédents d'hémorragie	342 (2,4)	104 (1,2)	-
Traitements associés augmentant le risque d'hémorragie	8 596 (59,5)	4 479 (53,4)	-
Score CHA₂DS₂-VASc, n (%)			
0-1	1 290 (8,9)	3 024 (36,0)	0
2	2 562 (17,7)	2 196 (26,2)	1 043 (12,2)
>2	10 590 (73,4)	3 169 (37,8)	7 526 (87,7)
Score HAS-BLED, n (%)			
0	442 (3,0)	1 187(14,1)	-
1	3 172 (22,0)	2 842(33,9)	1 566 (18,3)
2	5 727 (39,7)	2 786 (33,2)	3 604 (42,1)
3	3 894 (27,0)	1 299 (15,5)	2 566 (29,9)
> 3	1 207 (8,3)	275 (3,3)	833 (9,7)

Comparaisons dabigatran chez les patients ≥ 80 ans versus AVK (cf. tableau 3)

Les incidences à 1 an des événements athérombotiques (ES et AVC ischémique ou indéfini), des saignements cliniquement significatifs (dont les saignements majeurs et les AVC hémorragiques) et des décès toutes causes ont été inférieures chez les patients sous dabigatran comparés aux patients sous AVK. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes sur le risque de SCA.

L'incidence des saignements gastro-intestinaux a été supérieure chez les patients sous dabigatran comparés aux patients sous AVK.

Les résultats ont été similaires à ceux de la population totale, excepté sur l'incidence des SCA et des saignements gastro-intestinaux.

Comparaisons dabigatran 110 mg versus AVK (cf. tableau 3 et figure 1)

Les incidences à 1 an des événements athérombotiques, des saignements cliniquement significatifs (dont les saignements majeurs et les AVC hémorragiques) et des décès toutes causes ont été inférieures chez les patients sous dabigatran 110 mg comparés aux patients sous AVK. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes sur les SCA et les saignements gastro-intestinaux.

Les résultats ont été similaires à ceux de la population totale, excepté sur l'incidence des SCA et des saignements gastro-intestinaux.

Comparaisons dabigatran 150 mg versus AVK (cf. tableau 3 et figure 1)

Les incidences à 1 an des saignements cliniquement significatifs (dont les saignements majeurs, les AVC hémorragiques et de saignements gastro-intestinaux), des SCA et des décès toutes causes étaient inférieures chez les patients sous dabigatran 150 mg par rapport à ceux sous AVK. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes sur le risque d'événements athérothrombotiques (ES et AVC ischémique ou indéfini).

Les résultats ont été similaires à ceux de la population générale, excepté sur l'incidence des événements athérothrombotiques.

Tableau 3. Etude ENGEL 2 : comparaisons dabigatran versus AVK sur les principaux critères de jugement selon l'âge et le dosage à 1 an après appariement (population FANV spécifique – période sous traitement)

Dabigatran vs AVK	Analyse principale n = 20 489	Dabigatran ≥ 80 ans n = 8 569	Dabigatran 110 mg n = 14 442	Dabigatran 150 mg n = 8 389
Événement thromboembolique artériel (AVC ischémique ou indéfini / ES)	0,75 [0,63 ; 0,88]	0,76 [0,60 ; 0,96]	0,69 [0,56 ; 0,84]	0,76 [0,56 ; 1,04]
Saignement cliniquement significatif dont :	0,58 [0,51 ; 0,66]	0,76 [0,64 ; 0,89]	0,62 [0,54 ; 0,72]	0,42 [0,33 ; 0,54]
Hémorragie majeure	0,55 [0,46 ; 0,66]	0,71 [0,56 ; 0,89]	0,62 [0,51 ; 0,76]	0,30 [0,20 ; 0,46]
AVC hémorragique	0,22 [0,14 ; 0,36]	0,23 [0,11 ; 0,44]	0,30 [0,18 ; 0,51]	0,19 [0,08 ; 0,45]
Saignement gastro-intestinal	0,98 [0,80 ; 1,19]	1,50 [1,15 ; 1,97]	1,07 [0,85 ; 1,33]	0,63 [0,42 ; 0,95]
Saignement urogénital	0,59 [0,42 ; 0,83]	0,89 [0,56 ; 1,42]	0,61 [0,41 ; 0,90]	0,59 [0,34 ; 1,03]
SCA (STEMI, NSTEMI, angor instable)	0,79 [0,65 ; 0,95]	1,01 [0,76 ; 1,34]	0,93 [0,74 ; 1,15]	0,58 [0,42 ; 0,81]
Décès toutes causes	0,74 [0,67 ; 0,82]	0,84 [0,75 ; 0,94]	0,84 [0,76 ; 0,94]	0,46 [0,35 ; 0,59]
Critère composite (décès, saignement cliniquement significatif, événement thromboembolique artériel, SCA)	0,71 [0,66 ; 0,76]	0,84 [0,77 ; 0,92]	0,77 [0,72 ; 0,84]	0,52 [0,45 ; 0,60]

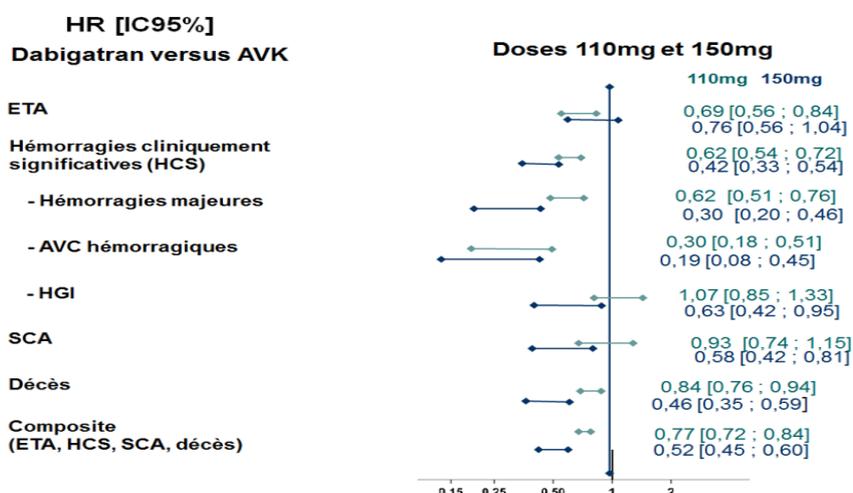


Figure 1. Comparaisons des différents dosages de dabigatran versus AVK après un an de suivi

► Résultats à 2 et 3 ans de l'étude ENGEL 2

Les objectifs étaient de comparer l'efficacité et la tolérance à 2 et 3 ans des doses standards et réduites du dabigatran versus AVK, du rivaroxaban versus AVK et du dabigatran versus rivaroxaban.

Pour rappel, cette étude a identifié 103 101 patients avec une FANV ayant débuté l'un des anticoagulants oraux suivants sur 2013 : un AVK pour 43% (n=44 653), le rivaroxaban pour 30% (n=31 388), et le dabigatran pour 26% (n=27 060). Le dabigatran a été principalement prescrit à la dose réduite de 110 mg (57% versus 40% à la dose standard), tandis que pour le rivaroxaban il s'agissait du dosage standard à 20 mg (60% versus 36% à la dose réduite).

Principales caractéristiques des patients (Tableau 4)

Le profil de patients était nettement différent selon que ce soit le dosage réduit ou le dosage standard qui ait été prescrit, aussi bien pour le rivaroxaban que le dabigatran. Les patients recevant des doses réduites étaient plus à risque thromboembolique et hémorragique que les patients recevant des doses standards : patients plus âgés, plus souvent des femmes, avec des scores de risque cliniques plus élevés et davantage de comorbidités.

Les patients traités par dabigatran à la dose standard étaient globalement plus jeunes et avaient un risque thromboembolique (score CHA₂DS₂-VASc) et hémorragique (score HAS-BLED) plus faible que les patients recevant la dose standard de rivaroxaban. Les patients traités aux doses standards d'AOD étaient moins à risque thromboembolique et hémorragique que les patients traités par AVK. Les caractéristiques des patients traités par dabigatran à dose réduite ont été globalement similaires aux patients traités par rivaroxaban à dose réduite. Les patients recevant des doses réduites d'AOD avaient un âge et un score de risque thromboembolique globalement similaire aux patients traités par AVK, mais étaient moins à risque hémorragique.

Tableau 4. Etude ENGEL 2 : principales caractéristiques des patients avant appariement (population spécifique)

	Dabigatran N=27 060		Rivaroxaban N=31 388		AVK N=44 653
	110 mg n=15 532	150 mg n=10 847	15 mg n=11 195	20 mg n=18 829	
Femmes (%)	51,5	31,7	53,4	37,3	48,8
Age (ans)					
Moyen	78,5	65,3	79,9	69,0	77,9
Médian	80,0	66,0	81,0	70,0	80,0
Catégorie d'âge, %					
< 65	8,6	41,7	6,6	30,2	12,9
[65 - 79]	37,4	54,0	32,9	53,4	34,8
≥ 80	54,0	4,3	60,5	16,5	52,3
Score CHA₂DS₂-VASc modifié* ≥ 2, %	91,0	57,1	92,3	67,4	89,5
Score HAS-BLED modifié* ≥ 3, %	33,9	15,7	35,2	20,0	45,0
Facteurs de risque (%)					
Insuffisance cardiaque congestive	19,6	11,1	20,5	11,0	30,7
Hypertension	45,3	31,0	44,2	33,0	53,3
Age ≥ 75	73,8	17,7	78,3	33,2	67,6
Diabète	20,5	19,9	20,3	19,8	26,2
Antécédent d'AVC ou AIT	13,3	8,4	11,2	9,2	15,0
Antécédent maladie vasculaire	14,4	8,9	16,1	11,1	21,6
Insuffisance rénale	4,6	1,3	6,9	2,1	16,6
Insuffisance hépatique	1,6	1,2	1,6	1,2	3,1
Antécédents d'AVC	11,3	7,1	9,4	7,6	13,1
Antécédents de saignements	2,3	1,2	2,3	1,6	3,2

Médicament majorant le risque hémorragique	57,8	48,4	61,3	53,2	64,6
--	------	------	------	------	------

* Scores modifiés adaptés aux données du SNIIRAM. Évalués à partir des caractéristiques des patients, des ALD, des antécédents d'hospitalisation et des traitements remboursés. N'ont pu être pris en compte pour le HASBLED : prise d'alcool, INR labile.

Arrêts, changements de traitement (« switch ») et persistance

Le pourcentage d'arrêt de traitement a été plus élevé sous AVK que sous AOD ; à l'inverse, le pourcentage de changement de traitement a été plus faible sous AVK que sous AOD. Les patients sous AOD ayant changé de traitement sont plus fréquemment passés sous AVK que sous autres AOD. Les mêmes observations avaient été faites à un an de suivi.

Comparaisons dabigatran versus AVK après 2 et 3 ans de suivi (cf. tableau 6)

Ont été appariés dans les comparaisons :

- Dabigatran 110 mg versus AVK : respectivement 83,5% et 29,0% des patients des cohortes initiales selon l'année de suivi,
- Dabigatran 150 mg versus AVK : respectivement 60,3% et 14,6% des patients des cohortes initiales.

Au total, environ 16,5% à 40% des patients sous dabigatran et 71% à 85% des patients sous AVK ont été exclus des analyses principales selon les comparaisons.

Les analyses à 2 et 3 ans mettent en évidence un risque moindre de saignements cliniquement significatifs (dont les saignements majeurs et les AVC hémorragiques) et de décès toutes causes sous dabigatran que sous AVK, aussi bien pour le dosage à 110 mg que le dosage à 150 mg. Il n'a pas été mis en évidence de différence sur le risque saignements gastro-intestinaux entre le dabigatran 110 mg ou 150 mg et les AVK.

Le risque d'événements athérothrombotiques a été moindre sous dabigatran 110 mg que sous AVK après 2 et 3 ans de suivi. Ce risque a été moindre sous dabigatran 150 mg après 3 ans de suivi, alors qu'aucune différence n'était observée par rapport aux AVK après 2 ans de suivi.

Après 2 ans de suivi, il a été observé un risque moindre de SCA sous dabigatran 150 mg que sous AVK, mais aucune différence n'a été mise en évidence entre dabigatran 110 mg et AVK. Après 3 ans de suivi, il n'a pas été mis en évidence de différence sur le risque de SCA entre les AVK et les deux dosages de dabigatran.

Les résultats après 3 ans de suivi ont été cohérents avec ceux après 1 an de suivi, excepté sur :

- le risque de saignements gastro-intestinaux et de SCA avec le dabigatran 150 mg, où la différence observée à 1 an n'était plus observée après 3 ans,
- le risque d'événement athérothrombotique (ES et AVC ischémique ou indéfini), où une différence en faveur du dabigatran 150 mg a été observée après 3 ans de suivi.

Les résultats ont été similaires dans les analyses après ajustement (cf. critères d'ajustement dans la méthode).

Tableau 5 : Etude ENGEL 2 : comparaisons à 2 et 3 ans des deux dosages du dabigatran versus AVK après appariement sur les principaux critères de jugement (population FANV spécifique – période sous traitement)

Dabigatran versus AVK (population appariée)	Analyses à 2 ans		Analyses à 3 ans	
	D110 mg n = 12 968	D150 mg n = 6 540	D110 mg n = 13 038	D150 mg n = 6 518
Événement thromboembolique artériel (AVC ischémique ou indéfini / ES)	0,73 [0,60 ; 0,89]	0,73 [0,53 ; 1,00]	0,77 [0,64 ; 0,92]	0,70 [0,51 ; 0,95]
Saignement cliniquement significatif dont :	0,63 [0,55 ; 0,73]	0,46 [0,36 ; 0,60]	0,56 [0,49 ; 0,64]	0,50 [0,40 ; 0,63]
Hémorragies majeures	0,57 [0,47 ; 0,69]	0,39 [0,26 ; 0,58]	0,51 [0,42 ; 0,61]	0,43 [0,30 ; 0,61]
AVC hémorragique	0,27 [0,17 ; 0,44]	0,20 [0,08 ; 0,52]	0,26 [0,16 ; 0,41]	0,26 [0,10 ; 0,67]
Saignement gastro-intestinal	1,13 [0,91 ; 1,41]	0,68 [0,45 ; 1,01]	0,98 [0,80 ; 1,20]	0,73 [0,52 ; 1,05]
Saignement urogénital	0,55 [0,37 ; 0,82]	0,58 [0,35 ; 0,98]	0,52 [0,36 ; 0,74]	0,60 [0,36 ; 0,99]
SCA (STEMI, NSTEMI, angor instable)	0,85 [0,69 ; 1,05]	0,69 [0,49 ; 0,97]	0,82 [0,68 ; 1,01]	0,73 [0,53 ; 1,01]
Décès toute cause	0,77 [0,70 ; 0,85]	0,47 [0,37 ; 0,60]	0,71 [0,65 ; 0,78]	0,52 [0,41 ; 0,65]
Critère composite (décès, saignement cliniquement significatif, événement thromboembolique artériel, SCA)	0,76 [0,70 ; 0,81]	0,55 [0,47 ; 0,63]	0,70 [0,65 ; 0,75]	0,58 [0,51 ; 0,66]

