



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'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).

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr