



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 mars 2012

XARELTO 15 mg, comprimés pelliculés

B/14 (CIP: 34009 219 225 1 6)

B/28 (CIP: 34009 219 226 8 4)

B/42 (CIP: 34009 219 227 4 5)

B/10 (CIP: 34009 219 228 0 6)

B/100 (CIP: 34009 581 416 7 6)

XARELTO 20 mg, comprimés pelliculés

B/14 (CIP: 34009 219 229 7 4)

B/28 (CIP: 34009 219 230 5 6)

B/10 (CIP: 34009 219 231 1 7)

B/100 (CIP: 34009 581 419 6 6)

Laboratoire BAYER SANTE

Rivaroxaban

Code ATC : B01AX06

Liste I

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 9 décembre 2011

(Pays rapporteur : Suède)

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale (B/14, B/28 et B/42 pour le dosage à 15 mg/comprimé et B/14 et B/28 pour le dosage à 20 mg/comprimé) et Collectivités (B/10 et B/100 pour les deux dosages) dans l'extension d'indication : « prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire ».

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Rivaroxaban¹

1.2. Indications

« Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte.»
Cette extension d'indication fait aussi l'objet d'une demande d'inscription.

NB. XARELTO 10 mg, comprimé est indiqué en « Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). »

1.3. Posologie

« Prévention des AVC et des embolies systémiques : la dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par XARELTO doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. »

Populations/situations particulières :

Sujets âgés

« Aucun ajustement posologique ».

Insuffisance rénale

« Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), la posologie recommandée pour la prévention des AVC et des embolies systémiques est de 15 mg en une seule prise par jour.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, XARELTO doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est $<$ 15 ml/min ».

¹ Le rivaroxaban est un anticoagulant inhibiteur direct (il n'agit pas par l'intermédiaire de l'antithrombine), compétitif, réversible et spécifique du facteur Xa. Il est actif après administration par voie orale en une seule prise quotidienne, à dose fixe.

Insuffisance hépatique

« L'utilisation de XARELTO est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C ».

Poids

« Aucun ajustement posologique. »

Sexe

« Aucun ajustement posologique. »

Relais des anti-vitamine K (AVK) par XARELTO

« Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques, le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par XARELTO peut être instauré une fois que l'INR est $\leq 3,0$.

Lors du passage des AVK à XARELTO, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de XARELTO. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de XARELTO et ne doit donc pas être utilisé. »

Relais de XARELTO par les anti-vitamine K (AVK)

« Il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de XARELTO par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que XARELTO peut contribuer à l'élévation de l'INR.

En cas de relais de XARELTO par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit $\geq 2,0$. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément XARELTO et l'AVK, l'INR doit être mesuré au moins 24 heures après la dernière dose de XARELTO et avant la dose suivante. Une fois le traitement par XARELTO interrompu, des mesures fiables de l'INR peuvent être obtenues 24 heures au moins après la dernière dose de XARELTO. »

Relais des anticoagulants parentéraux par XARELTO

« Chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, le traitement par XARELTO doit être débuté 0 à 2 heures avant l'heure prévue pour l'administration suivante du médicament parentéral (HBPM, par ex.) ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée en intraveineuse, par ex.). »

Relais de XARELTO par les anticoagulants parentéraux

« La première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de XARELTO aurait dû être prise. »

Mesure du degré d'anticoagulation

« Le rivaroxaban est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa. Il n'inhibe pas la thrombine (facteur II activé) et aucun effet sur les plaquettes n'a été démontré. La biodisponibilité orale est élevée (80 à 100 %) pour le comprimé de 10 mg, qu'il soit pris au cours ou en dehors des repas. En raison d'une absorption moins importante, la biodisponibilité orale du comprimé à 20 mg pris à jeun est de 66 %. Lorsque les comprimés de 20 mg de XARELTO ont été pris avec des aliments, des augmentations de 39 % de l'AUC moyenne ont été observées par comparaison à la prise des comprimés à jeun, ce qui indique une absorption presque totale et une biodisponibilité orale élevée. Les comprimés de XARELTO 15 mg et 20 mg doivent être pris au cours des repas.