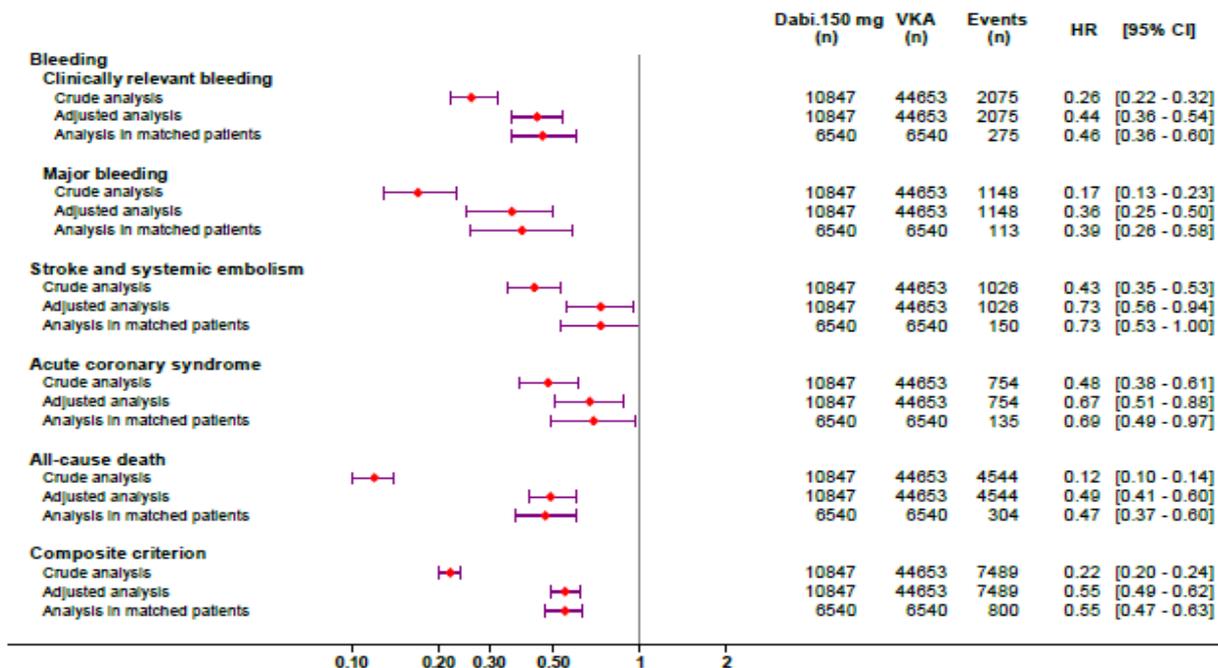


Figure 2. Comparaisons du dabigatran 150 mg versus AVK après 2 ans de suivi

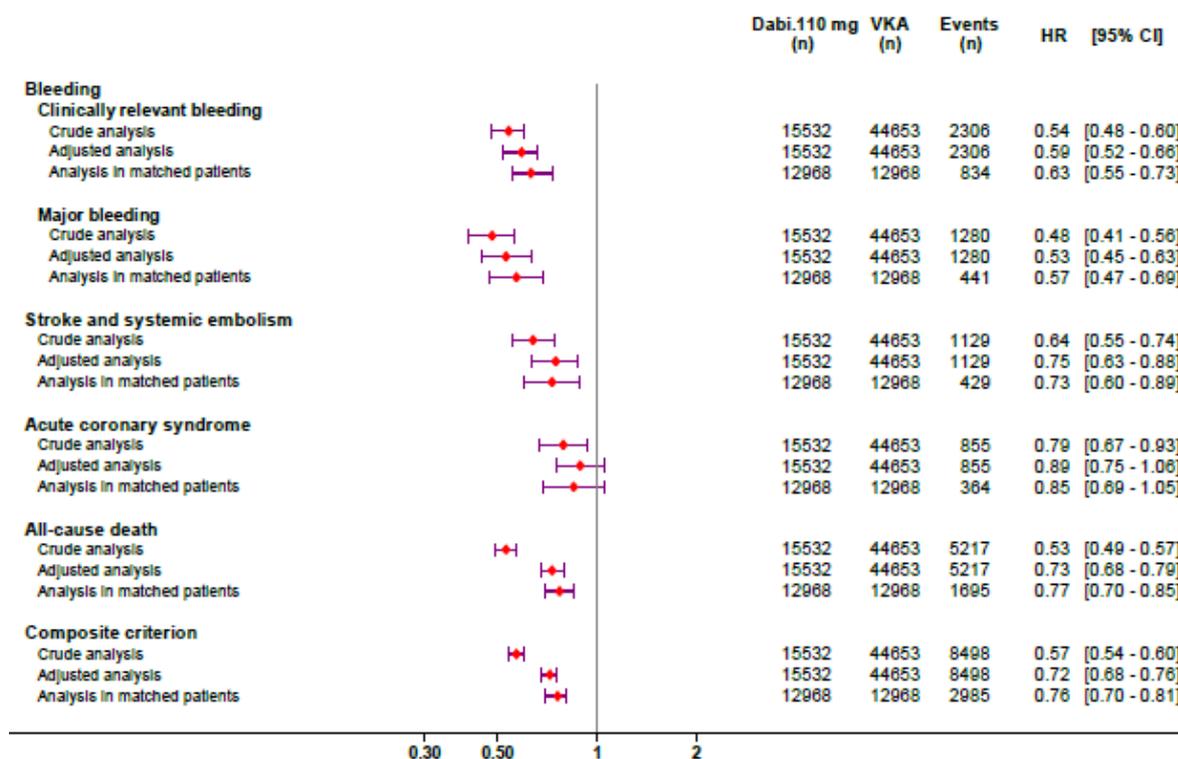


Figure 3. Comparaisons du dabigatran 110 mg versus AVK après 2 ans de suivi

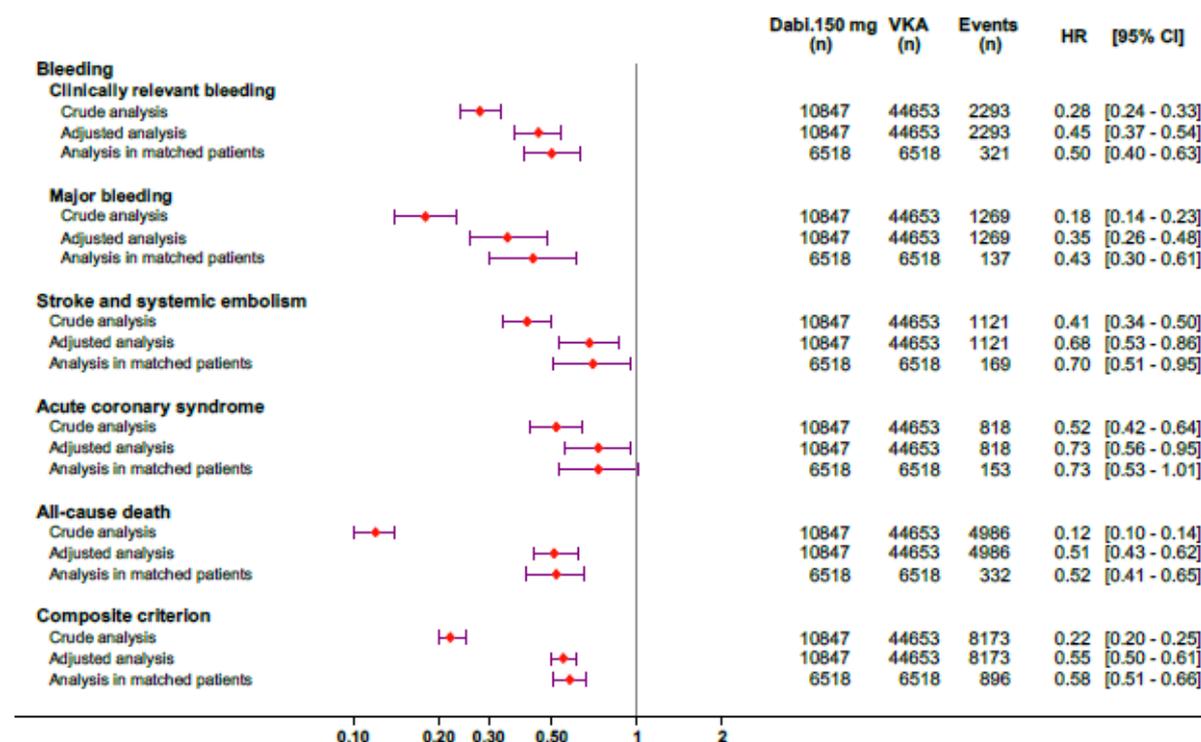


Figure 4. Comparaisons du dabigatran 150 mg versus AVK après 3 ans de suivi

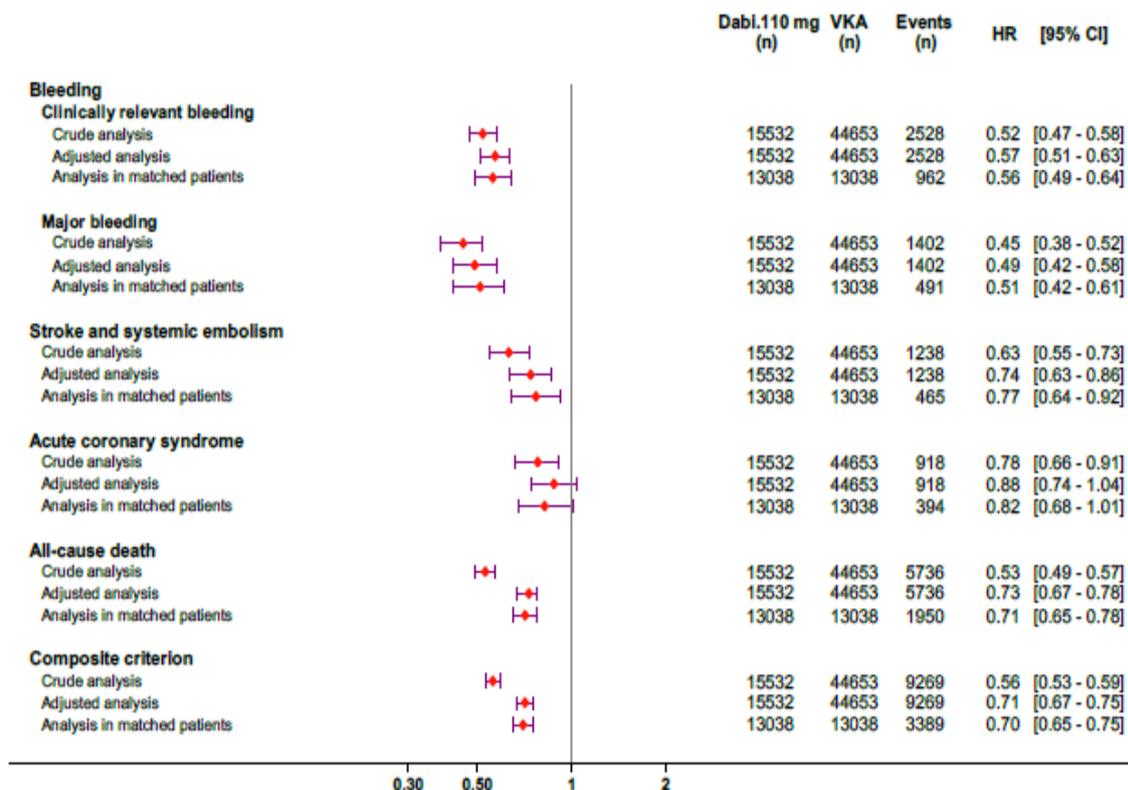


Figure 5. Comparaisons du dabigatran 110 mg versus AVK après 3 ans de suivi

Comparaisons rivaroxaban versus AVK après 2 et 3 ans de suivi (cf. tableau 7)

Ont été appariés dans les comparaisons :

- Rivaroxaban 15 mg *versus* AVK : respectivement 85,9% et 21,5% des patients des cohortes initiales selon l'année de suivi,
- Rivaroxaban 20 mg *versus* AVK : respectivement 63,1% et 26,6% des patients des cohortes initiales.

Au total, environ 14% à 37% des patients sous rivaroxaban et 73% à 78,5% des patients sous AVK ont été exclus des analyses principales selon les comparaisons.

Ces analyses à 2 et 3 ans mettent en évidence un risque moindre de saignements majeurs et de décès toutes causes sous rivaroxaban que sous AVK, aussi bien pour le dosage à 15 mg que le dosage à 20 mg. Le risque de SCA a été moindre sous rivaroxaban 20 mg que sous AVK, mais aucune différence n'a été mise en évidence entre rivaroxaban 15 mg et AVK. Il n'a pas été mis en évidence de différence sur le risque d'événements athérotrombotiques, d'AVC hémorragiques et de saignements gastro-intestinaux entre le rivaroxaban 15 mg ou 20 mg et les AVK. Le risque de saignements cliniquement significatifs a été moindre sous rivaroxaban 15 mg par rapport sous AVK après 2 et 3 ans. Il n'y avait pas de différence observée entre le rivaroxaban 20 mg et les AVK après 2 ans, alors que le risque a été moindre sous rivaroxaban 20 mg après 3 ans.

Les résultats ont été similaires dans les analyses après ajustement.

Les résultats après 3 ans de suivi ont été cohérents avec ceux observés après un an de suivi dans la population totale (deux dosages groupés), exceptés sur le risque d'AVC hémorragique, où la différence observée après un an n'était plus observée après 3 ans.

Tableau 7 : Etude ENGEL 2 : comparaisons à 2 et 3 ans des deux dosages du rivaroxaban versus AVK après appariement sur les principaux critères de jugement (population FANV spécifique – période sous traitement)

Rivaroxaban versus AVK	Analyses à 2 ans		Analyses à 3 ans	
	R15 mg n = 9 621	R20 mg n = 11 881	R15 mg n = 9 731	R20 mg n = 11 893
Evènement thromboembolique artériel (AVC ischémique ou indéfini / ES)	1,01 [0,82 ; 1,24]	0,91 [0,74 ; 1,12]	0,92 [0,76 ; 1,12]	0,96 [0,79 ; 1,17]
Saignement cliniquement significatif dont :	0,78 [0,68 ; 0,90]	0,91 [0,79 ; 1,05]	0,84 [0,73 ; 0,96]	0,86 [0,76 ; 0,99]
Hémorragies majeures	0,68 [0,56 ; 0,83]	0,71 [0,57 ; 0,87]	0,72 [0,59 ; 0,86]	0,69 [0,57 ; 0,84]
AVC hémorragique	0,76 [0,52 ; 1,12]	0,81 [0,55 ; 1,19]	0,81 [0,56 ; 1,18]	0,80 [0,56 ; 1,14]
Saignement gastro-intestinal	0,86 [0,67 ; 1,11]	1,19 [0,93 ; 1,52]	0,84 [0,66 ; 1,06]	1,06 [0,84 ; 1,33]
Saignement urogénital	0,91 [0,64 ; 1,28]	1,17 [0,85 ; 1,62]	1,37 [0,94 ; 2,00]	1,04 [0,77 ; 1,42]
SCA (STEMI, NSTEMI, angor instable)	0,89 [0,71 ; 1,13]	0,70 [0,55 ; 0,89]	0,85 [0,68 ; 1,07]	0,73 [0,58 ; 0,92]
Décès toute cause	0,77 [0,70 ; 0,86]	0,60 [0,53 ; 0,69]	0,75 [0,68 ; 0,83]	0,65 [0,57 ; 0,73]
Critère composite (décès, saignement cliniquement significatif, évènement thromboembolique artériel, SCA)	0,83 [0,77 ; 0,90]	0,77 [0,70 ; 0,83]	0,82 [0,76 ; 0,88]	0,78 [0,71 ; 0,84]

Comparaisons dabigatran versus rivaroxaban après 2 ans³⁷ et 3 ans de suivi (cf. tableau 8)

Les comparaisons après appariement du dabigatran au rivaroxaban conservaient les effectifs suivants pour l'analyse :

- 68,2% des patients de la cohorte rivaroxaban 15 mg étaient appariés à 49,2% des patients de la cohorte dabigatran 110 mg,
- 44,0% des patients de la cohorte rivaroxaban 20 mg étaient appariés à 76,4% des patients de la cohorte dabigatran 150 mg.

