

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **LIXIANA** (edoxaban), anticoagulant par voie orale

**Pas d'avantage clinique démontré par rapport aux autres anticoagulants oraux dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques associés à la fibrillation atriale non valvulaire chez les patients présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque**

#### L'essentiel

- ▶ LIXIANA (30 mg et 60 mg) a l'AMM en prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) chez les patients adultes ayant une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et au moins un facteur de risque.
- ▶ Le dosage à 15 mg est réservé au cours du relais d'un traitement de LIXIANA par AVK.
- ▶ Son efficacité a été non-inférieure à celle de la warfarine, sans augmentation du risque hémorragique. Aucune étude ne l'a comparé aux autres anticoagulants par voie orale.
- ▶ Les données sont limitées chez les patients âgés de plus de 80 ans, les insuffisants rénaux et les patients de faible poids corporel.
- ▶ On ne dispose ni d'un moyen de surveillance de son degré d'anticoagulation, ni d'un antidote en cas de nécessité d'interruption rapide de l'effet anticoagulant.

#### Autre indication\*

LIXIANA a également l'AMM dans le traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire et en prévention de leur récurrence.

#### Stratégie thérapeutique

- Les antivitamines K sont indiquées en 1<sup>ère</sup> intention dans la prévention des accidents thrombo-emboliques, notamment lorsqu'ils sont secondaires à une fibrillation atriale.
- Les anticoagulants oraux non AVK (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) sont une alternative en 2<sup>ème</sup> intention. Ils sont, eux aussi, susceptibles d'induire des hémorragies graves. Leur prescription ne doit pas être privilégiée par rapport à celle des AVK. En effet :
  - On ne dispose pour l'instant d'aucune mesure de surveillance en routine du degré d'anticoagulation induit. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation.
  - 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.
  - Sauf pour le dabigatran, il n'y a pas pour l'instant d'antidote ayant l'AMM en cas de surdosage.
- Les patients qui seraient les plus susceptibles de bénéficier du rivaroxaban, du dabigatran et de l'apixaban sont ceux chez lesquels le contrôle de l'INR n'est pas obtenu sous AVK.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
LIXIANA, comme les autres anticoagulants oraux non AVK, est préconisée en deuxième intention, à savoir chez :
  - les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible 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.

\* Cette synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

LIXIANA ne doit être utilisé qu'après une évaluation attentive du risque thromboembolique et hémorragique individuel chez les patients ayant une clairance de la créatinine élevée.

## Données cliniques

- L'edoxaban a été évalué au cours d'une étude randomisée en double-aveugle versus warfarine ayant inclus environ 14 000 patients exposés au traitement pendant une durée médiane de 2,5 ans.
- Dans le groupe edoxaban 60 mg, la dose pouvait être réduite à 30 mg chez les patients présentant certains facteurs de risque de surexposition à l'edoxaban (ClCr entre 30 et 50 ml/min, poids ≤ 60 kg et/ou un traitement concomitant par certains inhibiteurs de la P-gp).
- L'edoxaban a été non-inférieur à la warfarine sur le pourcentage d'AVC hémorragiques ou ischémiques ou d'embolies systémiques (critère de jugement principal) : 1,18%/an dans le groupe edoxaban versus 1,50%/an dans le groupe warfarine, HR=0,79 ; IC97,5% [0,63-0,99], mais la supériorité n'a pas été démontrée. Il n'a pas été démontré de supériorité sur la mortalité toutes causes.
- L'edoxaban n'a pas été associé à un risque augmenté d'hémorragies majeures par rapport à la warfarine (2,75%/an versus 3,43%/an), à l'exception des hémorragies gastro-intestinales (1,51%/an versus 1,23%/an).
- Une tendance à une diminution de l'efficacité avec l'augmentation de la clairance de la créatinine a été observée avec l'edoxaban par rapport à un traitement par warfarine bien géré. Par conséquent, chez les patients présentant une FANV et ayant une clairance de la créatinine élevée, l'edoxaban ne doit être utilisé qu'après une évaluation attentive du risque thromboembolique et hémorragique individuel. Cette mise en garde de l'AMM se fonde sur les résultats d'analyses exploratoires en sous-groupes.
- La transposabilité de ces résultats à la pratique courante n'est pas assurée.  
Aucune étude clinique n'a comparé entre eux les anticoagulants oraux d'action directe dans cette indication.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par LIXIANA est important dans cette indication.
- LIXIANA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de 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 qui comprend les AVK et les anticoagulants non-AVK.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la commission de la Transparence du 6 juillet 2016 (CT-15006) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* 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 collectivité.

\*\* 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 »