



**Les nouveaux anticoagulants : faut-il changer nos pratiques ?  
Prescription hors AMM : quels risques pour le médecin ?**

**DOSSIER DOCUMENTAIRE**

*Document établi avec le concours méthodologique de la HAS et conforme à la méthode de la HAS de production des listes de critères d'évaluation et d'amélioration des pratiques professionnelles*

mars 2013

**Groupe de travail** : Groupes Qualité Pays de la Loire

**Groupe de lecture** :

## **PROBLEMATIQUE :**

L'European Society of Cardiology a publié en 2012 (12) de nouvelles recommandations qui modifient la stratégie thérapeutique de la prévention des AVC chez les patients atteints de fibrillation atriale (FA). Les nouveaux anticoagulants oraux figurent désormais au même niveau que les AVK et sont une option thérapeutique nouvelle qui concerne en première ligne le médecin généraliste.

C'est un enjeu important de santé publique. En France, 800 000 personnes sont atteintes de FA et 15% des AVC sont consécutifs à une FA. L'objectif prioritaire est la prévention du risque d'AVC ischémique (90% des AVC) tout en limitant le risque de complications hémorragiques.

Actuellement trois nouveaux anticoagulants oraux sont disponibles : le dabigatran (PRADAXA®), inhibiteur direct de la thrombine, et le rivaroxaban (XARELTO®) et l'apixaban (ELIQUIS®), inhibiteur direct du facteur Xa.

- Le dabigatran et le rivaroxaban ont l'AMM dans la **prévention de l'AVC et de l'embolie systémique dans la fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque,**
- Le rivaroxaban a en plus une AMM dans le **traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë.**
- Les trois molécules possèdent une AMM dans la prévention des événements thromboemboliques veineux post intervention chirurgicale programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou mais l'apixaban n'a pas encore d'AMM dans la prévention des AVC chez des patients atteints de FA.

Quels changements dans notre pratique ? Simplification de prescription et de suivi ? En effet, si la prescription apparaît plus simple que celle des AVK en raison de l'absence de surveillance biologique, les risques de mésusage et de iatrogénie restent importants.

Pour l'ensemble de ces raisons une information éclairée des prescripteurs et des patients et une pharmacovigilance attentive sont indispensables. C'est l'objectif de ce document. Il ne vise pas à émettre des recommandations concernant l'utilisation de tel ou tel anticoagulant dans leurs indications thérapeutiques.

Ce dossier documentaire aborde également les notions d'AMM, d'ASMR, la responsabilité du médecin en cas de prescription d'un médicament hors AMM et la déclaration d'un événement indésirable d'un médicament.

## LES SOURCES DOCUMENTAIRES

1. Les nouveaux anticoagulants oraux dans la FA: ce qu'il faut savoir. Afssaps.2012
2. Dabigatran versus warfarine in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009
3. Pharmacovigilance. Dabigatran dans la fibrillation atriale:un médicament à risque après 80 ans. Médecine.2012.
4. PRADAXA : contre-indication chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant.ANSM.janv.2013
5. Dabigatran et fibrillation auriculaire.Médecine.2012
6. Synthèse d'avis Commission transparence. Xarelto.HAS.2009
7. Synthèse d'avis Commission transparence. Pradaxa.HAS.2008
8. Pharmacovigilance.PRADAXA.Medqual.2010
9. Pharmacovigilance.XARELTO.Medqual.2010
10. Formulaire cerfa. Déclaration évènement indésirable d'un médicament. Disponible sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
11. Commission de la Transparence. XARELTO®. Nouvelle indication. mars 2012
12. Commission de la Transparence. PRADAXA®. Nouvelle indication. fév. 2012  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
13. Suivis nationaux de pharmacovigilance des anticoagulants oraux. Commission nationale de pharmacovigilance du 6 juillet 2010. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
14. INESSS. Guide d'usage optimal. Rapport explicatif. Janvier 2012.  
[www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Pradax/Pradax\\_rapport\\_FINAL\\_2012\\_05.pdf](http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Pradax/Pradax_rapport_FINAL_2012_05.pdf)
15. L'Agence européenne des médicaments actualise les informations sur le risque hémorragique lié au dabigatran. 25/05/2012. [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
16. Recommandations sur la prise en charge du risque thromboembolique.ESC (synthèse). Eur Heart J. 2012.
17. Prescriptions hors AMM : Quelle responsabilité pour le médecin ?. MEDQUAL
18. Prescription et AMM.Rev.Médecine 2009

## **SYNTHESE DES RECOMMANDATIONS,** **LES PRINCIPAUX MESSAGES :**

### **Qu'est-ce que le Service Médical Rendu (SMR) ?**

L'attribution d'un niveau de SMR permet de déterminer si le médicament présente un intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale.