Chez les patients traités à des doses standards, le risque d'hémorragie cliniquement significative (dont les hémorragies majeures et AVC hémorragiques) et de saignement gastro-intestinal a été moindre sous dabigatran par rapport au rivaroxaban. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre le rivaroxaban et le dabigatran sur le risque de survenue des AVC/ES, des SCA et de décès toutes causes.

Chez les patients traités à des doses réduites, le risque d'hémorragie cliniquement significative (dont les hémorragies majeures et AVC hémorragiques) a été moindre sous dabigatran par rapport au rivaroxaban. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre le rivaroxaban et le dabigatran sur le risque de saignement gastro-intestinal, de SCA et de décès toutes causes. Le risque de survenue des AVC/ES après 2 ans de suivi a été moindre sous dabigatran par rapport au rivaroxaban, mais cette différence n'a pas été observée après 3 ans de suivi.

Les résultats ont été similaires dans les analyses après ajustement (cf. critères d'ajustement dans la méthode).

³⁷ Blin P et al. Comparative Effectiveness and Safety of Standard or Reduced Dose Dabigatran vs. Rivaroxaban in Nonvalvular Atrial Fibrillation. . Clin Pharmacol Ther. 2019;105:1439-55.

Tableau 8. Etude ENGEL 2 : comparaisons dabigatran versus rivaroxaban dose à dose des principaux critères de jugement à 2 et 3 ans après appariement (population FANV spécifique – période sous traitement)

Dabigatran versus rivaroxaban	Analyses à 2 ans		Analyses à 3 ans	
	D150 vs R20 n = 8 290	D110 vs R15 n = 7 639	D150 vs R20 n = 8 195	D110 vs R15 n = 7 651
Evènement thromboembolique artériel (AVC ischémique ou indéfini / ES)	0,92 [0,67 ; 1,26]	0,73 [0,56 ; 0,94]	0,78 [0,58 ; 1,05]	0,80 [0,63 ; 1,02]
Saignement cliniquement significatif dont :	0,55 [0,43 ; 0,70]	0,77 [0,64 ; 0,92]	0,53 [0,42 ; 0,66]	0,70 [0,58 ; 0,83]
Hémorragies majeures	0,59 [0,39 ; 0,90]	0,74 [0,57 ; 0,96]	0,51 [0,35 ; 0,74]	0,64 [0,50 ; 0,82]
AVC hémorragique	0,29 [0,11 ; 0,76]	0,41 [0,23 ; 0,74]	0,14 [0,05 ; 0,40]	0,39 [0,22 ; 0,70]
Saignement gastro-intestinal	0,66 [0,45 ; 0,95]	1,16 [0,87 ; 1,53]	0,64 [0,46 ; 0,90]	1,06 [0,82 ; 1,38]
Saignement urogénital	0,59 [0,35 ; 0,98]	0,72 [0,44 ; 1,17]	0,56 [0,34 ; 0,93]	0,60 [0,38 ; 0,96]
SCA (STEMI, NSTEMI, angor instable)	0,93 [0,66 ; 1,29]	0,95 [0,71 ; 1,26]	1,00 [0,73 ; 1,36]	0,85 [0,65 ; 1,12]
Décès toute cause	0,84 [0,65 ; 1,11]	0,95 [0,83 ; 1,09]	0,83 [0,65 ; 1,07]	0,91 [0,80 ; 1,03]
Critère composite (décès, saignement cliniquement significatif, évènement thromboembolique artériel, SCA)	0,74 [0,64 ; 0,86]	0,88 [0,79 ; 0,97]	0,73 [0,64 ; 0,84]	0,84 [0,77 ; 0,92]

8.1.1.2 Analyse complémentaire de l'étude observationnelle SPA

L'étude observationnelle SPA (*Stroke Prevention and Anticoagulants*) est une étude cas-témoins³⁸ française réalisée à partir des données du réseau d'études pharmaco-épidémiologique PGRx (PGRx-AVC et PGRx-FA) entre décembre 2013 et octobre 2016, dont l'objectif principal était d'évaluer le risque relatif de survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique) chez des patients atteints de FANV traités par AOD (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) en comparaison aux patients traités par AVK. Les résultats de cette étude ont déjà été pris en compte par la Commission dans son avis de réévaluation de 2018² (dabigatran versus AVK : OR ajusté = 0,60 ; IC95% [0,45-0,82]).

Une analyse complémentaire a été fournie par le laboratoire dont l'objectif était de comparer la morbidité cérébrovasculaire en fonction des doses réduites et standards du dabigatran (75mg/110 mg et 150 mg) par rapport aux AVK. Il est à noter que le dosage de 75 mg de dabigatran n'est pas autorisé en France dans le traitement de la FANV.

► Résultats

Au total, l'appariement a porté sur 2 586 cas et 4810 témoins, avec la répartition suivante :

	Cas n=2 586	Témoin n=4 810
AVK, n (%)	1 069 (41,3)	1 909 (39,7)
Dabigatran, n (%)	90(3,5)	420 (8,7)
75 mg / 110 mg	60 (2,3)	225 (4,7)
150 mg	21 (0,8)	190 (4,0)
dose inconnue	9 (0,3)	5 (0,1)

³⁸ Pour rappel :

- Les « cas » d'AVC, identifiés dans le registre PGRx-AVC, étaient définis comme les patients ayant eu un AVC incident dans les 3 mois et présentant une FANV diagnostiquée au moins 24h avant l'AVC.
- Les « témoins », identifiés dans le registre PGRx-FA, étaient définis comme les patients sans antécédent d'AVC souffrant d'une FANV diagnostiquée au moins 24h avant leur inclusion dans l'étude.
- Les patients étaient appariés sur la date index des cas, l'âge, le sexe, l'ancienneté de la FANV et la source de mesure de l'exposition aux médicaments.

Dans cette analyse complémentaire, il a été observé une réduction du risque d'AVC (ischémique ou hémorragique) pour les différents dosages de dabigatran en comparaison aux AVK (dabigatran 150 mg : OR ajusté = 0,41 ; IC95% [0,24 - 0,70]).

8.1.1.2.3 Nouvelle étude observationnelle : étude danoise de Staerk et al.⁸

► Méthode

Il s'agit d'une étude de cohorte réalisée à partir de registres nationaux danois dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance des AOD (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) à doses standards et réduites chez des patients nouvellement traités pour FANV.

Les patients inclus devaient avoir un diagnostic de FA et une instauration d'un traitement anticoagulant oral entre le 1^{er} mars 2012 et le 31 décembre 2016.

Les principaux critères d'exclusion étaient :

- Age < 30 ans ou > 100 ans,
- Maladie valvulaire,
- Chirurgie pour PTG ou PTH dans les 5 semaines précédentes,
- TVP/EP dans les 6 mois précédents,
- Deux prescriptions de différents anticoagulants oraux le même jour,
- Dosage hors-AMM,
- Prescription d'un AVK ou d'édoxaban.

Les modèles de Cox ont été ajustés sur l'année et stratifiés sur l'âge (< 65, 65–74, 75–84 et ≥ 85 ans) et le sexe. Pour les critères d'efficacité, les modèles ont été ajustés sur l'insuffisance cardiaque, l'hypertension, le diabète, les événements thrombotiques antérieurs et les maladies vasculaires. Pour les critères de tolérance (saignements), les modèles ont de plus été ajustés sur la fonction rénale ou hépatique anormale, les saignements antérieurs, les médicaments antiplaquetaires, les AINS et l'abus d'alcool.

► Résultats

Au total, 31 522 patients ont débuté un des 3 AOD pour une FANV :

- 11 492 patients ont reçu du dabigatran (36%) : 7 078 sous dose standard (150 mg) et 4 414 sous dose réduite (110 mg) ;
- 8 966 patients du rivaroxaban (29%) : 6 868 sous dose standard (20 mg) et 2 098 sous dose réduite (15 mg) ;
- 11 064 patients de l'apixaban (35%) : 7 203 sous dose standard (5 mg) et 3 861 sous dose réduite (2,5 mg).

Le profil de patients différait selon le dosage prescrit de l'AOD (réduit ou standard). Les patients recevant des doses réduites étaient plus à risque thromboembolique et hémorragique que les patients recevant des doses standards : patients plus âgés (83 ans contre 70 ans), plus souvent des femmes (59% contre 41%), avec des scores de risque cliniques plus élevés (score CHA₂DS₂-VASc : 4 contre 3 ; score HAS-BLED : 3 contre 2) et davantage de comorbidités.

Les patients traités par rivaroxaban et apixaban aux doses standards étaient globalement plus âgés (71 ans dans les deux groupes), avaient un risque thromboembolique plus élevé (score CHA₂DS₂-VASc de 3 dans les deux groupes) et avaient plus de comorbidités que les patients recevant la dose standard de dabigatran (67 ans et score CHA₂DS₂-VASc de 2). Les caractéristiques des patients traités par dabigatran à dose réduite ont été globalement similaires aux patients traités par rivaroxaban et apixaban à dose réduite, mais ils étaient plus jeunes (81 ans contre 83 et 84 ans) et moins à risque hémorragique (score HAS-BLED de 2 contre 3 dans les deux autres groupes).

Comparaison des AOD à doses standards

Les risques absolus (RA) standardisés après 1 an de traitement sont présentés pour :

- les AVC/événements thrombotiques : 1,73% sous dabigatran, 1,73% sous rivaroxaban et 1,98% sous apixaban ;
- les AVC ischémiques : 1,02% sous dabigatran, 0,91% sous rivaroxaban et 0,99% sous apixaban ;

- les hémorragies majeures : 1,84% sous dabigatran, 2,78% sous rivaroxaban et 2,24% sous apixaban ;
- les hémorragies intracrâniennes : 0,19% sous dabigatran, 0,42% sous rivaroxaban et 0,37% sous apixaban ;
- les saignements gastro-intestinaux : 1,03% sous dabigatran, 1,18% sous rivaroxaban et 0,98% sous apixaban.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les différents AOD à doses standards sur les risques d'AVC/événements thromboemboliques, d'AVC ischémiques et de saignements gastro-intestinaux. Une différence a été observée sur :

- les hémorragies majeures : le risque a été moindre sous apixaban que sous rivaroxaban (différence du RA = -0,54% [-0,99% ; -0,05%]) ; le risque a été supérieur sous rivaroxaban que sous dabigatran (différence du RA = 0,93% [0,38% ; 1,45%]). Aucune différence n'a été observée entre le dabigatran et l'apixaban.
- les hémorragies intracrâniennes : le risque a été supérieur sous rivaroxaban (différence du RA = 0,23% [0,06% ; 0,41%]) et sous apixaban (différence du RA = 0,18% [0,01% ; 0,34%]) que sous dabigatran. Aucune différence n'a été observée entre le rivaroxaban et l'apixaban.

Comparaison des AOD à doses réduites :

Les risques absolus (RA) standardisés après 1 an de traitement sont présentés pour :

- les AVC/événements thrombotiques : 2,51% sous dabigatran, 2,70% sous rivaroxaban et 2,78% sous apixaban ;
- les AVC ischémiques : 1,28% sous dabigatran, 1,52% sous rivaroxaban et 1,29% sous apixaban ;
- les hémorragies majeures : 3,90% sous dabigatran, 4,98% sous rivaroxaban et 3,71% sous apixaban ;
- les hémorragies intracrâniennes : 0,46% sous dabigatran, 0,85% sous rivaroxaban et 0,72% sous apixaban.
- les saignements gastro-intestinaux : 2,18% sous dabigatran, de 2,38% sous rivaroxaban et de 1,50% sous apixaban.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les différents AOD à doses standards sur les risques d'AVC/événements thromboemboliques, d'AVC ischémiques et d'hémorragies intracrâniennes. Une différence a été observée sur :

- les hémorragies majeures : le risque a été moindre sous apixaban que sous rivaroxaban (différence du RA = -1,27% [-2,19% ; -0,22%]) ; le risque a été supérieur sous rivaroxaban que sous dabigatran (différence du RA = 1,08% [0,03% ; 2,09%]). Aucune différence n'a été observée entre le dabigatran et l'apixaban.
- les saignements gastro-intestinaux : le risque a été moindre sous apixaban que sous rivaroxaban (différence du RA = -0,87% [-1,58% ; -0,15%]) et dabigatran (différence du RA = -0,68% [-1,35% ; -0,02%]). Aucune différence n'a été observée entre le rivaroxaban et le dabigatran.

8.1.2 Thromboprophylaxie en chirurgie programmée pour PTH/PTG

8.1.2.1 Rappel des principales données déjà analysées par la Commission³⁹

« L'évaluation initiale du dabigatran dans la prévention des ETEV en chirurgie programmée pour PTH/PTG repose sur deux études de non-infériorité randomisées en double aveugle, RE-MODEL (PTG) et RE-NOVATE (PTH). Ces études permettent de conclure à la non-infériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine 40 mg/j sur le critère de jugement principal combinant l'incidence des ETEV totaux (EP, TVP proximales et distales symptomatiques ou asymptomatiques détectées par phlébographie de routine) et des décès toutes causes, avec une perte potentielle maximum d'efficacité minime pour la dose 220 mg (8%) et un peu plus importante (27%) pour la dose 150 mg. Pour la dose 220 mg, on peut prendre en compte le fait que le critère secondaire TVP proximale / EP montre une différence significative en faveur du dabigatran sur la population analysable qui

³⁹ Avis de la Commission du 16 juillet 2008 et du 17 décembre 2014.

présente une importante attrition. La supériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine n'est pas établie. Ces résultats de non-infériorité ne sont pas compensés par une réduction des hémorragies majeures, le seul critère de sécurité qu'on puisse opposer aux événements constituant le critère principal d'efficacité. Les analyses en sous-groupe n'ont pas permis de démontrer formellement que la posologie de 150 mg/j avait la même efficacité que celle de 220 mg/j chez les patients chez qui elle est recommandée par le RCP, bien qu'elles tendent vers une telle démonstration.

« Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication a été jugé 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 (ETE_V + décès) supérieure à celle de l'énoxaparine et sans augmentation du risque hémorragique. »

Pour l'ensemble des données déjà analysées cf. avis du 16 juillet 2008 (inscription), du 17 décembre 2014 (renouvellement d'inscription), du 14 décembre 2016 (réévaluation du SMR) et du 24 janvier 2018 (réévaluation des AOD).