Il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, l'hémostase du

patient peut être évaluée en effectuant des tests tels que décrits ci-dessous. Une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa a été observée chez l'être humain

- Le temps de Quick (TQ) est influencé par le rivaroxaban de façon dose-dépendante et étroitement liée à la concentration plasmatique en rivaroxaban ($r = 0,98$), lorsque la Neoplastin est utilisée comme réactif. Le résultat du TQ doit être exprimé en secondes car l'INR (International Normalized Ratio) est étalonné et validé uniquement pour les coumariniques et ne peut pas être utilisé avec les autres anticoagulants. Chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire ayant reçu du rivaroxaban en prévention des AVC et des embolies systémiques, les percentiles 5/95 du TQ (Neoplastin) 1 à 4 heures après la prise du comprimé (c.-à-d. au moment où l'effet est maximal) ont été compris entre 14 et 40 secondes chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 10 et 50 secondes chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée traités à 15 mg une fois par jour. Par la suite (16 à 36 heures après la prise du comprimé), les percentiles 5/95 ont été compris entre 12 et 26 secondes chez les patients traités à 20 mg une fois par jour et entre 12 et 26 secondes chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et traités à 15 mg une fois par jour.

- Les valeurs du temps de céphaline activé (TCA) et du HepTest sont également allongées de manière dose-dépendante ; leur utilisation n'est toutefois pas recommandée pour évaluer les effets pharmacodynamiques du rivaroxaban.

- L'activité anti-facteur Xa est également influencée par le rivaroxaban ; aucune norme d'étalonnage n'est cependant disponible. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

B	Sang et organes hématopoïétiques
B01	Antithrombotiques
B01A	Antithrombotiques
B01AX	Autres agents antithrombotiques
B01AX06	Rivaroxaban

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autre inhibiteur direct du facteur Xa : néant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autre anticoagulant oral non antivitamine K, inhibiteur direct de la thrombine : dabigatran etexilate : PRADAXA 110 et 150 mg, gélules. (SMR important, ASMR V, Avis du 18 janvier 2012).

Son indication est dans la « Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique, Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % ; insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 New York Heart Association (NYHA) ; âge de plus de 75 ans ; âge de plus de 65 ans associé à un diabète de type 2, une coronaropathie ou une hypertension artérielle ».

- Anticoagulants oraux antagonistes de la vitamine K (AVK) :

DCI	Spécialité	Forme pharmaceutique Voie d'administration	Indications
acénocoumarol	SINTROM	Comprimés quadrisécables 4 mg Voie orale	Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certaines FA, certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires
acénocoumarol	MINI-SINTROM	Comprimés 1 mg Voie orale	
fluindione	PREVISCAN	Comprimés quadrisécables 20 mg Voie orale	
warfarine	COUMADINE	Comprimés sécables 2 et 5 mg Voie orale	

Toutes ces spécialités ont un SMR important

- Acide acétylsalicylique à la posologie de 75 à 325 mg/j.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation du rivaroxaban (XARELTO) en prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) chez des patients ayant une fibrillation atriale repose sur les résultats d'une étude clinique internationale de phase III « *The Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation* » (ROCKET AF²) versus warfarine, un antivitamine K. Une comparaison indirecte des résultats des études ROCKET AF (rivaroxaban versus warfarine) et RELY (dabigatran etexilate versus warfarine) a été faite.

Les résultats d'une seconde étude de phase III, J-ROCKET ne seront pas analysés : il s'agit d'une étude de tolérance, réalisée uniquement chez des patients japonais et à une posologie du rivaroxaban différente de celle recommandée par l'Agence européenne du médicament ce qui pose des problèmes de transposabilité.

