

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
24 janvier 2018

Date d'examen par la Commission : 27 septembre 2017

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

apixaban**ELIQUIS 5 mg, comprimé pelliculé**

B/60 (CIP : 34009 267 841 0 2)

B/100 blister unitaire (CIP : 34009 583 807 3 0)

ELIQUIS 2,5 mg, comprimé pelliculé

B/10 (CIP : 34009 419 454 4 1)

B/20 (CIP : 34009 419 455 0 2)

B/60 (CIP : 34009 419 456 7 0)

B/60 blister unitaire (CIP : 34009 419 457 3 1)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	B01AF02 (Antithrombotiques, inhibiteurs directs du facteur Xa)
Motifs de l'examen	<ul style="list-style-type: none"> - Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu, de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible à la demande de la Commission - Renouvellement d'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II). - Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire (TVP/EP) ainsi que la prévention de leurs récurrences, - Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédures centralisées) : <ul style="list-style-type: none">- 18 mai 2011 : thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique (comprimés à 2,5 mg),- 19 novembre 2012 : prévention des AVC/ES en cas de FANV (comprimés à 2,5 et 5 mg),- 28 juillet 2014 : traitement des TVP et EP et prévention de leurs récurrences (comprimés à 2,5 et 5 mg).
Classification ATC	2017 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Agents antithrombotiques B01A Agents antithrombotiques B01AF Inhibiteurs directs du facteur Xa B01AF02 apixaban

02 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

02.1 Service Médical Rendu

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

► La fibrillation auriculaire (FA) est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque. Elle augmente avec l'âge. Première cause d'embolie cérébrale d'origine cardiaque, elle est responsable d'environ 50 % des AVC ischémiques. La FA non valvulaire (FANV) engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications, telles que l'AVC qui se caractérise par sa sévérité et altère fortement la qualité de vie.

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de l'apixaban reste important dans cette indication.

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

► ELIQUIS est un médicament de 1^{ère} intention dans cette indication lorsque la prescription d'un anticoagulant est envisagée.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : ELIQUIS est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication par rapport à la warfarine.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ELIQUIS 2,5 et 5 mg reste important en prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients ayant une FANV et présentant un ou plusieurs facteurs de risque.

2.1.2 Traitement des TVP/EP et prévention des récurrences sous forme de TVP ou EP

► La maladie thromboembolique veineuse est une des principales causes de décès d'origine cardiovasculaire (avec l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux) : il s'agit d'une maladie grave pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).

► Il s'agit d'un traitement à visée curative de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire et à visée préventive des récurrences sous forme de TVP ou d'EP.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de l'apixaban reste important dans le traitement de la TVP et de l'EP et la prévention de leurs récurrences. Son évaluation au-delà de 6 mois de traitement n'est documentée qu'en comparaison au placebo.

► Il existe plusieurs alternatives médicamenteuses, y compris en cas de traitement prolongé.

► ELIQUIS est un traitement de 1^{ère} intention dans cette indication.

► Intérêt de santé publique :

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

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ELIQUIS 2,5 et 5 mg reste important dans le traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire et la prévention de leurs récurrences chez l'adulte. La Commission souligne que les données disponibles (étude AMPLIFY) portent sur des patients ayant majoritairement reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux à la phase aiguë (24-36ème heures) de l'événement thromboembolique veineux.

2.1.3 Thromboprophylaxie en chirurgie programmée pour PTH/PTG

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

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables de l'apixaban reste important dans cette indication.

► ELIQUIS reste un traitement de 1^{ère} intention dans cette indication.

► Intérêt de santé publique :

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

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ELIQUIS 2,5 et 5 mg, 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, reste important.

02.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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

La Commission considère que les spécialités ELIQUIS apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la warfarine dans la 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.

2.2.2 Traitement des TVP/EP et prévention des récurrences sous forme de TVP ou EP

Les nouvelles données disponibles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation précédente de la Commission, qui considère que les spécialités ELIQUIS n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et la prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte, qui comprend les AVK et les anticoagulants oraux non-AVK.

2.2.3 Thromboprophylaxie en chirurgie pour programmée PTH/PTG

Les nouvelles données disponibles ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation précédente de la Commission, qui considère que les spécialités ELIQUIS apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à l'énoxaparine pour la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

03 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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

- « Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que [...] »,
- « Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou »,
- « Traitement des TVP et EP et la prévention de leurs récurrences », y compris en cas de traitement prolongé.

▸ Taux de remboursement proposé : 65 %

▸ Recommandations de bon usage

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

▸ Demande de données

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