8.1.2.2 Nouvelles données

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie par le laboratoire dans cette indication.

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude REDUAL-PCI

	Etude REDUAL-PCI ⁹
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité d'une bithérapie antithrombotique par dabigatran + inhibiteur de P2Y12 par rapport à une trithérapie antithrombotique par warfarine + inhibiteur de P2Y12 + aspirine en termes de tolérance chez des patients atteints de FANV ayant subi une intervention coronarienne percutanée (ICP) réussie (élective ou due à un SCA) avec pose de stent.
Type de l'étude	Etude de phase IIIb, de non-infériorité , multicentrique, randomisée, ouverte avec analyse en aveugle des critères de jugement (méthode PROBE), en 3 groupes parallèles, stratifiés sur l'âge (< 70 ou ≥ 70 ans au Japon et < 80 ou ≥ 80 ans dans les autres pays) et sur la région géographique (Europe / reste du monde, États-Unis et Japon).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : août 2014 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : juin 2017 Etude conduite dans 414 centres dans 41 pays (dont 97 patients inclus en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 18 ans (20 ans au Japon) ; - Patients atteints d'une FANV (paroxystique, persistante ou permanente), non secondaire à un trouble réversible (IDM, embolie pulmonaire, chirurgie récente, péricardite ou thyrotoxicose) sauf si une anticoagulation orale à long terme était prévue ; - Patients traités ou non par un anticoagulant oral (AVK ou AOD) avant l'ICP ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant un SCA ou une maladie coronarienne stable avec au moins une lésion éligible à une ICP, qui a été traité avec succès⁴⁰ par ICP et pose de stent.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Prothèse de valve cardiaque mécanique ou biologique ; - Antécédents de saignement intra-articulaire traumatique, intraoculaire, rachidien ou rétro-péritonéal, à moins que le facteur en cause ait été définitivement éliminé ou réparé ; - Hémorragie gastro-intestinale au cours du mois précédant la sélection, sauf si la cause est définitivement éliminée ; - Insuffisance rénale sévère (CrCl <30 mL/min) ; - Antécédent d'AVC au cours du mois précédant la visite de sélection (au Japon, 6 mois avant l'administration du traitement à l'étude en cas d'AVC hémorragique) ; - Épisode de saignement majeur un mois avant la visite de sélection ; - Anémie ou thrombocytopénie lors de la visite de sélection ; - Trouble hémorragique ou diathèse hémorragique ; - Maladie hépatique active.
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1 : 1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une bithérapie avec dabigatran 110 mg : administré 2 fois par jour par voie orale. - Une bithérapie avec dabigatran 150 mg : administré 2 fois par jour par voie orale. - Une trithérapie avec warfarine : administrée une fois par jour (INR cible entre 2,0-3,0 et entre 2,0-2,6 pour les patients japonais ≥ 70 ans). <p>Le traitement à l'essai devait être administré entre 6 heures après le retrait de la gaine et jusqu'à 120 heures après l'ICP (de préférence dans les 72 heures suivant l'ICP).</p> <p>Tous les patients devaient recevoir soit 75 mg de clopidogrel une fois par jour soit 90 mg de ticagrélol 2 fois par jour pendant ≥ 12 mois après la randomisation ; le choix entre ces deux traitements était à la discrétion de l'investigateur. Après 12 mois, le clopidogrel ou le ticagrélol pouvait être interrompu ou remplacé par l'aspirine (≤ 100 mg une fois par jour) à la discrétion de l'investigateur (amendement 1 au protocole).</p> <p>Dans le groupe traité par trithérapie avec warfarine, les patients devaient recevoir ≤ 100 mg d'aspirine une fois par jour pendant 1 mois chez les patients porteurs d'un stent nu ou pendant 3 mois chez les patients porteurs d'un stent actif. Ainsi, la trithérapie antithrombotique est devenue une bithérapie après 1 à 3 mois. Dans ce groupe, l'INR était mesuré au moins toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois, puis au moins tous les mois.</p> <p><u>Facteurs de stratification</u> : âge (< 70 ou ≥ 70 ans au Japon et < 80 ou ≥ 80 ans dans les autres pays) et région géographique (États-Unis, Japon et autres pays).</p> <p>Les patients âgés ≥ 80 ans résidant en dehors des États-Unis (≥ 70 ans pour le Japon) ont été uniquement randomisés (ratio 1 : 1) dans les groupes traités par bithérapie avec dabigatran 110 mg ou par trithérapie avec warfarine ; ils n'étaient pas éligibles à un traitement par 150 mg de dabigatran. Tous les autres patients ont été randomisés dans les 3 groupes de traitement.</p> <p><u>Durée étude</u> : L'étude était arrêtée lorsque tous les patients avaient un suivi d'au moins 6 mois et que le nombre cible d'événements était atteint. Tous les patients ont eu une visite de suivi 4 semaines après la fin du traitement à l'étude.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> : l'administration concomitante d'IPP a été fortement recommandée chez tous les patients ne présentant pas de contre-indications afin de réduire le risque d'hémorragie gastro-intestinale et traiter les symptômes dyspeptiques chez les patients traités par dabigatran.</p> <p>L'utilisation concomitante avec du vérapamil (critère d'ajustement de dose) n'était pas interdite mais devait être effectuée avec prudence ou, à la discrétion de l'enquêteur, être remplacée par une alternative appropriée. Si le vérapamil</p>

⁴⁰ Atteinte d'une sténose de diamètre résiduel < 30 % de la lésion cible par inspection visuelle ou angiographie coronaire quantitative et aucun événement indésirable cardiaque majeur à l'hôpital (IDM ou revascularisation coronaire répétée de la lésion cible).

	<p>était instauré au cours de l'étude chez un patient randomisé pour recevoir 150 mg de dabigatran, il fallait envisager de séparer le moment de l'administration du dabigatran et du vérapamil.</p>
Critère de jugement principal	<p>Délai de survenue du premier événement hémorragique majeur ou non majeur cliniquement significatif, évalué en aveugle par un comité d'adjonction indépendant selon la définition de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH)⁴¹.</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires d'efficacité prévus dans la procédure hiérarchisée :</u> Délai de survenue avant le premier des événements suivants, évalués en aveugle par un comité d'adjonction indépendant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Décès toutes causes, événements thrombotiques (IDM, AVC, embolie systémique), ou revascularisations non planifiées par ICP ou pontage aorto-coronarien (CABG) ; - Décès toutes causes ou événements thrombotiques. <p><u>Autres critères de jugement secondaires (absence d'ajustement du risque alpha lié) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Délai de survenue de chacun des événements du critère de jugement principal ; - Délai de survenue des thromboses de stent ; - Délai de survenue avant le premier événement incluant les décès, les IDM et les AVC ; - Délai de survenue avant une revascularisation non planifiée par ICP / CABG ; - 11 critères de jugement secondaire de tolérance.
Taille de l'échantillon	<p>Le calcul du nombre de sujets nécessaires reposait sur les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un suivi maximum d'environ 30 mois pour le premier patient recruté dans l'étude et un suivi minimum de 6 mois pour le dernier patient recruté ; - un recrutement des patients de 24 mois ; - un taux d'événement du critère de jugement principal de 14% à 1 an dans chaque groupe de traitement ; - une marge de non-infériorité relative de 1,38 sur le 2^{ème} critère secondaire d'efficacité, appliquée au critère de jugement principal de tolérance ; - un risque alpha unilatéral de 0,025. <p>Environ 500 patients avec au moins un événement permettraient de démontrer la non-infériorité de chaque dose de dabigatran versus warfarine avec une puissance de 83,6%. Ainsi, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 2 502 patients randomisés (834 patients dans chaque groupe de traitement).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement</u> Le critère de jugement principal et les critères secondaires d'efficacité ont été analysés dans la population ITT.</p> <p>La comparaison entre le groupe traité par bithérapie avec dabigatran 110 mg et le groupe traité par trithérapie avec warfarine sur le critère de jugement principal a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression à risques proportionnels de Cox, stratifié sur l'âge (non âgés et âgés⁴²). Les comparaisons entre le groupe traité par bithérapie avec dabigatran (doses combinées de dabigatran 110 mg et 150 mg) et le groupe traité par trithérapie avec warfarine ont été effectuées avec le même modèle.</p> <p>Etant donné que seul un faible nombre de patients âgés a été recruté aux États-Unis (1%), la comparaison entre le groupe traité par bithérapie avec dabigatran 150 mg et le groupe traité par trithérapie avec warfarine sur le critère de jugement principal a été réalisée à l'aide d'un modèle de Cox non stratifié. Pour cette comparaison, les patients âgés vivants hors des États-Unis ont été exclus du groupe warfarine. Par conséquent, la taille des échantillons du groupe dabigatran 150 mg et du groupe warfarine correspondant est inférieure à celle du groupe de dabigatran 110 mg et du groupe warfarine complet.</p>

⁴¹ Les hémorragies majeures étaient définies comme tous saignements fatals, saignements symptomatiques dans une région ou un organe critique (intracrânien, intra-spinal, intraoculaire, rétro-péritonéal, intra-articulaire, péricardique ou intramusculaire avec syndrome de compartiment), ou saignements associés à une réduction de l'hémoglobine ≥ 2 g/dL ou conduisant à la transfusion ≥ 2 unités de sang ou de concentrés (équivalent $\geq 4,5$ unités au Japon).

Les hémorragies non majeures cliniquement significatives étaient définies comme toutes hémorragies cliniquement déclarées ne répondant pas aux critères d'une hémorragie majeure mais qui entraînaient une hospitalisation, un traitement médical ou chirurgical dirigé par un médecin, ou une modification, une interruption ou un arrêt du médicament à l'essai guidé par le médecin.

⁴² Les personnes âgées étaient définies comme ayant ≥ 70 ans au Japon ou ≥ 80 ans dans les autres pays.

Conformément au protocole, des tests successifs ont été réalisés pour comparer les groupes traités par bithérapie avec dabigatran (doses individuelles ou combinées) par rapport à la trithérapie avec warfarine. **Pour contrôler le risque alpha unilatéral de 0,025, une procédure hiérarchisée** a été utilisée pour tester les hypothèses suivantes :

1. Non-infériorité de la bithérapie avec dabigatran 110 mg par rapport à la trithérapie avec warfarine sur le critère de jugement principal ;
2. Non-infériorité de la bithérapie avec dabigatran 150 mg par rapport à la trithérapie avec warfarine sur le critère de jugement principal ;
3. Non-infériorité des groupes combinés de dabigatran (110 et 150 mg) par rapport à la trithérapie avec warfarine sur le critère combiné « décès, événements thrombotiques et revascularisation non planifiée par ICP/CABG » (1^{er} critère secondaire d'efficacité) ;
4. Supériorité de la bithérapie avec dabigatran 110 mg par rapport à la trithérapie avec warfarine sur le critère de jugement principal ;
5. Non-infériorité des groupes combinés de dabigatran (110 et 150 mg) par rapport à la trithérapie avec warfarine sur le critère combiné « décès ou événements thrombotiques » (2^{ème} critère secondaire d'efficacité) ;
6. Supériorité de la bithérapie avec dabigatran 150 mg par rapport à la trithérapie avec warfarine sur le critère de jugement principal.

Si l'une des étapes n'atteignait pas la signification statistique, la procédure hiérarchisée était interrompue et les tests suivants n'étaient pas effectués.

Tous les tests de non-infériorité étaient basés sur une marge de 1,38.

Aucun ajustement du risque alpha n'a été planifié pour les autres critères secondaires d'efficacité ou les autres critères de tolérance.

Des analyses de sensibilité pour les analyses principales et secondaires étaient prévues au protocole sans ajustement du risque alpha.

Populations d'analyse

- Population ITT : patients randomisés.
- Population de tolérance : patients de la population ITT ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude.
- Population PP : patients de la population ITT sans violation majeure au protocole.

Principaux amendements au protocole :

- Amendement 1 du 16/07/2015 : prolongement des fenêtres temporelles de la visite 1 et de la première administration du médicament après l'ICP (de 48 heures à un maximum de 120 heures) ; ajout de la possibilité de passer du traitement antiagrégant plaquettaire à l'aspirine après le 12^{ème} mois et d'inclure de patients présentant une FA secondaire à un trouble réversible s'ils étaient candidats à une anticoagulation orale à long terme ; suppression de l'exclusion des patients sous thérapie cytotoxique/myélosuppressive ; **introduction de l'utilisation de l'agent de réversion du dabigatran pour la gestion des complications hémorragiques et la chirurgie d'urgence** ; suppression de la nécessité de surveiller les lésions hépatiques médicamenteuse.
- Amendement 2 du 05/04/2016 : remplacement de la méthode d'Hochberg par une procédure hiérarchisée pour le contrôle du risque alpha, conduisant à une réduction du nombre de sujets nécessaire de 8 520 à 2 502 ; suppression de l'analyse intermédiaire.
- Amendement local au Japon du 07/01/2015 : modification de la limite d'âge pour l'administration de 150 mg de dabigatran (de 80 à 70 ans), de l'INR cible (entre 2,0 et 2,6 pour les patients ≥ 70 ans), de l'âge pour l'inclusion (de 18 à 20 ans), ; exclusion des patients ayant subi un AVC hémorragique 6 mois avant l'administration du traitement à l'essai ; modification des définitions des saignements majeurs et potentiellement mortels pour prendre en compte les différences de volumes d'unités de sang au Japon. Les règles de randomisation et de stratification ont été modifiées en conséquence.

► Résultats

Effectif

Au total, 2 725 patients ont été randomisés (population ITT) dont 2 678 patients ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (population de tolérance). Environ 11% des patients ont arrêté prématurément l'étude et 24,5% le traitement, avec un nombre plus élevé dans le groupe traité par trithérapie avec warfarine (voir Tableau 9).

Tableau 6. Etude REDUAL-PCI : répartition des patients

	D110 mg-DAT	D150 mg- DAT	Warfarine-TAT	Total
Population ITT, n (%)	981 (100,0)	763 (100,0)	981 (100,0)	2 725 (100,0)
Population de tolérance, n (%)	972 (99,1)	758 (99,3)	948 (96,6)	2 678 (98,3)
Population PP, n (%)	559 (57,0)	446 (58,5)	690 (70,3)	1 695 (59,6)
Sortie prématurée de l'étude, n (%)	95 (9,7)	60 (7,9)	132 (13,5)	287 (10,5)
Survenue d'un événement indésirable	65 (6,6)	41 (5,4)	59 (6,0)	165(6,1)
Perdu de vue	4 (0,4)	3 (0,4)	2 (0,2)	9 (0,3)
Retrait du consentement	21 (2,1)	8 (1,0)	56 (5,7)	85 (3,1)
Arrêt prématuré du traitement, n (%)	221 (22,5)	158 (20,7)	289 (29,5)	668 (24,5)
Survenue d'un événement indésirable	145 (14,8)	101 (13,2)	108 (11,0)	354 (13,0)
Refus de continuer le traitement	51 (5,2)	34 (4,5)	124 (12,6)	209 (7,7)

Principales caractéristiques à l'inclusion (population ITT)

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient globalement similaires entre les 3 groupes de traitement à l'exception de l'âge, en raison notamment de la stratégie de randomisation (exclusion des patients âgés résidant hors des Etats-Unis du groupe bithérapie avec dabigatran 150 mg).

L'âge moyen était de 70,8 ± 8,7 ans et près de 15% étaient âgés d'au moins 80 ans. La majorité des patients étaient des hommes (76,0%), et d'origine caucasienne (86,0%) ou asiatique (11,7%). La clairance de la créatinine (ClCr) moyenne était de 78 ± 29,8 mL/min et était légèrement plus élevée chez les patients traités par bithérapie avec dabigatran 150 mg. L'indication la plus fréquente de l'intervention coronarienne percutanée (ICP) était le SCA (50,5%), suivi par l'angor stable/le test de stress positif (43,4%). Le SCA était le plus souvent un IDM ST- (21,6%) ou un angor instable (17,9%). La grande majorité des patients a eu une pose de stent actif (82,6%).

Environ 66% n'avaient jamais été traités par un anticoagulant oral avant l'étude. A l'inclusion, la plupart des patients avait reçu du clopidogrel ; seulement 12% ont reçu du ticagrélor.

A noter que 4% des patients traités par bithérapie avec dabigatran 150 mg ont reçu concomitamment du vérapamil (critère de réduction posologique).

La durée moyenne de traitement a été de 12,3 mois (0 à 30 mois) et la durée de suivi de 14,0 mois. Le pourcentage médian de temps passé dans la plage cible de l'INR a été de 59% chez les patients traités par trithérapie avec warfarine.

Tableau 7. Etude REDUAL-PCI : principales caractéristiques à l'inclusion (population ITT)

	D110 mg-DAT N = 981	Warfarine-TAT N = 981	D150 mg-DAT N = 763	Warfarine-TAT correspondant ⁴³ N = 764
Age (ans)				
Moyenne ± écart-type	71,5 ± 8,9	71,7 ± 8,9	68,6 ± 7,7	68,8 ± 7,7
Catégories, n (%) ⁴⁴				
< 80 ans	779 (79,4)	779 (79,4)	752 (98,6)	751 (98,3)
≥ 80 ans	202 (20,6)	202 (20,6)	11 (1,4)	13 (1,7)
CICr (mL/min)				
Moyenne ± écart-type	76,3 ± 28,9	75,4 ± 29,1	83,7 ± 31,0	81,3 ± 29,6
Catégories, n (%)				
< 30	11 (1,1)	6 (0,6)	2 (0,3)	3 (0,4)
30 à < 50	139 (14,2)	137 (14,0)	71 (9,3)	69 (9,0)
50 à < 80	393 (40,1)	435 (44,3)	286 (37,5)	315 (41,2)
≥ 80	347 (35,4)	323 (32,9)	343 (45,0)	314 (41,1)
Données manquantes	91 (9,3)	80 (8,2)	61 (8,0)	63 (8,2)
Score CHA₂DS₂-VAsc				
Moyenne ± écart-type	3,7 ± 1,6	3,8 ± 1,5	3,3 ± 1,5	3,6 ± 1,5
Score HAS-BLED				
Moyenne ± écart-type	2,7 ± 0,7	2,8 ± 0,8	2,6 ± 0,7	2,7 ± 0,8

Critère de jugement principal de tolérance (population ITT)

Bithérapie avec dabigatran 110 mg versus trithérapie avec warfarine (1^{er} et 4^{ème} critères hiérarchisés)

La non-infériorité puis la supériorité de la bithérapie avec dabigatran 110 mg ont été démontrées par rapport à la trithérapie avec warfarine sur la réduction des hémorragies majeures ou non majeures cliniquement significatives : 15,4% contre 26,9% (RR=0,52 ; IC95% [0,42 ; 0,63] ; borne supérieure de l'IC95% < 1,38 ; p < 0,0001 pour la supériorité).

Bithérapie avec dabigatran 150 mg versus trithérapie avec warfarine (2^{ème} et 6^{ème} critères hiérarchisés)⁴³

Seule la non-infériorité de la bithérapie avec dabigatran 150 mg a été démontrée par rapport à la trithérapie avec warfarine sur la réduction des hémorragies majeures ou non majeures cliniquement significatives : 20,2% contre 25,7% (RR=0,72 ; IC95% [0,58 ; 0,88] ; borne supérieure de l'IC95% < 1,38). Etant donné l'interruption de la procédure hiérarchisée (non-significativité sur le 5^{ème} critère hiérarchisé), les résultats de l'analyse de la supériorité de la bithérapie avec dabigatran 150 mg par rapport à la trithérapie avec warfarine (6^{ème} critère hiérarchisé) ne seront pas présentés.

Critères de jugement secondaires d'efficacité hiérarchisés (population ITT)

L'analyse de la non-infériorité des groupes combinés de dabigatran (110 mg et 150 mg) par rapport à la trithérapie avec warfarine sur les deux critères secondaires composites suivants était prévue dans la procédure hiérarchisée.

Décès toutes causes, événements thromboemboliques (IDM, AVC, embolie systémique) ou revascularisation non planifiée par ICP/CABG (3^{ème} critère hiérarchisé)

La non-infériorité de la bithérapie avec les deux doses combinées de dabigatran a été démontrée par rapport à la trithérapie avec warfarine sur le 1^{er} critère secondaire d'efficacité (13,7% contre 13,4% ; HR=1,04 ; IC95% [0,84 ; 1,29] ; borne supérieure de l'IC95% < 1,38).

Décès toutes causes ou événements thrombotiques (5^{ème} critère hiérarchisé)

La non-infériorité de la bithérapie avec les deux doses combinées de dabigatran n'a pas été démontrée par rapport à la trithérapie avec warfarine sur le critère combinant les décès toutes

⁴³ Pour les comparaisons entre le groupe D150 mg-DAT et le groupe warfarine-TAT, les patients âgés en dehors des États-Unis ont été exclus du groupe warfarine-TAT initial. Ainsi, 764/981 patients ont été analysés dans le groupe warfarine-TAT initial.

⁴⁴ Ou < 70 et ≥ 70 ans au Japon.

causes et les événements thrombotiques (9,6% contre 8,5% ; HR=1,17 ; IC95% [0,90 ; 1,53]). La borne supérieure de l'IC95% était supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 1,38. Cette analyse n'ayant pas atteint la significativité, l'analyse hiérarchique a été interrompue et les résultats sur le 6^{ème} critère hiérarchisé (supériorité de la bithérapie avec dabigatran 150 mg sur le critère de jugement principal) ne seront pas présentés.

Autres critères de jugement secondaires d'efficacité et de tolérance (analyses exploratoires)

Tous les critères autres que le critère de jugement principal et les critères secondaires d'efficacité prévus dans la procédure hiérarchisée sont à considérer à titre exploratoire.

Tableau 8. Etude REDUAL-PCI. Autres critères secondaires d'efficacité et de tolérance (population ITT)

	Comparaison bithérapie avec dabigatran 110 mg versus trithérapie avec warfarine			Comparaison bithérapie avec dabigatran 150 mg versus trithérapie avec warfarine		
	D110 mg N = 981	warfarine N = 981	HR (IC95%)	D150 mg N = 763	warfarine correspondant ⁴³ N = 764	HR (IC95%)
Composant des critères d'efficacité						
Décès toutes causes	55 (5,6)	48 (4,9)	1,12 (0,76 ; 1,65)	30 (3,9)	35 (4,6)	0,83 (0,51 ; 1,34)
IDM	44 (4,5)	29 (3,0)	1,51 (0,94 ; 2,41)	26 (3,4)	22 (2,9)	1,16 (0,66 ; 2,04)
AVC	17 (1,7)	13 (1,3)	1,3 (0,63 ; 2,67)	9 (1,2)	8 (1,0)	1,09 (0,42 ; 2,83)
Embolie systémique	3 (0,3)	3 (0,3)	0,94 (0,19 ; 4,66)	1 (0,1)	3 (0,4)	0,30 (0,03 ; 2,93)
Revascularisation non planifiée par ICP/CABG	76 (7,7)	69 (7,0)	1,09 (0,79 ; 1,51)	51 (6,7)	52 (6,8)	0,96 (0,65 ; 1,41)
Autres critères de tolérance : risque hémorragique						
Saignement majeur (classification ISTH)	49 (5,0)	90 (9,2)	0,52 (0,37 ; 0,74)	43 (5,6)	64 (8,4)	0,64 (0,43 ; 0,94)
Saignement non majeur cliniquement significatif (classification ISTH)	115 (11,7)	193 (19,7)	0,55 (0,44 ; 0,69)	126 (16,5)	148 (19,4)	0,79 (0,63 ; 1,01)
Hémorragies intracrâniennes	3 (0,3)	10 (1,0)	0,30 (0,08 ; 1,07)	1 (0,1)	8 (1,0)	0,12 (0,02 ; 0,98)
Saignement fatal	4 (0,4)	5 (0,5)	0,79 (0,21 ; 2,93)	3 (0,4)	4 (0,5)	0,73 (0,16 ; 3,26)
Saignements gastro-intestinaux	28 (2,9)	43 (4,4)	0,63 (0,39 ; 1,02)	27 (3,5)	26 (3,4)	1,00 (0,58 ; 1,71)

Autres événements indésirables (population de tolérance)

Au total, environ 77% des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) au cours de la période de traitement. La majorité des EI a été d'intensité légère à modérée ; 18% des patients ont rapporté un EI d'intensité sévère. Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ des patients) ont été une épistaxis (9,8%), une dyspnée (8,0%) et une aggravation de la FA (6,5%).

Près de 29% des patients ont rapporté un EI considéré comme lié au traitement. Les événements les plus fréquents ($\geq 2\%$ des patients) ont été des épistaxis (7,4%), un hématome (3,0%), des contusions (2,0%), une hématurie (2,0%) et des saignements gingivaux (2,0%).

Environ 11% des patients ont arrêté leur traitement en raison de la survenue d'un EI ; les plus fréquents ont été d'ordre gastro-intestinaux (2,8%) et rénal/urinaire (1,5%). Aucun événement n'a été observé chez au moins 1% des patients.

Des EI graves ont été signalés à des fréquences similaires dans tous les groupes de traitement. Les plus fréquents ont été des troubles cardiaques, par une insuffisance cardiaque (4,6%), une

aggravation de la fibrillation auriculaire (4,3%), une angine de poitrine (2,1%), un angor instable (2,0%), et des pneumonies (2,0%).

Au total, 103 patients (3,8%) ont présenté un EI d'évolution fatale. Tous les événements fatals ont été rapportés chez moins d'1% des patients de chaque groupe de traitement.

Tableau 9. Etude REDUAL-PCI. Evénements indésirables (population de tolérance)

Catégorie des événements indésirables	Bithérapie avec dabigatran 110 mg N = 972 n (%)	Bithérapie avec dabigatran 150 mg N = 758 n (%)	Trithérapie avec warfarine N = 948 n (%)
EI	747 (76,9)	583 (76,9)	731 (77,1)
EI jugé lié au traitement	230 (23,7)	198 (26,1)	335 (35,3)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	113 (11,6)	84 (11,1)	84 (8,9)
EI grave	415 (42,7)	300 (39,6)	396 (41,8)
Décès	38 (3,9)	24 (3,2)	41 (4,3)

8.3.1.2 Etude RE-CIRCUIT¹⁰

► Méthode

Il s'agit d'une étude de phase IV, **exploratoire**, randomisée, ouverte avec analyse en aveugle des critères de jugement (méthode PROBE), multicentrique, dont l'objectif principal était comparer la tolérance d'un traitement périprocédural sans interruption par dabigatran 150 mg deux fois par jour au traitement sans interruption par warfarine ajustée en fonction de l'INR chez 635 patients devant subir une ablation par cathéter de la FA paroxystique ou persistante. Tous les patients ont passé une échocardiographie transœsophagienne avant l'ablation par cathéter. Ils étaient traités 4 à 8 semaines avant l'ablation et 2 mois après.

Le critère d'évaluation principal était l'incidence des événements hémorragiques majeurs durant la procédure d'ablation et jusqu'à 2 mois après, évalués en aveugle par un comité d'adjonction indépendant et définis selon les critères de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH)⁴⁵.

Comme mentionné dans le rapport d'étude, cette étude est considérée comme exploratoire en l'absence d'hypothèse de confirmation. Les différences absolues entre l'incidence des événements hémorragiques majeurs (critère de jugement principal) sous dabigatran et sous warfarine et les intervalles de confiance à 95% ont été calculés sur la base de l'approximation normale des distributions binomiales indépendantes sans stratification.

► Résultats

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 101 jours (35 à 219 jours). Le pourcentage moyen de temps passé dans la plage cible de l'INR a été de 67,0% dans le groupe traité par warfarine.

Critère de jugement principal

L'incidence des événements hémorragiques majeurs au cours de l'ablation et jusqu'à 2 mois après a été de 1,6% (5 patients) dans le groupe dabigatran et de 6,9% (22 patients) dans le groupe warfarine, soit une différence absolue de -5,3% (IC95% [-8,4% ; -2,2%]).

⁴⁵ Les hémorragies majeures étaient définies comme tous saignements fatals, saignements symptomatiques dans une région ou un organe critique (intracrânien, intra-spinal, intraoculaire, rétro-péritonéal, intra-articulaire, péricardique ou intramusculaire avec syndrome de compartiment), ou saignements associés à une réduction de l'hémoglobine ≥ 2 g/dL ou conduisant à la transfusion ≥ 2 unités de sang ou de concentrés (équivalent $\geq 4,5$ unités au Japon).

Les hémorragies non majeures cliniquement significatives étaient définies comme toutes hémorragies cliniquement déclarées ne répondant pas aux critères d'une hémorragie majeure mais qui entraînaient une hospitalisation, un traitement médical ou chirurgical dirigé par un médecin, ou une modification, une interruption ou un arrêt du médicament à l'essai guidé par le médecin.

Autres événements indésirables

Près de 69% des patients ont rapporté au moins un EI pendant le traitement. La majorité a été d'intensité légère à modérée (95%). Les EI les plus fréquents (> 5% des patients) ont été : une fibrillation atriale (13,9%), un flutter atrial (5,8%), et des palpitations (5,3%).

Un faible nombre de patients (4,0%) a rapporté des EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement. Les événements rapportés par au moins 2 patients ont été une gastrite (4 patients sous dabigatran) et une thrombose atriale (2 patients sous dabigatran et 1 patient sous warfarine).

Près de 19% des patients ont rapporté un EI considéré comme lié au traitement. Les patients traités par dabigatran ont rapporté plus fréquemment des troubles gastro-intestinaux (8,0% dans le groupe dabigatran et 0,6% dans le groupe warfarine), notamment des douleurs abdominales hautes (1,5% contre 0,6%), une dyspepsie (1,2% contre 0,3%) et une gastrite (1,2% contre 0%). Les hématomes ont été le seul effet indésirable rapporté chez plus de 2% des patients (1,8% sous dabigatran contre 3,3% sous warfarine).

Environ 20% des patients ont eu un EI grave ; les événements plus fréquents (> 2% des patients) ont été des flutters atriaux et des fibrillations atriales.

Aucun décès n'est survenu pendant l'étude.