3.1. Efficacité

Etude ROCKET AF

Objectifs de l'étude :

- Démontrer l'efficacité du rivaroxaban à la posologie de 20 mg en 1 prise quotidienne (ou 15 mg/j en cas d'insuffisance rénale modérée) en prévention de la survenue d'un d'AVC ou d'une d'embolie systémique par comparaison à la warfarine prescrite à une posologie ajustée à l'INR (International Normalised Ratio) chez des patients adultes ayant une fibrillation atriale non valvulaire et au moins un autre facteur de risque d'AVC et après 32 mois de traitement au maximum.
- Démontrer la supériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine en termes de tolérance.

Plan d'étude :

Etude comparative, randomisée en 2 groupes parallèles, en double-aveugle et double placebo : rivaroxaban versus warfarine. Si la non infériorité était démontrée, la supériorité était testée.

Critères d'inclusion :

- patients âgés d'au moins 18 ans ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire diagnostiquée sur la base de deux épisodes symptomatiques de FA paroxystique ou persistante dont un documenté par un électrocardiogramme réalisé moins de 30 jours avant la randomisation.
- antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique hors système nerveux central (SNC) ou au moins deux des facteurs de risques suivants :
 - âge \geq 75 ans,
 - insuffisance cardiaque et/ou fraction d'éjection ventriculaire gauche \leq 35%,
 - diabète traité,
 - hypertension artérielle.

2 The Executive Steering Committee, on behalf of the ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban - Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study Am Heart J 2010;159:340-347.e1.

. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, et al. Rivaroxaban versus warfarine in non valvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(10):883-91.

Parmi les critères de non-inclusion :

- sur-risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'hémorragie intracrânienne, intra-oculaire, spinale ou intra-articulaire, hémorragie gastro-intestinale dans les 6 mois précédant l'inclusion,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min),
- pathologie hépatique évolutive (ALAT > 3 N ; hépatite A, B, ou C active),
- antécédent d'AVC sévère invalidant dans les 3 derniers mois ou un AVC récent,
- patients porteurs de valve cardiaque mécanique nécessitant une anticoagulation.

Posologie des traitements anticoagulants :

- rivaroxaban : 20 mg/j (15 mg/j en cas d'insuffisance rénale modérée avec une clairance comprise entre 30 et 49 mL/min/1,73 m²).
- warfarine : administrée en une seule prise par jour, la dose visait à atteindre un INR cible de 2,5 ou à défaut compris entre 2 et 3.

La coagulation a été surveillée dans les deux groupes afin de maintenir l'aveugle : les doses de warfarine et du placebo ont été ajustées selon les résultats des INR réels ou factices, générés selon un algorithme reflétant la distribution des valeurs d'INR dans une population de sujets traités par warfarine similaire à la population de l'étude. La qualité du contrôle de l'INR, dont la surveillance³ a été estimée sur la base du pourcentage de temps passé dans la zone cible 2,0 à 3,0 (TTR : Time in Therapeutic Range calculé selon la méthode de Rosendaal).

Autres traitements :

La prescription d'antiagrégants plaquettaires (aspirine < 100 mg/j) et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (prescription de l'AINS < 2 semaines) était permise.

Les inhibiteurs et les inducteurs puissants du cytochrome P450 3A4 n'étaient pas autorisés dans les 4 jours précédant la randomisation et en cas de traitement prévu pendant la période de l'étude.

Critère principal de jugement :

Incidence de survenue du premier des deux événements suivants : accident vasculaire cérébral (AVC ischémique ou hémorragique) ou embolie systémique hors SNC.

Plusieurs analyses en sous-groupes, prévues au protocole et à valeur exploratoire, ont été réalisées sur le critère principal, notamment sur les paramètres suivants : sexe, âge, poids, contrôle ou non de l'INR, antécédent ou non d'AVC/AIT ou d'embolie systémique, niveau de risque thromboembolique initial, score CHADS₂⁴, forme clinique de la fibrillation auriculaire, patients ayant une insuffisance cardiaque, hypertension ou diabète, état de la fonction rénale, patients naïfs ou non d'AVK.

