

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**PRADAXA** (dabigatran), anticoagulant oral**Pas d'avantage clinique démontré par rapport aux AVK dans la prévention des AVC et des embolies systémiques en cas de fibrillation atriale non valvulaire****L'essentiel**

- ▶ PRADAXA a désormais l'AMM dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique en cas de fibrillation atriale non valvulaire associée à au moins un facteur de risque.
- ▶ A la posologie de 150 mg x 2/j, il est plus efficace que la warfarine pour prévenir la survenue d'un AVC, mais la quantité d'effet est modeste et biaisée par la réalisation en ouvert de l'étude.
A cette posologie, les arrêts de traitement en raison d'effets indésirables, notamment d'hémorragies gastro-intestinales graves, sont plus fréquents avec PRADAXA qu'avec warfarine.
- ▶ A la posologie de 110 mg x 2/j, seule sa non-infériorité par rapport à la warfarine a été démontrée.
- ▶ L'absence de surveillance de l'hémostase ne doit pas conduire à privilégier la prescription de PRADAXA par rapport à celle d'un antivitamine K (AVK), ce d'autant qu'on ne dispose pas d'antidote.

Indication préexistante

- PRADAXA a déjà l'AMM en prévention des événements thromboemboliques veineux après prothèse totale de hanche ou de genou.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- Les AVK sont efficaces pour prévenir le risque thromboembolique associé à la fibrillation atriale (FA), mais au prix d'un risque accru d'hémorragie majeure, notamment intracrânienne. Ils ont une marge thérapeutique étroite et la réponse individuelle est variable. Ils doivent être administrés à heure fixe. La surveillance régulière du niveau d'anticoagulation est nécessaire et réalisée par la mesure de l'INR (*International Normalized Ratio*).
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
 - PRADAXA représente une alternative aux AVK en cas de fibrillation atriale non valvulaire associée à au moins un des facteurs de risque suivants : antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique, fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %, insuffisance cardiaque symptomatique de classe ≥ 2 (classification NYHA), âge ≥ 75 ans, ou ≥ 65 ans et associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle.
 - Ses inconvénients sont l'absence de possibilité de surveillance du degré d'anticoagulation chez des patients qui requièrent une surveillance étroite, l'absence d'antidote (problématique si l'effet anticoagulant doit être interrompu rapidement) et la nécessité d'une prise biquotidienne.
 - Les patients qui seraient le plus susceptibles de bénéficier du dabigatran sont ceux ayant un risque thromboembolique important ou chez lesquels le contrôle de l'INR (zone cible : INR entre 2 et 3) n'est pas obtenu avec les AVK.

Données cliniques

Le dabigatran a été évalué dans une étude dont l'objectif était de démontrer sa non infériorité, puis éventuellement sa supériorité, à deux posologies (110 mg x 2/j, soit 220 mg/j et 150 mg x 2/j, soit 300 mg/j), par rapport à une dose de warfarine ajustée sur un INR cible compris entre 2 et 3 en ouvert pour le groupe warfarine et en double aveugle pour le dabigatran. Les 18 113 patients randomisés, dont seuls 16 % étaient âgés de plus de 80 ans, ont été traités pendant une durée médiane de 2 ans.

- Le critère de jugement principal (AVC hémorragique ou ischémique ou embolie systémique) est survenu chez 3,0 % des patients avec dabigatran 220 mg/j, 2,2 % avec dabigatran 300 mg/j et 3,3 % avec warfarine.
Pour dabigatran 220 mg/j, seule la non-infériorité a été démontrée par rapport à warfarine (HR = 0,91 ; [0,73 ; 1,14] p < 0001).
Pour dabigatran 300 mg/j, la non-infériorité puis la supériorité ont été démontrées par rapport à la warfarine (HR = 0,65 ; IC 95 % [0,52 ; 0,81]).
- Le dabigatran 220 mg/j et 300 mg/j, par rapport à la warfarine, a réduit la fréquence des hémorragies majeures menaçant le pronostic vital : 2,4 % avec dabigatran 220 mg/j et 2,9 % avec dabigatran 300 mg/j *versus* 3,6% avec warfarine (soit HR 0,67 [0,54 ; 0,82] pour 220 mg/j vs warfarine et HR 0,80 [0,66 ; 0,88] pour 300 mg/j vs warfarine).
Il a aussi réduit la fréquence des hémorragies intracrâniennes : 0,4 % avec dabigatran 220 mg/j et 0,6 % avec dabigatran 300 mg/j *versus* 1,5% avec warfarine (soit HR 0,30 [0,19 ; 0,45] pour 220 mg/j vs warfarine et HR 0,41 [0,28 ; 0,60] pour 300 mg/j vs warfarine).
- Cependant, les arrêts de traitement liés aux effets indésirables ont été plus fréquents avec le dabigatran (19 % avec dabigatran 220 mg/j, 20,5 % avec dabigatran 300 mg/j) qu'avec la warfarine (15,7 %).
 - Le risque d'hémorragies gastro-intestinales majeures a été plus élevé avec le dabigatran 300 mg/j qu'avec la warfarine (RR = 1,47, p = 0,0008), principalement chez les patients de plus de 75 ans. Ce risque justifie de prescrire la posologie de 220 mg/j de dabigatran et non de 300 mg/j dans le cadre de cette indication.
 - Des troubles digestifs (dyspepsie, diarrhée, nausées) ont été plus fréquemment rapportés avec dabigatran qu'avec warfarine.
 - Le dabigatran est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère. Sa posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 et 50 mL/min) chez les patients à risque élevé de saignement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par PRADAXA en gélules de 110 et 150 mg est important.
- PRADAXA 110 et 150 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport aux AVK dans cette indication.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