Tableau 10. Etude RECIRCUIT. Evénements indésirables (population de tolérance)

	Dabigatran N = 338 n (%)	Warfarine N = 338 n (%)	Total N = 676 n (%)
EI	225 (66,6)	242 (71,6)	467 (69,1)
EI jugé comme relié au traitement	70 (20,7)	59 (17,5)	129 (19,1)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	19 (5,6)	8 (2,4)	27 (4,0)
EI grave	63 (18,6)	75 (22,2)	138 (20,4)

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Les principaux risques identifiés et potentiels ainsi que les informations manquantes intégrés dans le PGR (version de mai 2018) sont les suivants :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Hémorragie- Troubles gastro-intestinaux- Hypersensibilité- Utilisation hors-AMM chez les patients porteurs de valves cardiaques prothétiques- Utilisation hors-AMM chez les patients avec insuffisance rénale sévère
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Hépatotoxicité- Infarctus du myocarde- Embolie pulmonaire
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Patients avec une atteinte hépatique (enzymes hépatiques > 2xLSN)- Femmes enceintes et allaitantes

8.3.3 Données issues des PSUR

PRADAXA (dabigatran) est autorisé depuis le 18 mars 2008 dans tous les États membres de l'Union Européenne et est à ce jour autorisé dans 111 pays. D'après les 4 derniers PBRER disponibles, couvrant la période du 19 septembre 2016 au 18 mars 2019, l'exposition cumulée depuis la commercialisation a été estimée à 11 093 976 patients-année. Au cours de cette période, 18 signaux de tolérance ont été détectés et clôturés :

- **17 signaux ont été réfutés** : « interaction potentielle avec les statines », « utilisation hors-AMM potentielle du dabigatran » (suite aux résultats de l'étude 1160.144⁴⁶), « hémophilie acquise »

⁴⁶ Etude observationnelle ayant évalué l'utilisation hors-AMM potentielle du dabigatran dans 3 pays de l'Union Européenne (France, Royaume-Uni et Danemark).

(cet événement continue d'être surveillé), « risque thromboembolique de l'utilisation hors-AMM de PRADAXA (dabigatran) chez les patients avec dispositif d'assistance ventriculaire gauche » (cet événement continue d'être surveillé), « utilisation concomitante hors-AMM du dabigatran avec les HBPM », « agranulocytose », « interaction avec les inhibiteurs de la Pgp et les inducteurs de la Pgp », « paresthésie », « embolies de cristaux de cholestérol (embolies graisseuses) associées au dabigatran (AOD) » (cet événement continue d'être surveillé), « goutte et hyperuricémie », « hémorragie intracrânienne chez les patients avec une infection intracrânienne active », « hallucination », « insuffisance rénale aiguë et chronique » (dont les néphrites tubulo-interstitielles), « insuffisance hépatique aiguë » (cet événement continue d'être surveillé), « risque d'événement thromboembolique avec le dabigatran chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides », « hémothorax », « vascularite ».

- **1 signal a été catégorisé comme risque identifié mais non important** : « alopécie ». Ce signal a fait l'objet de modification de l'information de référence.

Une analyse détaillée des événements de pneumonies sous dabigatran a été réalisée par le laboratoire ; aucune relation n'a été mise en évidence entre l'augmentation ou la diminution du risque de pneumonie et l'utilisation du dabigatran.

Des modifications de l'information de référence ont été réalisées pour ajouter :

- le risque accru d'événements thromboemboliques chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides,
- l'alopécie comme nouvel effet secondaire,
- l'utilisation du dabigatran chez les patients atteints de FANV et subissant une intervention coronarienne percutanée avec pose de stent sur la base des résultats de l'étude REDUAL-PCI,
- l'utilisation du dabigatran chez les patients subissant une ablation par cathéter pour FANV sur la base des résultats de l'étude RE-CIRCUIT,
- l'interaction médicamenteuse du dabigatran avec l'utilisation de l'association glécaprevir / pibrentasvir à dose fixe.

8.3.4 Données issues du RCP

Depuis la dernière évaluation de la Commission, des modifications du RCP de PRADAXA ont été réalisées et ont notamment concerné les rubriques :

- **4.2 Posologie et modalités d'administration** :
 - o Ajout d'informations sur l'arrêt du traitement par dabigatran ;
 - o PRADAXA 150 mg (dabigatran) : ajout de la posologie dans l'ablation par cathéter de la FA ;
 - o Ajout de la posologie du dabigatran en association avec des antiplaquettaires chez les patients atteints de FANV subissant une intervention coronarienne percutanée avec pose de stent.
- **4.3 Contre-indications** : ajout d'une nouvelle circonstance particulière non contre-indiquée avec l'utilisation concomitante de PRADAXA (dabigatran) à la suite des résultats de l'étude RE-CIRCUIT : « *administration d'une HNF pendant l'ablation par cathéter de la fibrillation atriale* ».
- **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** :
 - o Ajout de l'utilisation envisagée de l'agent de réversion spécifique au dabigatran en cas de survenue d'hémorragie sévère ;
 - o Ajout d'un paragraphe sur la surveillance clinique étroite et la diminution de la posologie du dabigatran ;
 - o Ajout d'une précaution chez les patients présentant un syndrome des antiphospholipides ;
 - o Mise à jour du paragraphe sur le risque hémorragique, et ajout d'informations lors d'une cardioversion et d'une ablation par cathéter de la fibrillation atriale.
- **4.5 Interactions médicamenteuses** : ajout que les HNF peuvent être administrées pendant l'ablation par cathéter de la fibrillation atriale.
- **4.8 Effets indésirables** :

- Ajout d'un paragraphe sur le risque de réactions hémorragiques et leurs complications sous dabigatran, et ajout d'une mention sur l'existence d'un agent de réversion spécifique au dabigatran.
 - Suppression des paragraphes sur le risque d'infarctus du myocarde dans la FANV et les TVP/EP (restent mentionnés dans la rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi »).
- **5.1 Propriétés pharmacodynamiques :**
- Ajout des résultats pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et de tolérance du dabigatran d'une étude ouverte réalisée chez des adolescents (12 à 17 ans).
 - Ajout des résultats de l'étude REDUAL-PCI chez les patients ayant bénéficié d'une intervention coronarienne percutanée avec pose de stent.
 - Ajout des résultats de l'étude non interventionnelle GLORIA-AF et de la publication de Graham et al., réalisées chez des patients atteints d'une FANV.
 - PRADAXA 150 mg (dabigatran) : ajout des résultats de l'étude de phase IV RE-CIRCUIT réalisée chez des patients subissant une ablation par cathéter de la fibrillation atriale.

Suite à une augmentation du risque de récurrence d'événements thrombotiques chez des patients traités par rivaroxaban dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides (SAPL) en comparaison à la warfarine, une lettre aux professionnels de santé⁴⁷ a été communiquée par l'ANSM pour indiquer que l'utilisation de l'ensemble des AOD (apixaban, dabigatran, édoxaban et rivaroxaban) n'est pas recommandée en cas de SAPL, et plus particulièrement chez les patients à haut risque d'événements thrombotiques (patients positifs aux 3 tests antiphospholipides : anticoagulant lupique, anticorps anticardioline et anticorps anti-bêta 2 glycoprotéine I). Les RCP de ces produits ont fait l'objet d'une modification pour inclure une nouvelle mise en garde concernant les patients présentant un SAPL.

8.3.5 Autres données de tolérance : risque de syndrome coronarien aigu

► Nouvelles données

Depuis la réévaluation des anticoagulants oraux de 2018, la nouvelle étude observationnelle de Lee et al.¹¹ a évalué spécifiquement le risque d'infarctus du myocarde chez des patients atteints de fibrillation atriale.

Cette étude de cohorte rétrospective, réalisée à partir de registres danois, a évalué le risque d'infarctus du myocarde associé à l'utilisation de l'apixaban, du dabigatran, du rivaroxaban et des AVK chez des patients nouvellement traités par un traitement anticoagulant oral pour une FANV.

Les patients inclus devaient être âgés d'au moins 30 ans, avoir une première hospitalisation ou une consultation en clinique externe avec un diagnostic de FA et avoir une première prescription d'un traitement anticoagulant oral entre le 1er janvier 2013 et le 30 juin 2016. Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ont été exclus de l'étude. Le critère de jugement principal était le premier événement d'hospitalisation avec infarctus du myocarde au cours de la première année de traitement anticoagulant.

Les modèles de Cox ont été stratifiés selon l'âge et ajustés pour le traitement anticoagulant oral, le sexe, l'insuffisance cardiaque, le diabète, l'hypertension, les maladies vasculaires, les maladies hépatiques, les AVC et les saignements. Sur la base des modèles de régression de Cox, les risques absolus à un an spécifiques au patient ont été prédits en utilisant la formule de Benichou et Gail. Pour chaque traitement anticoagulant oral, les risques absolus moyens ont été standardisés en fonction des caractéristiques des patients de la population globale de l'étude. Des analyses de sensibilité ont été réalisées dans des sous-groupes définis, dont la dose de l'AOD.

⁴⁷ ANSM. Anticoagulants Oraux Directs (AODs) (apixaban (Eliquis®), rivaroxaban (Xarelto®), dabigatran (Pradaxa®) et édoxaban (Lixiana®/Roteas®) non recommandés chez les patients présentant un Syndrome des Antiphospholipides (SAPL) - Lettre aux professionnels de santé. Mars 2019. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Anticoagulants-Oraux-Directs-AODs-apixaban-Eliquis-R-rivaroxaban-Xarelto-R-dabigatran-Pradaxa-R-et-edoxaban-Lixiana-R-Roteas-R-non-recommandes-chez-les-patients-presentant-un-Syndrome-des-Antiphospholipides-SAPL-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Au total, 31 739 patients ont débuté un traitement anticoagulant oral pour une FANV : 8 913 patients par un AVK (28%), 8 611 par de l'apixaban (27%), 7 377 par du dabigatran (23%) et 6 838 par du rivaroxaban (22%).

L'âge médian des patients était de 74 ans. Les patients traités par apixaban étaient les plus à risques thromboemboliques et hémorragiques : patients les plus âgés, le plus souvent des femmes, avec davantage de comorbidités et un score de risque thromboembolique plus élevé (CHA₂DS₂-VASc). Au cours du suivi d'un an, 28% des patients ont interrompu leur traitement anticoagulant oral.

Le risque absolu standardisé d'infarctus du myocarde à un an a été de 1,56% sous AVK, 1,16% sous apixaban, 1,20% sous dabigatran et 1,07% sous rivaroxaban.

Les 3 AOD ont été associés à une réduction du risque d'infarctus du myocarde par rapport aux AVK :

- apixaban : différence de risque = -0,40% [-0,72% ; -0,07%] (HR=0,74 [0,57 ; 0,95]) ;
- dabigatran : différence de risque = -0,36% [-0,71% ; -0,03%] (HR=0,75 [0,57 ; 0,98]) ;
- rivaroxaban : différence de risque = -0,49% [-0,82% ; -0,16%] (HR=0,68 [0,51 ; 0,91]).

Concernant les comparaisons des AOD entre eux, aucune différence n'a été observée entre le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban sur le risque d'infarctus du myocarde.

Les analyses de sensibilité selon les doses réduites ou standards des AOD ont montré des différences par rapport à l'analyse principale. Les doses standards des 3 AOD ont été associées à une réduction du risque d'infarctus du myocarde par rapport aux AVK, alors qu'aucune différence n'a été observée avec les doses réduites des 3 AOD :

- apixaban 5 mg : différence de risque = -0,56% [-0,93% ; -0,20%] (HR=0,62 [0,45 ; 0,86]) ;
- dabigatran 150 mg : différence de risque = -0,69% [-1,06% ; -0,26%] (HR=0,54 [0,36 ; 0,79]) ;
- rivaroxaban 20 mg : différence de risque = -0,74% [-1,12% ; -0,39%] (HR=0,52 [0,35 ; 0,75]).

► Données du PGR

L'infarctus du myocarde est toujours un risque important potentiel dans la dernière version du PGR européen de PRADAXA (dabigatran).

► Données issues des RCP

Le RCP de PRADAXA (dabigatran) mentionne à la section « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » le fait qu'une augmentation du risque d'infarctus du myocarde par rapport à la warfarine a été observée au cours des essais pivots menés en prévention des AVC/ES liés à la FA et dans le traitement des TVP/EP. A noter que PRADAXA a obtenu l'extension d'indication dans le traitement des TVP/EP et la prévention des récurrences au cours de la réévaluation de 2014. Le laboratoire n'a depuis pas sollicité l'inscription dans cette indication et les études pivots soutenant l'AMM n'ont pas été évaluées par la Commission (indication non remboursable). Les résultats de ces études ont été ajoutés au RCP, notamment les taux d'infarctus observés (cf. RCP ci-après).

« Dans l'étude de phase III RE-LY (prévention des AVC/ES liés à la FA, voir rubrique 5.1), le taux global d'IM a été respectivement de 0,82 % ; 0,81 % et 0,64 % par an dans les groupes dabigatran etexilate 110 mg deux fois par jour, dabigatran etexilate 150 mg deux fois par jour et warfarine ; soit une augmentation du risque relatif pour le dabigatran de 29 % et de 27 % par rapport à la warfarine. Indépendamment du traitement, le risque absolu le plus élevé d'IDM a été observé dans les sous-groupes suivants, avec un risque relatif similaire : patients avec antécédent d'IDM, patients âgés de 65 ans et plus avec soit un diabète, soit une coronaropathie, patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < à 40 % et patients présentant une insuffisance rénale modérée. De plus, un risque plus élevé d'IDM a été observé chez les patients prenant de façon concomitante de l'AAS (aspirine) et du clopidogrel ou du clopidogrel seul.

Dans les trois études de phase III sur la TVP/EP, contrôlées avec comparateur actif, un taux supérieur d'IDM a été rapporté chez les patients ayant reçu du dabigatran etexilate par rapport à ceux ayant reçu de la warfarine : 0,4 % vs 0,2 % au cours des études à court terme RE-COVER et RE-COVER II ; 0,8 % vs 0,1 % au cours de l'étude à long terme RE-MEDY. L'augmentation a été statistiquement significative dans cette étude (p = 0,022).

Dans l'étude RE-SONATE, comparant le dabigatran etexilate au placebo, le taux d'IDM a été de 0,1 % chez les patients ayant reçu du dabigatran etexilate et de 0,2 % chez les patients ayant reçu le placebo. »

08.4 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande de réévaluation du SMR et de la place dans la stratégie thérapeutique de PRADAXA (dabigatran) dans les deux indications actuellement inscrites au remboursement :

- « Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou » ;
- « 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 : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire, âge \geq 75 ans, insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II), diabète, hypertension artérielle ».

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

La présente demande de réévaluation de PRADAXA (dabigatran) dans la prévention des événements thromboemboliques dans la FANV repose essentiellement sur :

- Les données complémentaires de 3 études observationnelles françaises : sous-analyses à un an de l'étude ENGEL 2, résultats à 2 et 3 ans de l'étude ENGEL 2 et sous-analyse de l'étude SPA.
- Les résultats de 2 études observationnelles danoises, l'une ayant évalué l'efficacité (étude de Stark et *al.*) et l'autre la tolérance (étude de Lee et *al.*) des AOD chez des patients nouvellement traités pour FANV.
- Les résultats de 2 études cliniques de tolérance, randomisées, ouvertes avec analyse en aveugle des critères (approche PROBE), réalisées chez des patients atteints de FANV ayant subi une intervention coronarienne percutanée avec pose de stent (étude REDUAL-PCI) ou une ablation par cathéter de la fibrillation atriale (étude RE-CIRCUIT).