- L'attribution d'un SMR insuffisant implique un avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables
- L'attribution d'un SMR suffisant (important, modéré ou faible) implique un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables et suivant le niveau attribué un taux de remboursement par l'Assurance Maladie (15%, 35% , 65% ou 100%).

### **Qu'est-ce que l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) ?**

L'attribution d'un niveau d'ASMR permet de déterminer si le médicament apporte un progrès par rapport aux traitements disponibles, et, si oui, à quelle hauteur .

Le progrès thérapeutique est coté par la Commission de la Transparence en ASMR de I à V. Principale conséquence d'une ASMR V : un médicament qui n'apporte pas de progrès (ASMR V) ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitement.

*Le niveau d'ASMR figure sur les avis de la Commission de la transparence qui doivent notamment être remis par les visiteurs médicaux lors de toute présentation verbale d'un médicament.*

### **Prescriptions hors AMM : Quelle responsabilité pour le médecin ?**

- La prescription hors AMM n'est interdite par aucun texte légal ou réglementaire.
- Le médecin est donc libre de prescrire hors AMM : on se trouve, dans ce cas, dans le cadre d'une prescription hors AMM sans autorisation formelle de la loi.
- Les médicaments prescrits hors AMM ne sont pas remboursés par l'Assurance Maladie.

Obligation de prudence dans le cadre d'une prescription hors AMM

- La seule condition exigée par la loi est que la prescription soit justifiée dans l'intérêt du patient.
- Le médecin doit faire reposer son choix sur des données scientifiques établies.

Responsabilité accrue pour le médecin lors d'une prescription hors AMM

- L'article 40 du Code de déontologie médicale dispose que le « *le médecin doit s'interdire, , dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au patient un risque injustifié* ».

Responsabilité civile professionnelle :

- le médecin est tenu d'une obligation de moyen à l'égard de son patient.
- dès lors, la victime doit prouver :
  - une faute résultant soit d'un manquement à l'obligation d'information du patient, soit d'un manquement aux règles de l'art ;
  - un dommage, la jurisprudence s'accordant sur le fait que le dommage peut aussi être constitué par une « perte de chance » pour le patient ;
  - un lien de causalité entre la faute et le dommage ;

Responsabilité pénale (deux types d'infractions pénales) :

- homicide involontaire et mise en danger du patient ;
- prescription irrégulière de médicaments à usage humain soumis à prescription restreinte ;

Responsabilité disciplinaire :

- l'établissement ou l'absence d'une prescription hors AMM peut aussi constituer une faute disciplinaire ;
- cette responsabilité devra être établie devant le Conseil National de l'Ordre des Médecins

### **Comment faut-il évaluer le risque thromboembolique chez un patient porteur d'une FA ?**

Nouveauté également dans l'évaluation du risque thrombo-embolique : le score CHADS2 a disparu au profit du score CHA2 DS2-VASc.

Désormais, quand on envisage un traitement antithrombotique, si l'on est en présence d'une FA sur cœur sain chez un patient de moins de 65 ans (homme **ou** femme), on ne prescrit pas de traitement.

Dans les autres cas on mesure le score CHA2DS2-VASc et on enlève le sexe féminin. Si le score est à 0 on ne traite pas, mais dès un score de 1, on traite après avoir évalué le risque hémorragique du patient avec le score HAS-BLED.

### **Quel anticoagulant prescrire : AVK / nouveaux anticoagulants ?**

- XARELTO 15 et 20 mg

- AMM prévention des AVC et embolies systémiques associés à la fibrillation atriale non valvulaire.

- AMM (mars 2012) dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et la prévention de leurs récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP).

Son efficacité est non-inférieure à l'énoxaparine relayée par warfarine mais sa supériorité n'a pas été établie. Son risque hémorragique n'est pas différent. La transposabilité des résultats des études à une population plus âgée (âge moyen dans l'étude : 56 ans) et/ou à fonction rénale altérée (< 1 % avaient une Cl Cr < 30 mL/min) n'est pas assurée.

L'administration du rivaroxaban au-delà de 12 mois n'a pas été validée par une AMM. Il n'est pas recommandé pour traiter une embolie pulmonaire à la phase aiguë.

*Avis de la Commission de transparence de mars 2012 :*

Le SMR par XARELTO 15 ou 20 mg, est important.

L'ASMR : n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement des TVP aiguës et la prévention de leurs récurrences.