Parmi les critères secondaires d'efficacité :

- délai de survenue du premier des événements suivants :
 - AVC, embolie systémique ou décès de cause vasculaire (critère secondaire majeur 1)
 - AVC, embolie systémique, infarctus du myocarde ou décès de cause vasculaire (critère secondaire majeur 2)
- incidence de survenue :
 - de chacun des événements du critère principal de jugement et des critères secondaires majeurs d'efficacité 1 et 2

3 Les centres de l'étude étaient équipés d'un dispositif d'automesure de l'INR (INRatio) modifié pour afficher un code à la place de la valeur de l'INR. Ce code ainsi que le numéro d'identification du sujet étaient ensuite enregistrés dans un système de serveur vocal interactif. Le système décodait le code et rapportait la valeur réelle de l'INR ou une valeur factice.

4 Le score de CHADS₂ prend en compte : âge ≥ 75 ans, insuffisance cardiaque congestive, diabète de type 2, HTA permanente, antécédent d'AVC/AIT. Ce score peut varier de 0 à 6, un antécédent d'AVC/AIT comptant pour 2 points, les autres éléments pour 1 point.

- AVC invalidants⁵
- mortalité globale

Méthode et stratégie d'analyse des résultats :

Pour le calcul du nombre de sujets nécessaires, le nombre total de sujets randomisés pour cette étude devait être d'environ 14 000 afin d'observer 405 événements du critère principal. Ce nombre requis d'événements a été déterminé en fonction des hypothèses suivantes :

- Une marge de non-infériorité de 1,46^{6,7} pour le hazard ratio (HR) (rivaroxaban/warfarine) avec un niveau de significativité bilatéral de 0,05 et une puissance >95% quand le véritable HR est de 1,
- Une distribution exponentielle des temps entre la randomisation et l'événement.

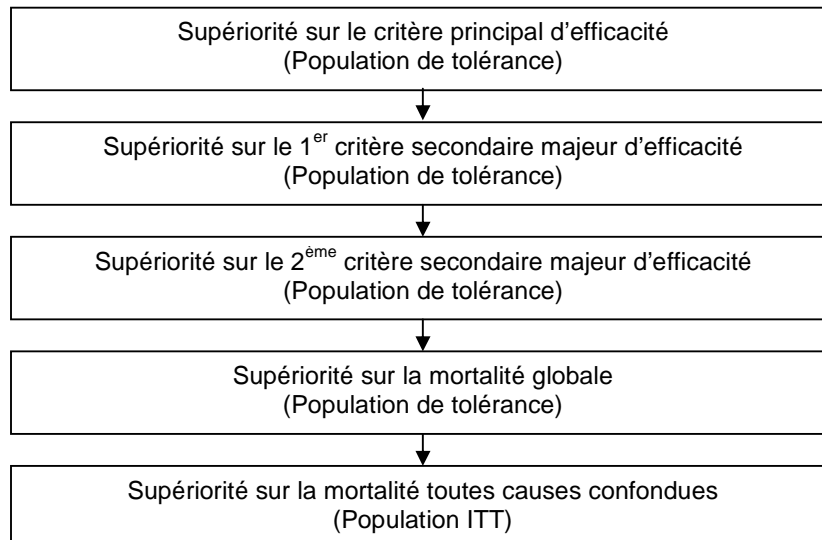
Le nombre total de sujets à randomiser pour atteindre 405 événements dans la population *per protocole* a été fondé sur les hypothèses suivantes :

- Une durée totale du recrutement d'environ 1,5 an
- Un taux d'événements dans le groupe warfarine d'environ 2,3% par patient-année
- Un taux de sortie d'essai annuel de 14%.

A noter qu'il n'y a pas eu de stratification effectuée selon que les patients aient ou non été prétraités par AVK ou selon la posologie prescrite de rivaroxaban (15 ou 20 mg/j).

Conformément au plan d'analyse statistique⁸ de l'étude, après l'analyse de non-infériorité sur le critère principal d'efficacité (population *per protocole*), des tests successifs ont été réalisés selon un ordre hiérarchique prédéfini jusqu'à ce que la significativité statistique ne soit plus atteinte (test bilatéral avec un seuil de significativité de 0,05 pour chaque test), comme suit :

Figure 1 : Procédure de tests séquentiels



La supériorité a été testée également dans la population ITT (analyse de sensibilité).

