

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**XARELTO** (rivaroxaban), anticoagulant oral**Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge des thromboses veineuses profondes aiguës et leurs récives****L'essentiel**

- ▶ XARELTO (15 et 20 mg) a l'AMM dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et la prévention de leurs récives sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP).
- ▶ Il est non-inférieur à l'énoxaparine relayée par warfarine et son risque hémorragique n'est pas différent.
- ▶ L'absence de surveillance de l'hémostase des patients traités par rivaroxaban ne doit pas conduire à privilégier sa prescription par rapport à celle d'un AVK, en particulier chez certains patients, non observants par exemple. Il n'existe pas d'antidote au rivaroxaban.

Indications préexistantes

- XARELTO (15 et 20 mg) avait déjà l'AMM en prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques associés à la fibrillation atriale non valvulaire.
- XARELTO (10 mg) avait déjà l'AMM en prévention des événements thromboemboliques veineux au décours de la pose programmée d'une prothèse de hanche ou de genou.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- Chez les patients ayant une thrombose veineuse profonde, l'objectif est d'éviter l'extension de la thrombose, de prévenir la survenue d'une embolie pulmonaire et de réduire le risque de survenue des complications à long terme. Le traitement anticoagulant, indispensable, comprend une HBPM (ou une HNF, notamment en cas d'insuffisance rénale), avec un relais précoce par antivitamine K. Le fondaparinux (ARIXTRA) représente une alternative. La durée du traitement anticoagulant varie selon la situation clinique. Elle est de 3 mois en cas de facteurs de risque transitoires (par exemple : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) ; elle est plus longue en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP idiopathique.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
 - XARELTO est une alternative à un traitement par énoxaparine/AVK ou par fondaparinux en cas de thrombose veineuse profonde. Il n'est pas recommandé pour traiter une embolie pulmonaire à la phase aiguë.
 - XARELTO ne nécessite pas de surveillance de la numération plaquettaire. Cependant, l'absence de possibilité de surveillance de son efficacité biologique en routine peut compliquer la prise en charge de certains patients, non observants par exemple. De même, en cas d'hémorragie on ne dispose pas d'antidote.

Données cliniques

- Dans une étude, le rivaroxaban a été comparé en ouvert à l'énoxaparine (LOVENOX) relayée par warfarine chez 3 349 patients adultes ayant une TVP proximale symptomatique aiguë sans EP. L'objectif était de démontrer la non-infériorité puis, éventuellement, la supériorité du rivaroxaban par rapport à énoxaparine/warfarine. La durée de traitement a été le plus souvent de 6 mois.

La non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine/AVK a été établie en termes d'incidence des récurrences sous forme de TVP symptomatiques et/ou d'EP : 2,1 % avec rivaroxaban *versus* 3,0 % avec énoxaparine/AVK ($p < 0,0001$) dans la population ITT (et en per protocole). Mais la supériorité du rivaroxaban sur énoxaparine/warfarine n'a pas été établie. La transposabilité de ces résultats 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.

Il n'a pas été observé de différence entre rivaroxaban et énoxaparine/warfarine en termes d'événements hémorragiques et cardiovasculaires ou d'anomalies hépatiques.

- Dans une autre étude ayant évalué l'intérêt de poursuivre le rivaroxaban chez des patients ayant déjà été traités pour un premier épisode d'EP ou de TVP par un anticoagulant pendant 6 à 14 mois, seuls les résultats de tolérance sont pris en compte. En effet, l'administration du rivaroxaban au-delà de 12 mois n'a pas été validée par une AMM.

Il n'y a pas eu d'hémorragie fatale ou ayant concerné un organe critique. L'incidence des hémorragies majeures a été de 0,7 % (4/598) avec rivaroxaban *vs* 0 % (0/590) avec placebo. Les hémorragies non majeures mais cliniquement significatives ont été plus fréquentes avec rivaroxaban qu'avec placebo : (5,4 % *vs* 1,2 %, $p < 0,01$). Il en est de même pour l'augmentation des ALAT $> 3N$ (1,9 % *vs* 0,5 %). Il n'a pas été observé de différence en termes d'incidence des événements cardiovasculaires.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par XARELTO, comprimés de 15 ou 20 mg, est important.
- XARELTO 15 et 20 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans le traitement des thromboses veineuses profondes aiguës et la prévention de leurs récurrences.
- 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 ».