► Efficacité

L'étude ENGEL 2 est une étude observationnelle française, réalisée à partir du SNIIRAM, dont les objectifs étaient de comparer l'efficacité et la tolérance du dabigatran et du rivaroxaban par rapport aux AVK chez des patients dont le traitement a été instauré pour une FANV sur l'année 2013. Les analyses complémentaires, déposées par le laboratoire, pour répondre aux remarques de la Commission, ont suggéré les résultats suivants.

Les patients âgés d'au moins 80 ans ont représenté 34% des patients initialement traités par dabigatran. Dans cette sous population, il a été observé chez les patients traités par dabigatran par rapport à ceux traités par warfarine (n=8 569 par groupe après appariement) :

- Une réduction des événements athérotrombotiques, des saignements cliniquement significatifs (dont les hémorragies majeures les AVC hémorragiques) et de la mortalité globale ;
- Une augmentation des saignements gastro-intestinaux ;
- Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes sur le risque de SCA.

Les analyses appariées à un an de suivi distinguant les deux dosages de dabigatran ont montré en comparaison aux AVK (respectivement n=14 442 et n=8 389 par groupe après appariement) :

- Avec les deux dosages : une réduction des saignements cliniquement significatifs (dont les hémorragies majeures et les AVC hémorragiques) et de la mortalité globale ;
- Avec dabigatran 110 mg : une réduction des événements athérotrombotiques, sans différence mise en évidence sur les SCA et les saignements gastro-intestinaux ;
- Avec dabigatran 150 mg : il n'a pas été mis en évidence de différence sur le risque d'événements athérotrombotiques et il a été observé une réduction des hémorragies gastro-intestinales et des SCA.

Après 3 ans de suivi, en comparaison aux AVK :

- Le dabigatran a été associé à un risque moindre d'événements athérotrombotiques, de saignements cliniquement significatifs (dont les saignements majeurs et les AVC hémorragiques) et de décès toutes causes, aussi bien pour le dosage à 110 mg que le dosage

à 150 mg. Aucune différence n'a été mise en évidence sur le risque de SCA ou le risque saignements gastro-intestinaux entre le dabigatran 110 mg ou 150 mg et les AVK.

- Le rivaroxaban a été associé à un risque moindre de saignements cliniquement significatifs (dont les saignements majeurs) et de décès toutes causes, aussi bien pour le dosage à 15 mg que le dosage à 20 mg. Le risque de SCA a été moindre sous rivaroxaban 20 mg que sous AVK, mais aucune différence n'a été mise en évidence entre rivaroxaban 15 mg et AVK. Il n'a pas été mis en évidence de différence sur le risque d'événements athérothrombotiques, d'AVC hémorragiques et de saignements gastro-intestinaux entre le rivaroxaban 15 mg ou 20 mg et les AVK.

En comparaison au rivaroxaban, après 3 ans de suivi les doses réduite et standard de dabigatran (110 mg et 150 mg) ont été associées à un risque moindre de saignements cliniquement significatifs (dont les hémorragies majeures et les AVC hémorragiques) par rapport aux doses réduites et standard du rivaroxaban (15 mg et 20 mg). Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux doses de dabigatran et les deux doses de rivaroxaban sur la survenue des événements athérothrombotiques, le risque de SCA et les décès toutes causes. Le risque de saignement gastro-intestinal a été moindre sous la dose réduite de dabigatran que sous la dose réduite de rivaroxaban, mais aucune différence n'a été mise en évidence entre les doses standards de dabigatran et de rivaroxaban.

Il est à souligner que dans l'étude ENGEL 2 :

- 4% des patients traités par dabigatran 150 mg étaient âgés d'au moins 80 ans, alors qu'ils ne devraient pas recevoir cette dose (critère d'adaptation de dose du RCP) ;
- Le dabigatran a été majoritairement prescrit à la dose réduite (57%) contrairement au rivaroxaban (36%).

Dans l'analyse complémentaire française de l'étude cas-témoins SPA, menée à partir du système PGRx (2 586 cas et 4810 témoins), il a été observé une réduction du risque d'AVC (ischémique ou hémorragique) pour les dosages de 75/110 mg et 150 mg de dabigatran en comparaison aux AVK, ce qui est homogène avec l'analyse principale regroupant les différents dosages sans distinction (précédemment évaluée par la Commission). Il est à noter que le dosage de 75 mg de dabigatran n'est pas autorisé en France dans le traitement de la FANV.

L'étude observationnelle de Staerk et al., réalisée à partir de registres nationaux danois, avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance des AOD (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) à doses standards et réduites chez 31 522 patients nouvellement traités pour une FANV entre mars 2012 et décembre 2016.

Aucune différence n'a été mise en évidence sur les risques d'AVC/événements thromboemboliques et d'AVC ischémiques entre les différents AOD à doses standards ou à doses réduites. Les deux doses de rivaroxaban ont été associées à un risque plus élevé de saignement majeur par rapport aux doses standards et réduites de dabigatran et d'apixaban. La dose standard de dabigatran a été associée à un risque plus faible de saignement intracrânien par rapport à la dose standard des deux autres AOD, mais aucune différence n'a été observée avec les doses réduites des AOD. La dose réduite d'apixaban a été associée à un risque plus faible de saignement gastro-intestinal par rapport à la dose réduite des deux autres AOD, mais aucune différence n'a été observée avec les doses standards des AOD.

► Tolérance

L'étude REDUAL-PCI, visant à démontrer la non-infériorité puis la supériorité d'une bithérapie par dabigatran (110 mg et/ou 150 mg, deux fois par jour) + antagoniste de P2Y12 (clopidogrel ou ticagrélor) par rapport à une trithérapie par warfarine + antagoniste de P2Y12 + aspirine, a été réalisée chez 2 725 patients atteints de FANV ayant subi une ICP avec pose de stent. Les patients âgés d'au moins 80 ans résidant en dehors des Etats-Unis (≥ 70 ans pour le Japon) ont été uniquement randomisés dans le groupe bithérapie avec dabigatran 110 mg ou dans le groupe trithérapie avec warfarine. Cette étude a démontré, après un suivi moyen de 14 mois :

- la non-infériorité puis la supériorité de la bithérapie avec dabigatran 110 mg sur la réduction des hémorragies majeures ou non majeures cliniquement significatives (critère de jugement

principal) par rapport à la trithérapie avec warfarine (RR=0,52 ; IC95% [0,42 ; 0,63] ; p<0,0001 pour la supériorité).

- la non-infériorité de la bithérapie avec dabigatran 150 mg par rapport à la trithérapie avec warfarine sur la réduction des hémorragies majeures ou non majeures cliniquement significatives (critère de jugement principal, RR=0,72 ; IC95% [0,58 ; 0,88] ; borne supérieure de l'IC95% < 1,38). La supériorité n'a pas été analysée en raison de l'interruption de la procédure hiérarchisée.
- La non-infériorité de la bithérapie avec dabigatran (110 mg et 150 mg combiné) par rapport à la trithérapie avec warfarine sur l'incidence du 1^{er} critère secondaire d'efficacité composite associant décès, événements thromboemboliques (IDM, AVC ou embolie systémique) ou revascularisation non planifiée (HR=1,04 ; IC95% [0,84 ; 1,29] ; borne supérieure de l'IC95% < 1,38).

La non-infériorité de la bithérapie avec dabigatran (110 mg et 150 mg combiné) n'a pas été démontrée par rapport à la trithérapie avec warfarine sur le 2^{ème} critère secondaire d'efficacité combinant les décès toutes causes et les événements thrombotiques (HR=1,17 ; IC95% [0,90 ; 1,53] ; borne supérieure de l'IC95% > 1,38).

Il est à noter que le pourcentage médian de temps passé dans la plage cible de l'INR a été de seulement 59% chez les patients traités par trithérapie avec warfarine.

Sur la base des résultats de cette étude, le RCP de PRADAXA (dabigatran) a été modifié pour permettre son utilisation chez les patients atteints de FANV ayant subi une intervention coronarienne percutanée avec pose de stent, en association avec des antiagrégants plaquettaires lorsque l'hémostase est atteinte.

L'étude RE-CIRCUIT, exploratoire, avait pour objectif de comparer la tolérance d'un traitement périprocédural sans interruption par dabigatran 150 mg deux fois par jour par rapport au traitement sans interruption par warfarine ajustée en fonction de l'INR chez 635 patients devant subir une ablation par cathéter de la FA paroxystique ou persistante. Tous les patients étaient traités 4 à 8 semaines avant l'ablation et 2 mois après. Le pourcentage moyen de temps passé dans la plage cible de l'INR a été de 67% dans le groupe traité par warfarine. L'incidence des événements hémorragiques majeurs durant la procédure d'ablation et jusqu'à 2 mois après, évalués en aveugle par un comité d'adjonction indépendant selon les critères de l'ISTH (critère d'évaluation principal) a été de 1,6% dans le groupe dabigatran et de 6,9% le groupe warfarine (différence absolue = -5,3% [-8,4% ; -2,2%]).

Sur la base des résultats de cette étude, le RCP de PRADAXA (dabigatran) a été modifié pour permettre l'utilisation du dabigatran 150 mg chez les patients subissant une ablation par cathéter de la FA.

Risque de syndrome coronarien aigu

L'étude observationnelle de Lee et al., réalisée à partir de registres danois, a évalué le risque d'infarctus du myocarde associé à l'utilisation des anticoagulants oraux (apixaban, dabigatran, rivaroxaban, AVK) chez 31 739 patients nouvellement traités pour une FANV entre janvier 2013 et juin 2016. Les trois AOD ont été associés à une réduction du risque d'infarctus du myocarde par rapport aux AVK. Aucune différence n'a été mise en évidence sur le risque d'IDM lors des comparaisons des trois AOD entre eux. Dans les analyses de sensibilité, seules les doses standards des 3 AOD ont été associées à une réduction du risque d'IDM par rapport aux AVK ; aucune différence n'a été observée avec les doses réduites des 3 AOD.

L'infarctus du myocarde est toujours un risque important potentiel dans la dernière version du PGR européen de PRADAXA (dabigatran). Ce risque est également mentionné à la section « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP de PRADAXA (dabigatran).

► Discussion

Les nouvelles données d'efficacité et de tolérance avec PRADAXA (dabigatran) depuis la réévaluation des anticoagulants oraux par la Commission en 2018 reposent essentiellement sur les résultats d'études observationnelles, dont ENGEL 2 avec une méthodologie qui a limité au mieux les différents biais inhérents à ce type d'étude. Le recul en 2020 est désormais de 3 ans.

Les résultats de ces études, en particulier ceux à 3 ans de l'étude française ENGEL 2 sur le SNIIRAM, confortent les résultats d'efficacité et de tolérance hémorragique déjà observés dans l'étude pivot RE-LY avec le dabigatran par rapport à la warfarine chez les patients atteints de FANV avec un suivi médian de 2 ans. Ils ne mettent pas en évidence de nouveau signal ou de surrisque de SCA avec le dabigatran par rapport à la warfarine. A noter cependant que le risque d'infarctus du myocarde est toujours un risque important potentiel dans la dernière version du PGR européen de PRADAXA (dabigatran) et qu'il est mentionné dans les mises en garde spéciales et précautions d'emploi de son RCP.

Comme l'a déjà mentionné la Commission dans son avis de réévaluation, l'interprétation des données de morbi-mortalité issues de ce type d'étude doit rester prudente. Elles sont d'un moindre niveau de preuve que celles issues des études pivots randomisées disponibles en raison de leurs différentes limites méthodologiques, mais apportent des éléments complémentaires. Les études faites sur bases de données de remboursement offrent, en particulier en France, peu de possibilité d'ajustement statistique et sont donc soumises au biais d'indication difficilement contrôlable. Le défaut d'informations médicales ou biologiques concernant certains facteurs de risque oblige à approcher certaines variables d'intérêt connues ou suspectées d'être des facteurs de confusion de façon très indirecte, à partir d'algorithmes (ex : insuffisance rénale ou valeur de l'INR non codées dans le SNIIRAM). Les techniques telles que l'appariement par score de propension sont utilisées pour tenter de pallier cette problématique. Cette dernière présente souvent l'inconvénient d'exclure de nombreux patients des analyses, en général les plus informatifs. Le degré d'atteinte rénale (clairance à la créatinine), qui est un facteur de risque d'hémorragie et un critère de réduction de dose pour l'ensemble des AOD, n'est notamment pas identifiable dans cette base. Ces études observationnelles sont par ailleurs exposées au risque de conclusion à tort pour multiplicité des tests.

Les données issues des nouvelles études cliniques déposées par le laboratoire (REDUAL-PCI et RECIRCUIT) ont permis de documenter la tolérance du dabigatran dans des sous-populations spécifiques de l'AMM (en cas d'ablation par cathéter de la FA ou d'intervention coronaire percutanée avec pose de stent), et ont été intégrées au RCP de PRADAXA (dabigatran).

Compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire du dabigatran par rapport aux autres AOD sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, PRADAXA (dabigatran) contribue à répondre au besoin médical, au même titre que les autres AOD et AVK. Il n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical identifié.

8.4.2 Thromboprophylaxie en chirurgie programmée pour PTH/PTG

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été déposée dans la prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique programmée.

08.5 Programme d'études

Aucune étude n'est en cours.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

La prise en charge des patients avec FA comprend deux types d'interventions associées au contrôle des facteurs favorisants (hypovolémie, hypokaliémie, hypoxie, ...) et des comorbidités (HTA, diabète, insuffisance cardiaque, valvulopathies, ...) : le contrôle de la fréquence cardiaque et du trouble du rythme, et la prévention des événements thromboemboliques.

La prescription d'un traitement anticoagulant oral chez les patients atteints d'une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) pour la prévention des événements thromboemboliques dépend du risque thromboembolique du patient, évalué par le score CHA₂DS₂-VASc.

Lors de l'instauration du traitement anticoagulant, la Commission considère qu'un AVK ou un AOD peut être prescrit en première intention⁴⁸. **Le choix entre ces deux familles d'anticoagulants sera fait au cas par cas en tenant compte d'un nombre important de critères**, notamment de l'âge, du poids, de l'état de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance et de la préférence du patient après information adaptée. Tous ces anticoagulants sont susceptibles d'induire des hémorragies graves, notamment gastrointestinales. **A la différence des AOD, on dispose pour les AVK de davantage de recul dans leur utilisation et de la possibilité de surveiller le degré d'anticoagulation, en particulier chez les patients les plus fragiles.**

Si le choix se porte sur un AVK, seule la warfarine et l'acénocoumarol sont indiqués en instauration de traitement, en notant que la warfarine est celui le mieux évalué⁴⁹. L'instauration d'un traitement par fluindione n'est désormais plus autorisée lorsqu'un AVK est envisagé, au regard des atteintes immuno-allergiques rares mais graves plus fréquemment observées dans les 6 premiers mois avec la fluindione qu'avec les autres AVK⁵⁰.

Lorsqu'un AOD est envisagé (apixaban, dabigatran, édoxaban ou rivaroxaban), le choix doit tenir compte des caractéristiques du patient concerné ainsi que des profils pharmacologiques et des modalités de prescription propres à chaque médicament.