5 L'AVC était considéré comme invalidant s'il avait un score de 3 à 5 à l'échelle de Rankin modifiée. Cette échelle d'évaluation globale du handicap à 6 niveaux (de 0 = aucun symptôme à 5 = incapacité sévère).

6 La détermination de cette marge s'est fondée sur les résultats d'une méta-analyse de 6 essais cliniques. Elle correspondant à la préservation de 50% de l'effet de la warfarine était de 1,82 (IC95% 1,46-2,29). L'approche la plus conservatrice a été choisie en retenant la limite inférieure de cet intervalle de confiance.

7 Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.

8 The Executive Steering Committee, on behalf of the ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban - Once daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: Rationale and Design of the ROCKET AF study *Am Heart J* 2010;159:340-347.e1.

Résultats :

Cette étude s'est déroulée entre décembre 2006 et septembre 2010. Elle a concerné 45 pays et 1 178 centres (dont 17 centres, soient 90 patients en France).

Trois populations d'analyse ont été définies :

- population ITT : patients randomisés.
- population de tolérance dite ITT ICH : patients randomisés ayant pris au moins une dose du traitement,
- population *per protocole* (PP) : patients randomisés ayant respecté le protocole⁹.

Tableau 1 : Effectifs des patients selon les populations d'analyse

	Rivaroxaban	Warfarine	Total
Population ITT	7 131	7 133	14 264
Population ITT ICH	7 111 (99,7)	7 125 (99,9)	14 236 (99,8)
Population PP	7 008 (98,3)	7 046 (98,8)	14 054 (98,5)

Caractéristiques de la population évaluée :

L'étude a concerné 14 264 patients randomisés (population ITT). Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion et leurs antécédents médicaux ont été similaires entre les deux groupes.

Les patients ont été majoritairement des hommes (60,32 %), caucasiens (83,28 %) avec un âge moyen de 71 ans sachant que 43,67 % d'entre eux avaient plus de 75 ans. La majorité des patients avait déjà été traitée pour AVK (62,42 %) et 36,49 % avaient précédemment reçu de l'aspirine. Une insuffisance rénale modérée a été rapportée chez 20,90 % des patients de l'étude.

Parmi les patients de l'étude ROCKET AF, à leur inclusion :

- 54,76 % avaient un antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique,
- 62,46 % des patients avaient une insuffisance cardiaque congestive,
- 90,51 % étaient hypertendus, 40 % avaient un diabète et 17,30 % un antécédent d'IDM.

Le niveau de risque thromboembolique a été évalué à partir du score de CHADS₂⁴ : il peut être considéré comme élevé avec un score moyen de 3,47 : 43,58 % avaient un score de 3 et 43,37% un score \geq 4. Seulement 1 859 patients (13,03 %) avaient un risque thromboembolique avec un score CHADS₂ de 2.

Autres traitements reçus :

Avant la randomisation, les patients (98,31%) recevaient des antihypertenseurs et des médicaments permettant de maintenir le rythme sinusal. Les traitements les plus fréquemment utilisés étaient des bêta-bloquants (65,45%), des diurétiques (59,97%) et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (54,51%). L'utilisation de ces traitements a été comparable entre les 2 groupes et l'est resté tout au long de l'étude. Après l'inclusion, les traitements les plus fréquemment utilisés ont été des bêta-bloquants (70,86%), des diurétiques (68,22%) et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (58,82%). L'aspirine a été utilisée chez 34,93% des patients sous rivaroxaban et chez 36,21% de ceux sous warfarine. L'utilisation des AINS, des inhibiteurs et des inducteurs du CYP3A4, des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), des inhibiteurs et des inducteurs de la glycoprotéine P et des thiénopyridines a été également similaire entre les 2 groupes de traitement avant et après l'inclusion.