- PRADAXA® 110 mg et 150mg : 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 (AMM 2011) :

Le dabigatran a été évalué dans une étude (18 113 patients), à deux posologies 220 mg/j, par rapport à une dose de warfarine ajustée sur un INR cible compris entre 2 et 3. Le critère de jugement principal : AVC hémorragique ou ischémique ou embolie systémique.

Pour dabigatran 220 mg/j, seule la non-infériorité a été démontrée par rapport à warfarine. (3,0 % des patients avec dabigatran 220 mg/j, 3,3 % avec warfarine).

Pour dabigatran 300 mg/j, la non-infériorité puis la supériorité ont été démontrées par rapport à la warfarine (, 2,2 % avec dabigatran 300 mg/j et 3,3 % avec warfarine). 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 digestifs (dyspepsie, diarrhée, nausées), sont plus fréquents avec PRADAXA qu'avec warfarine.

Le dabigatran 220 mg/j et 300 mg/j a réduit la fréquence des hémorragies graves : 2,4 % avec dabigatran 220 mg/j et 2,9 % avec dabigatran 300 mg/j *versus* 3,6% avec 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.

Le risque d'hémorragies gastro-intestinales majeures a été plus élevé avec le dabigatran 300 mg/j qu'avec la warfarine, principalement chez les patients de plus de 75 ans. Seuls 16 % étaient âgés de plus de 80 ans, ont été traités pendant une durée médiane de 2 ans.

Avis de la Commission de transparence 2012 :

Le SMR PRADAXA 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.

### **Quelle est la posologie recommandée dans chaque indication ?**

#### Attention aux risques d'erreur de prescriptions

- Pour chaque indication : la dose et le nombre de prises quotidiennes diffèrent selon l'anticoagulant
- Pour un même anticoagulant : la dose et le nombre de prises quotidiennes diffèrent selon l'indication et les facteurs de risque individuels

#### ▪ **en prévention de l'AVC et EP en cas de fibrillation atriale non valvulaire ?**

PRADAXA®:

Posologie habituelle **300mg/j soit 1 gélule 150 mg deux fois par jour**

Chez les patients à risque hémorragique **220mg/j soit 1 gélule 110mg deux fois par jour**

XARELTO® 10mg ; 15mg ; 20mg:

Posologie habituelle : **20 mg en une seule prise par jour**

Chez les patients à risque hémorragique (insuffisance rénale modérée à sévère : Clcr\*: 15-49 mL/min) : **15 mg en une seule prise par jour**

#### ▪ **pour le traitement d'une TVP et en prévention des récurrences et de l'embolie pulmonaire**

XARELTO® 10mg ; 15mg ; 20mg:

Posologie habituelle : **20 mg en une seule prise par jour**

### **Quels sont les facteurs pouvant majorer le risque hémorragique, pouvant nécessiter une réduction de la posologie ?**

#### ▪ âge ≥ 80 ans

De 75 à 80 ans, une posologie réduite sera fonction du rapport individuel bénéfice / risque hémorragique,

- insuffisance rénale modérée (CC 30 à 50 ml/min) une posologie réduite sera fonction du rapport individuel bénéfice / risque hémorragique
- traitement concomitant avec vérapamil, amiodarone, quinidine (seule l'association au vérapamil nécessite une réduction posologique)
- poids < 50kg
- interactions médicamenteuses : aspirine quelque soit la dose, AINS, clopidogrel, ISRS ou IRSNA, anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital), clarithromycine, millepertuis (*Hypericum perforatum* ou St John's Wort)

### **Quelles sont les principales contre-indications ?**

Contre-indications communes :

- Saignements cliniquement significatifs,

- Maladies ou lésion organique à risque de saignement (ulcérations gastro-intestinales en cours ou récentes, néoplasies, lésion cérébrale ou rachidienne récente, intervention chirurgicale récente,
- traitement concomitant avec tout autre anticoagulant
- Insuffisance hépatiques ou maladies du foie associées à une coagulopathie et/ou un risque hémorragique

Contre-indications spécifiques au dabigatran :

- Insuffisance rénale sévère : Clcr < 30 mL/min (alors que le rivaroxaban est CI qu'en cas de Clcr < 15 mL/min)
- Traitement concomitant avec : kétoconazole par voie systémique, itraconazole, ciclosporine, tacrolimus, dronédarone.

### **Dans quelles situations cliniques le changement de traitement d'un patient sous AVK est-il justifié ?**

Les nouveaux anticoagulants oraux, dabigatran et rivaroxaban, sont une alternative aux anti-vitamine K en cas de fluctuations de l'INR en dehors de la zone thérapeutique.