Il convient de prendre en considération le fait que les AOD sont en partie éliminés par le rein.

Parmi les quatre AOD, le dabigatran est celui qui est le plus éliminé par voie rénale (cf. chapitre 05.3) et le seul qui est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (CICr entre 15 et 29 ml/min). Il est également le seul AOD pour lequel il a été observé une majoration du risque de SCA par rapport à la warfarine dans l'étude pivot initiale (RE-LY), sans que ce risque n'ait été retrouvé dans une étude observationnelle française réalisée à partir du SNIIRAM avec un recul désormais de 3 ans.

Tous les AOD ont été comparés à la warfarine. Il est à noter que c'est l'apixaban (ELIQUIS) qui a le meilleur niveau de preuve dans la démonstration de son intérêt versus warfarine (étude en double-aveugle, supériorité établie notamment sur les critères principaux d'efficacité et de tolérance). Pour le dabigatran, les données reposent sur une étude ouverte, donc de plus faible niveau de preuve que celles des trois autres AOD. L'intérêt thérapeutique de la dose réduite de dabigatran (110 mg), nécessaire chez certains patients pour réduire le risque hémorragique, est moins bien étayé.

Par ailleurs le dabigatran est actuellement le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique (PRAXBIND, idarucizumab). L'impact de celui-ci en termes de morbi-mortalité par rapport à la prise en charge habituelle ne peut cependant être estimé à partir des données cliniques disponibles. Dans son avis de réévaluation en 2018 de la spécialité PRAXBIND⁵², la Commission a considéré que les nouvelles données cliniques ne permettaient pas d'évaluer son impact sur la morbi-mortalité en comparaison à la prise en charge habituelle et a confirmé sa place en 1^{ère} intention en complément des traitements de support non spécifiques.

Aucune étude de haut niveau de preuve n'a été réalisée spécifiquement à ce jour dans les populations les plus fragiles (patients âgés, de petits poids ou insuffisants rénaux). Ces populations ont été incluses dans les essais pivots, en particulier les personnes d'au moins 75 ans qui ont représenté 31% à 44% des patients et celles de plus de 80 ans qui ont représenté entre 13% et

⁴⁸ Cette recommandation est en accord avec les recommandations américaines (2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2014;64(21):e1-76). La Commission ne souscrit pas à celles européennes qui recommandent, en instauration de traitement, l'un des quatre AOD préférentiellement à un AVK à dose ajustée (2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; 37: 2893–2962).

⁴⁹ Avis de la commission de la Transparence relatifs à la réévaluation de COUMADINE et SINTROM-MINISINTROM du 24 janvier 2018. Disponible sur le site internet <http://has-sante.fr>

⁵⁰ Avis de la commission de la Transparence relatif au renouvellement d'inscription de PREVISCAN du 20 février 2019. Disponible sur le site internet <http://has-sante.fr>

17%⁵¹. Dans les études observationnelles françaises réalisées à partir du SNIIRAM, la proportion des patients âgés d'au moins 80 ans à l'instauration du traitement variable selon l'AOD et le dosage. Ces quatre médicaments ont en commun l'absence de surveillance de l'anticoagulation en routine. La dose à administrer est fixe. Bien que moins nombreuses qu'avec les AVK, des interactions médicamenteuses entre les AOD et d'autres médicaments sont possibles et susceptibles d'augmenter ou de diminuer les concentrations plasmatiques (cf. RCP des différentes spécialités). On ne dispose pour l'instant d'aucun moyen de mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation qu'ils induisent. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation. L'absence de nécessité en pratique courante de mesurer le degré d'anticoagulation sous AOD ne doit pas entraîner un suivi clinique moindre de ces patients. La question de l'utilité d'une surveillance des concentrations plasmatiques des AOD dans le but de diminuer les risques hémorragique et thrombotique reste posée. Du fait de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, leur action est très sensible à l'oubli d'une prise.

Place de PRADAXA (dabigatran) dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- **des nouvelles données cliniques disponibles rassurantes quant au profil de tolérance du dabigatran dans des populations spécifiques (en cas d'ablation par cathéter ou d'intervention coronarienne percutanée avec pose de stent),**
- **des résultats des études observationnelles, en particulier de l'étude française ENGEL 2 réalisée à partir du SNIIRAM sur l'année 2013, avec un recul désormais de 3 ans, qui :**
 - **confortent le profil d'efficacité et de tolérance hémorragique du dabigatran 110 mg et 150 mg par rapport aux AVK,**
 - **n'ont pas mis en évidence de nouveau signal ou de surrisque de SCA entre le dabigatran et les AVK, rassurant ainsi sur les doutes identifiés par la Commission suite aux résultats de l'étude pivot RE-LY par rapport à la warfarine avec un risque de SCA après un suivi médian de 2 ans,**
- **qu'il est le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique,**
- **et bien que le risque d'infarctus du myocarde soit toujours un risque important potentiel dans la dernière version du PGR,**

la Commission considère que PRADAXA (dabigatran) est désormais un médicament de première intention au même titre que les autres AOD chez les patients atteints de FANV.

09.2 Thromboprophylaxie en chirurgie programmée pour PTH/PTG

L'objectif de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse est d'éviter les deux complications que sont l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique ; elle est réalisée habituellement jusqu'à déambulation active du patient.

Après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur pour pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou, le risque thromboembolique est élevé et nécessite systématiquement une thromboprophylaxie pharmacologique, associée ou non à des mesures mécaniques.

Les anticoagulants recommandés en 1^{ère} intention pour la thromboprophylaxie à court terme sont les héparines de bas poids moléculaire (HBPM non-infériorité par rapport aux HNF), le fondaparinux 2,5 mg (ARIXTRA 2,5 mg) et les AOD. La durée de traitement est de 9 à 14 jours maximum selon la spécialité (cf. RCP). Une héparine non fractionnée (HNF ; données de morbi-mortalité disponibles pour les HNF) est préconisée en cas d'insuffisance rénale sévère.

La poursuite de la thromboprophylaxie est recommandée en cas de pose d'une prothèse totale de hanche. Seuls certaines HNF, les AOD et deux HBPM (énoxaparine et daltéparine) sont recommandés jusqu'à 35 à 38 jours selon la spécialité (cf. RCP).

⁵¹ Donnée non disponible pour l'étude ROCKET-AF ayant évalué le rivaroxaban.

PRADAXA (dabigatran), XARELTO (rivaroxaban) et ELIQUIS (apixaban) sont des antithrombotiques actifs par voie orale. Leur efficacité et leur tolérance ont été comparées pour la thromboprophylaxie court terme (après prothèse de genou) et prolongée (après prothèse de hanche) à celles de l'énoxaparine (LOVENOX).

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère, le traitement de référence est l'HNF ; l'utilisation des HBPM est déconseillée (et contre-indiquée si $\text{ClCr} < 20 \text{ ml/min}$).

Chez certains patients (ayant une insuffisance rénale modérée, sujets âgés de plus de 75 ans), le dabigatran (PRADAXA) est recommandé à la posologie de 150 mg/j pour la thromboprophylaxie mais les données cliniques sont limitées chez ces patients.

Le fondaparinux 2,5 mg (ARIXTRA 2,5 mg) semble exposer ces patients à un risque hémorragique accru, et est contre-indiqué si $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$ (les données sont limitées pour une $20 < \text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$).

Le rivaroxaban (XARELTO) et l'apixaban (ELIQUIS) peuvent être prescrits sans nécessiter d'ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale ($\text{ClCr} > 15 \text{ ml/min}$). En cas d'insuffisance rénale sévère ($15 < \text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$), ces deux AOD sont à utiliser avec prudence tandis que PRADAXA est contre-indiqué. Les données cliniques sont néanmoins limitées chez ces patients.

Du fait de son métabolisme, le risque d'accumulation de l'apixaban en cas d'insuffisance rénale modérée pourrait être moindre qu'avec le rivaroxaban et le dabigatran (dialysable). Cependant, son intérêt potentiel en cas d'insuffisance rénale liée à une faible excrétion rénale n'est pas démontré, les malades avec une insuffisance rénale sévère ayant été exclus des études.

Les AOD ne sont pas recommandés chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche en l'absence de donnée clinique.

Le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg voie SC), le dabigatran (PRADAXA per os), le rivaroxaban (XARELTO per os) et l'apixaban (ELIQUIS 2,5 mg per os) ne nécessitent pas de surveillance des paramètres de la coagulation en routine.

La prescription de l'énoxaparine ou d'un anticoagulant oral d'action directe peut être envisagée en 1^{ère} intention. Lorsqu'un AOD est envisagé, le choix doit tenir compte des caractéristiques du patient concerné ainsi que des profils pharmacologiques et des modalités de prescription propres à chaque médicament. Il convient de prendre en considération le fait que les AOD sont en partie éliminés par le rein. Parmi les trois AOD, le dabigatran est celui qui est le plus éliminé par voie rénale et le seul qui est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr entre 15 et 29 ml/min).

Il est à noter que dans les études pivots, l'apixaban (ELIQUIS) et le rivaroxaban (XARELTO) ont été plus efficaces que l'énoxaparine sur le critère ETEV + décès sans augmentation du risque hémorragique, ce qui leur confère un avantage sur le dabigatran (PRADAXA), seulement non-inférieur à l'énoxaparine et sans avantage sur le plan des hémorragies majeures.

Par ailleurs le dabigatran est actuellement le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique (PRAXBIND, idarucizumab). L'impact de celui-ci en termes de morbi-mortalité par rapport à la prise en charge habituelle ne peut cependant être estimé à partir des données cliniques disponibles⁵².

En cas de surexposition au rivaroxaban, à l'édoxaban ou à l'apixaban, aucun agent de neutralisation de l'effet anticoagulant n'est disponible.

Place de PRADAXA (dabigatran) dans la stratégie thérapeutique :

En l'absence de nouvelle donnée clinique, et au regard des données initiales déjà analysées par la Commission, la place de PRADAXA (dabigatran) n'est pas modifiée dans cette indication. Lorsque la stratégie thérapeutique fait envisager un AOD, le choix pour prescrire PRADAXA (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,**

⁵² Avis de réévaluation de la spécialité PRAXBIND du 13 juin 2018.

- 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.

La Commission rappelle que PRADAXA (dabigatran) dispose d'une AMM dans le traitement et la prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) chez l'adulte. Néanmoins la Commission n'a jamais évalué la place de PRADAXA (dabigatran) dans cette indication dans la mesure où le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement. Cette indication ne peut donc être prise en charge par l'assurance maladie.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

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

► La fibrillation atriale non valvulaire engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications (telles que l'AVC), et altère fortement la qualité de vie du patient.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables du dabigatran 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 du surrisque de syndrome coronaire aigu observé dans l'étude pivot RE-LY mais non retrouvé dans les études observationnelles, notamment l'étude française ENGEL 2 avec un recul de 3 ans et qui avait été demandée par la Commission. Les autres données cliniques déposées sont également rassurantes quant au profil de tolérance du dabigatran.

► Il existe des alternatives médicamenteuses, dont les AVK et les trois autres AOD.

► Compte tenu :

- des nouvelles données cliniques disponibles rassurantes quant au profil de tolérance du dabigatran dans des populations spécifiques (en cas d'ablation par cathéter ou d'intervention coronarienne percutanée avec pose de stent),
- des résultats des études observationnelles, en particulier de l'étude française ENGEL 2 réalisée à partir du SNIIRAM sur l'année 2013, avec un recul désormais de 3 ans, qui :
 - confortent le profil d'efficacité et de tolérance hémorragique du dabigatran 110 mg et 150 mg par rapport aux AVK,
 - n'ont pas mis en évidence de nouveau signal ou de surrisque de SCA entre le dabigatran et les AVK, rassurant ainsi sur les doutes identifiés par la Commission suite aux résultats de l'étude pivot RE-LY par rapport à la warfarine avec un risque de SCA après un suivi médian de 2 ans,
- qu'il est le seul AOD disposant d'un agent de neutralisation spécifique,
- et bien que le risque d'infarctus du myocarde soit toujours un risque important potentiel dans la dernière version du PGR,

la Commission considère que PRADAXA (dabigatran) est désormais un médicament de première intention au même titre que les autres AOD chez les patients atteints de FANV.

► **Intérêt de santé publique :**

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PRADAXA (dabigatran) est désormais important en prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients ayant une FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque.

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 l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

10.1.2 Thromboprophylaxie en chirurgie programmée pour PTH/PTG

► La maladie thromboembolique veineuse est une maladie grave pouvant engager le pronostic vital du patient (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 un agent de neutralisation spécifique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du dabigatran dans cette indication reste 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.

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

► En l'absence de nouvelle donnée clinique, et au regard des données initiales déjà analysées par la Commission, la place de PRADAXA (dabigatran) n'est pas modifiée dans cette indication. Lorsque la stratégie thérapeutique fait envisager un AOD, le choix pour prescrire PRADAXA (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 (CICr 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 (dabigatran) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux autres anticoagulants oraux.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PRADAXA (dabigatran) reste modéré 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.

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 l'indication et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission rappelle que PRADAXA (dabigatran) dispose d'une AMM dans le traitement et la prévention des récives des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) chez l'adulte. Néanmoins la Commission n'a jamais évalué la place de PRADAXA (dabigatran) dans cette indication dans la mesure où le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement. Cette indication ne peut donc être prise en charge par l'assurance maladie.

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

▶ **Recommandations de bon usage**

Conformément à son avis précédent, la Commission rappelle que le non-respect des RCP des anticoagulants oraux expose les patients à une augmentation du risque thrombotique ou hémorragique. Les études observationnelles avaient identifié l'existence de mésusages des AOD dans la population traitée pour une fibrillation atriale non valvulaire, en particulier des sous-dosages et une utilisation dans des populations pour lesquelles ce traitement n'est ni indiqué ni recommandé (CHA2DS2-VASC=0).

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 8 juillet 2020 Date d'adoption : 22 juillet 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui (Association de patients France AVC 37)
Présentations concernées	<u>PRADAXA 75 mg, gélule</u> B/10 (CIP : 34009 385 255 4 0) B/30 (CIP : 34009 385 256 0 1) B/60 (CIP : 34009 385 257 7 9) <u>PRADAXA 110 mg, gélule</u> B/10 (CIP : 34009 385 260 8 0) B/30 (CIP : 34009 385 261 4 1) B/60 (CIP : 34009 385 262 0 2) <u>PRADAXA 150 mg, gélule</u> B/60 (CIP : 34009 419 453 8 0)
Demandeur	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Dates initiales (procédure centralisée) : - 18 mars 2008 : thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique (gélule à 75 mg et 110 mg). - 1 ^{er} août 2011 : prévention des AVC/ES en cas de FANV (gélule à 110 mg et 150 mg). - 3 juin 2014 : traitement des TVP et EP et la prévention de leurs récurrences (indication non remboursable). PRADAXA fait l'objet d'un PGR européen. Rectificatifs d'AMM du 19/10/2017, 08/01/2018, 07/06/2018 et 21/06/2019 (cf. Chapitre 06.3 Tolérance).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I.
Classification ATC	B Sang et organes hématopoïétiques B01 Antithrombotiques B01A Antithrombotiques B01AE Inhibiteurs directs de la thrombine B01AE07 Dabigatran etexilate