⁹ La violation au protocole a été définie notamment par une observance inférieure à 60%, un score CHADS₂ = 0 ou 1 au moment de l'inclusion dans l'étude, un myxome auriculaire documenté, une endocardite active documentée, un thrombus ventriculaire gauche documenté, l'administration d'un traitement différent de celui assigné par le système de serveur vocal interactif pendant la période en double aveugle ou aucune administration du traitement à l'étude pendant la période en double aveugle (soit 28 sujets, 0,29% des patients randomisés).

Après l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude, les traitements antithrombotiques administrés ont été des AVK dans 78% des cas, des antiagrégants plaquettaires (principalement de l'aspirine) dans 28% des cas et d'autres anticoagulants dans 6% des cas.

Contrôle de l'INR dans le groupe warfarine :

Le pourcentage de temps moyen passé par les patients recevant la warfarine dans l'intervalle thérapeutique (TTR) a été de 55,16% et le temps médian de 57,83%. Le TTR a été de 70,18 % pour l'intervalle d'INR compris entre 1,8 et 3,2.

Rappel : Le pourcentage moyen de temps passé dans la zone cible dans l'étude RELY (PRADAXA) avait été de 64,4 % (médiane 67 %) ce qui était proche des précédentes études où les patients avaient été traités par warfarine [SPORTIF-V (59%), SPORTIF III (66%), ACTIVE-W (64%), AMADEUS (63%) et AFFIRM (62%)].

Dans l'étude ROCKET AF, les patients « naïfs des AVK » à l'inclusion ont eu un moins bon contrôle de leur INR et un temps passé dans l'intervalle plus faible. Le TTR a aussi été plus faible en cas d'insuffisance cardiaque congestive (soit chez 62% des patients avec un pourcentage moyen de 52,9% vs 59,6% en l'absence de ce facteur de risque). De plus, des différences régionales importantes ont été notées avec un temps médian dans l'intervalle plus élevé en Amérique du Nord (64,13%) et en Europe de l'Ouest (60,62%). Dans les autres régions, le TTR a été plus bas qu'attendu (avec INR <2) :

Tableau 2 : Pourcentage de temps passé dans l'intervalle par région – Population ITT ICH

	Région					Total
	AN	AL	EO	EE	AP	
N	1327	924	1033	2705	1036	7025
Intervalle						
<1,5	3,54	7,73	4,61	11,98	10,10	8,47
1,5 à <1,8	7,22	9,84	8,11	12,19	12,48	10,38
1,8 à <2	9,15	9,85	9,16	10,98	11,28	10,26
2 à 3	64,13	55,19	60,62	49,73	52,38	55,16
>3 à 3,2	5,50	5,05	5,73	4,24	3,96	4,76
>3,2 à 5	9,87	10,96	10,90	9,82	8,44	9,94
>5	0,59	1,39	0,87	1,05	1,35	1,03

AN : Amérique du Nord ; AL : Amérique Latine ; EO : Europe de l'ouest ; EE : Europe de l'est ; AP : Asie pacifique

Résultats d'efficacité :

Critère principal de jugement

La non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine a été démontrée, en termes de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique.

En effet, dans la population per protocole, le taux d'événement a été de 1,71/100 patient-années dans le groupe rivaroxaban et de 2,16/100 patient-années dans le groupe warfarine ; soit un HR de 0,79 (IC 95% [0,66 – 0,96], $p < 0,001$). Ce résultat paraît solide avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance (0,96) qui est « à distance » de la marge de non-infériorité prédéterminée (1,46).

Critères secondaires d'efficacité

Conformément à la procédure hiérarchisée des tests statistiques prévus au protocole dans la population de tolérance (ITT ICH), les différents critères secondaires d'efficacité suivants ont été testés :

Analyse de supériorité sur le critère principal de jugement : le taux d'événement a été plus faible dans le groupe rivaroxaban (1,70/100 patient-années) que dans le groupe warfarine (2,15/100 patient-années), soit un HR 0,79 (IC 95% [0,65 – 0,95], $p = 0,015$) et une réduction de 21% du risque relatif de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique.

