

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**ELIQUIS** (apixaban), anticoagulant par voie orale**Pas d'avantage clinique démontré par rapport aux antivitamines K dans la prévention des AVC et des embolies systémiques associés à la fibrillation atriale non valvulaire****L'essentiel**

- ▶ ELIQUIS (2,5 mg et 5 mg) a l'AMM en prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et au moins un facteur de risque.
- ▶ Il est supérieur à la warfarine pour prévenir la survenue d'un AVC/ES, d'une hémorragie majeure ou d'un décès, mais n'a pas été comparé aux autres anticoagulants par voie orale (rivaroxaban, dabigatran).
- ▶ Les données sont limitées chez les patients âgés de plus de 75 ans, les insuffisants rénaux, et les patients de faible poids corporel ou à risque de saignement.
- ▶ L'absence de surveillance de l'hémostase des patients traités par apixaban ne doit pas conduire à privilégier sa prescription par rapport à celle d'un AVK, en particulier chez les patients les plus âgés (> 75 ans) et/ou en cas de risque hémorragique élevé, ce d'autant qu'il n'existe pas d'antidote à l'apixaban.

Indication préexistante

- ELIQUIS 2,5 mg avait déjà l'AMM en prévention des événements thromboemboliques veineux après prothèse de hanche ou de genou.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- Les AVK représentent le traitement anti thrombotique de référence en cas de fibrillation atriale (FA). Ils sont efficaces au prix d'un risque accru d'hémorragie majeure, notamment intracrânienne. La surveillance régulière du niveau d'anticoagulation par la mesure de l'INR est nécessaire. Leur marge thérapeutique est étroite et la réponse individuelle est variable entre les individus et chez un même individu.
- PRADAXA (dabigatran) et XARELTO (rivaroxaban), autres anticoagulants par voie orale, sont des alternatives aux AVK en cas de FANV associée à au moins un facteur de risque.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
ELIQUIS, comme XARELTO et PRADAXA, est une alternative aux AVK.
Les patients qui seraient le plus susceptibles de bénéficier de l'apixaban, comme du rivaroxaban et du dabigatran, sont ceux chez lesquels le contrôle de l'INR n'est pas obtenu sous AVK. Ces patients requièrent une surveillance clinique étroite, d'autant plus que le degré de l'anticoagulation n'est pas mesurable en pratique courante.

Données cliniques

- Une étude randomisée en double aveugle de non infériorité (puis éventuellement de supériorité) a comparé l'apixaban à la warfarine, ajustée sur un INR cible entre 2 et 3; chez 18 201 adultes ayant une FANV associée à au moins un facteur de risque tel que : antécédent d'AVC ou d'AIT, âge \geq 75 ans, HTA, diabète, insuffisance cardiaque de classe \geq II. La durée moyenne d'exposition au traitement au cours de la phase en double aveugle a été d'environ 1,7 an (20 mois). L'apixaban a été supérieur à la warfarine pour réduire :
 - les AVC/ES (critère principal) : 1,27 % vs 1,60 %, $p = 0,001$;
 - les hémorragies majeures : 2,13 %/an vs 3,09 %/an, $p < 0,001$;
 - les décès : 3,52 %/an vs 3,94 %/an, $p = 0,0465$.
 - les interruptions de traitement pour effets indésirables (1,8 % vs 2,6 %) et les hémorragies gastro-intestinales majeures (0,76 %/an vs 0,86 %/an).
- L'apixaban n'a pas été comparé aux autres anticoagulants par voie orale (rivaroxaban, dabigatran) et les comparaisons indirectes ne permettent pas de hiérarchiser clairement ces trois nouveaux anticoagulants par voie orale.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ELIQUIS (2,5 ou 5 mg) est important.
- ELIQUIS (2,5 ou 5 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante) par rapport aux AVK en prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire et au moins un facteur de risque.
- 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 ».