Il n'y a pas d'argument pour changer le traitement par AVK si l'efficacité est validée par un INR stable entre 2 et 3

De plus, l'apparente simplification par la suppression de la surveillance biologique ne signifie pas absence de contraintes. En effet :

- on ne dispose pas d'examen biologique permettant d'évaluer l'effet anticoagulant.
- Aucun test spécifique de coagulation de routine n'est validé à ce jour.
- Il n'y a pas d'antidote ou de traitement correcteur validé en cas d'accident hémorragique ou de chirurgie ou acte interventionnel non programmé.

La  $\frac{1}{2}$  vie brève du dabigatran (13h en l'absence d'insuffisance rénale) impose 2 prises quotidiennes et expose à une disparition de l'effet thérapeutique en cas d'oubli d'une prise.

Le dabigatran se présente sous la forme de gélules qui doivent être avalées entières, ni mâchées, ni brisées ni ouvertes. La biodisponibilité peut être accrue de 75% lorsque la gélule est ouverte. En outre, ce médicament sensible à l'humidité doit être conservé dans l'emballage d'origine (aucune donnée n'est disponible concernant la conservation en pilulier).

En cas de :

- situation d'urgence avec signes de thrombose ou d'hémorragie,
- traumatismes risque hémorragique élevé,
- suspicion de surdosage.

La seule solution pour le médecin traitant sera :

- d'arrêter le traitement par anticoagulant oral
- d'orienter rapidement le patient vers un service spécialisé

### **Quelles sont les modalités de suivi des patients ?**

- Vérifier l'observance au traitement.
- Surveiller :
  - Les signes cliniques hémorragiques, dans tous les cas et en particulier chez les sujets à risque (> 75 ans, insuffisance rénale, poids < 50 kg, interactions médicamenteuses, pathologies associées à un risque hémorragique).
  - La fonction rénale au moins une fois par an ou plus fréquemment dans certaines situations à risque (hypovolémie, déshydratation, associations médicamenteuses),
  - La survenue de troubles gastro-intestinaux (dyspepsie, diarrhée, nausées).

Tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise d'un médicament doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique

### Maine-et-Loire, Mayenne et Sarthe

<p><b>Angers</b> Centre Régional de Pharmacovigilance CHRU 4, rue Larrey 49933 ANGERS CEDEX 09 <a href="http://www.univ-angers.fr/asso/pharmacovigilance">http://www.univ-angers.fr/asso/pharmacovigilance</a></p>	<p>Contact :  <b>Mme le Dr P. Lainé-Cessac</b> Téléphone : 02 41 35 45 54 Télécopie : 02 41 35 55 02 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-angers.fr">pharmacovigilance@chu-angers.fr</a></p>
--	---

### Loire-Atlantique et Vendée

<p><b>Nantes</b> CHR Hôtel-Dieu Centre Régional de Pharmacovigilance Institut de biologie 9, quai Moncouso 44093 NANTES CEDEX 01</p>	<p>Contact :  <b>Mme le Pr P. Jolliet</b> Téléphone : 02 40 08 40 96 Télécopie : 02 40 08 40 97 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-nantes.fr">pharmacovigilance@chu-nantes.fr</a></p>
--	--

### Quelle sont les informations et recommandations à destination des patients ?

- **Inform**er le patient sur :
  - l'indication pour laquelle ce traitement lui a été prescrit et son mode d'action
  - la posologie (dose, rythme des prises)
  - les effets indésirables potentiels
  - les risques d'interactions médicamenteuses (penser à l'automédication, notamment avec les AINS)
  - les signes évocateurs d'un saignement (fatigue, pâleur, dyspnée, hématomes ...) et la nécessité d'en informer un médecin
  - La conduite à tenir en cas d'oubli d'une dose : le comprimé oublié peut-être pris si l'oubli est constaté :
    - jusqu'à 6 heures avant la dose suivante pour le dabigatran,
    - le jour prévu de la prise pour le rivaroxaban.

Ce délai dépassé, la dose oubliée ne doit pas être prise, la dose suivante sera prise à l'heure prévue. Ne jamais doubler une dose pour compenser la dose oubliée.

- la nécessité de signaler systématiquement aux professionnels de santé son traitement par anticoagulant (conserver sur soi une pièce d'identité et/ou une carte patient signalant le type d'anticoagulant)

Compte tenu des risques d'hémorragie liés à ce produit, les patients devront se rendre aux urgences ou consulter un médecin sans délai, s'ils chutent ou se blessent, en particulier en cas de choc au niveau de la tête.