Cependant, selon une analyse de sensibilité, dans la population ITT, la non-infériorité est confirmée mais pas la supériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine. Le taux d'événements du critère principal de jugement a été de 2,12/100 patient-années dans le groupe rivaroxaban versus 2,42/100 patient-années dans le groupe warfarine (HR 0,88 ; IC95% [0,74-1,03]) avec un résultat statistiquement significatif pour le test de non-infériorité ($p < 0,001$) mais pas pour celui de supériorité ($p = 0,117$). Si la démonstration de non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine paraît robuste, en revanche, il n'est pas établi clairement que le rivaroxaban soit plus efficace que la warfarine puisque la supériorité n'est pas démontrée dans la population ITT de ROCKET AF.

Selon le laboratoire, deux facteurs notamment pourraient expliquer l'absence de démonstration de la supériorité dans la population ITT :

- Lorsque les patients arrêtaient de prendre le traitement à l'étude (rivaroxaban ou warfarine), l'investigateur décidait de les traiter soit par AVK, soit par antiagrégants plaquettaires, soit de ne pas les traiter. Un nombre similaire d'événements thromboemboliques a été observé pendant cette période « hors traitement » chez les patients provenant du groupe rivaroxaban et chez ceux provenant du groupe warfarine. L'addition du nombre d'événements survenus pendant cette période à ceux survenus pendant la période « sous traitement » aurait « dilué » l'effet du rivaroxaban (perte de puissance).

- Les patients du groupe rivaroxaban, en comparaison au groupe warfarine, auraient été exposés à un risque accru d'événements thromboemboliques durant quelques semaines après l'arrêt du rivaroxaban. Du fait d'un plan d'étude en double-aveugle, la transition entre le traitement à l'étude et le traitement en ouvert n'a pas autorisé la réalisation d'INR ouvert pendant une période de 3 jours. Le plan d'étude ne prévoyait pas un passage rapide et efficace aux anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires pendant la période « hors traitement » et la mesure de l'INR n'a pas été faite pendant au moins 3 jours pour maintenir l'aveugle. Le temps médian pour atteindre une valeur d'INR thérapeutique a été de 13 jours chez les patients précédemment assignés dans le groupe rivaroxaban versus 3 jours seulement chez ceux assignés dans le groupe warfarine.

- Survenue d'un AVC, d'une embolie systémique ou d'un décès de cause vasculaire (critère secondaire majeur n°1) : le taux d'événement a été plus faible dans le groupe rivaroxaban (3,11/100 patient-années) que dans le groupe warfarine (3,63/100 patient-années), soit un HR 0,86 (IC 95% [0,74 – 0,99], $p = 0,034$).

- Survenue d'un AVC, d'une embolie systémique, d'un infarctus du myocarde ou d'un décès de cause vasculaire (critère secondaire majeur 2) : le taux d'événement a été plus faible dans le groupe rivaroxaban (3,91/100 patient-années) que dans le groupe warfarine (4,62/100 patient-années), soit un HR : 0,85 (IC 95% [0,74 – 0,96], $p = 0,010$).

Mortalité globale : il y a eu 208 décès dans le groupe rivaroxaban et 250 décès dans le groupe warfarine ; ils ont été principalement d'origine vasculaire (170 dans le groupe rivaroxaban et 193 dans le groupe warfarine). Sur la base du délai jusqu'à la survenue d'un décès, le taux d'événement a été plus faible dans le groupe rivaroxaban (1,87/100 patient-années) que dans le groupe warfarine (2,21/100 patient-années), HR : 0,85 (IC 95% [0,70 – 1,02], p=0,073). La réduction de la mortalité globale par rivaroxaban par rapport à la warfarine n'est pas établie dans cette étude.

Autres critères secondaires d'efficacité :

Tableau 3 : Taux d'événement. HR et IC à 95% pour le temps jusqu'à la 1^{ère} survenue d'un événement des critères secondaires d'efficacité – Population ITT ICH sous traitement

Autres critères secondaires :	-----Rivaroxaban -----		----- Warfarine -----		Rivaroxaban vs. Warfarine	
	N=7061 n (%)	Taux d'événement (100 p-a)	N=7082 n (%)	Taux d'événement (100 p-a)	HR (IC 95%)	p
Type d'AVC	184 (2,61)	1,65	221 (3,12)	1,96	0,85 [0,70-1,03]	0,092
Hémorragique	29 (0,41)	0,26	50 (0,71)	0,44	0,59 [0,37-0,93]	0,024*
Ischémique	149 (2,11)	1,34	161 (2,27)	1,42	0,94 [0,75-1,17]	0,581
Inconnu	7 (0,10)	0,06	11 (0,16)	0,10	0,65 [0,25-1,67]	0,366
Conséquences de l'AVC	184 (2,61)	1,65	221 (3,12)	1,96	0,85 [0,70-1,03]	0,092
Décès	47 (0,67)	0,42	67 (0,95)	0,59	0,71 [0,49-1,03]	0,075
AVC invalidant	43 (0,61)	0,39	57 (0,80)	0,50	0,77 [0,52-1,14]	0,188
AVC non invalidant	88 (1,25)	0,79	87 (1,23)	0,77	1,03 [0,76-1,38]	0,863
Embolie systémique	5 (0,07)	0,04	22 (0,31)	0,19	0,23 [0,09-0,61]	0,003*
Infarctus du myocarde	101 (1,43)	0,91	126 (1,78)	1,12	0,81 [0,63-1,06]	0,121
Mortalité globale	208 (2,95)	1,87	250 (3,53)	2,21	0,85 [0,70-1,02]	0,073
Décès vasculaire	170 (2,41)	1,53	193 (2,73)	1,71	0,89 [0,73-1,10]	0,289
Décès non vasculaire	21 (0,30)	0,19	34 (0,48)	0,30	0,63 [0,36-1,08]	0,094
Décès de cause inconnue	17 (0,24)	0,15	23 (0,32)	0,20	0,75 [0,40-1,41]	0,370

* Statistiquement significatif

L'examen des événements thromboemboliques et de leurs conséquences montre qu'il y a eu moins d'AVC hémorragiques (p=0,024) et d'embolies systémiques (p=0,03) dans le groupe rivaroxaban. Le nombre de décès, d'AVC invalidants, d'infarctus du myocarde a été similaire entre les deux groupes (NS). Les AVC non invalidants ont été moins nombreux dans le groupe warfarine (NS).

L'influence du temps passé dans l'intervalle de l'INR cible (TTR) semble avoir eu un impact mineur sur les résultats :

Bien qu'il y ait eu des différences en termes de TTR entre les régions, la magnitude de l'effet du traitement (quantité d'effet) a été cohérente entre les régions. Les effets du traitement les plus importants ont été observés en Amérique du Nord et en Asie-Pacifique, régions qui avaient eu des valeurs de TTR respectivement les plus hautes et les plus basses. Selon l'analyse évaluant les effets du traitement par centre (classé en fonction du contrôle du TTR), les patients du groupe warfarine dans les centres avec les TTR les plus faibles ont eu les taux d'événements les plus importants et ceux dans les centres avec les TTR les plus élevés les taux d'événements les plus bas. Mais un bénéfice du rivaroxaban comparé à la warfarine a été retrouvé dans tous les sous-groupes et aucune interaction statistique n'a été mise en évidence.

Tableau 4 : Comparaisons des traitements sur le critère principal d'efficacité en fonction du temps passé dans l'intervalle cible dans les centres – Population ITT ICH sous traitement

TTR dans le centre	-----Rivaroxaban -----		----- Warfarine -----		Rivaroxaban vs. Warfarine	
	N=7061 n/J (%)	Taux d'évt (100 p-a)	N=7082 n/J (%)	Taux d'évt (100 p-a)	HR (IC 95%) (a)	P interaction (b)
0,00 - 50,62%	45/1735 (2,59)	1,77	62/1 689 (3,67)	2,53	0,70 (0,48-1,03)	0,736
50,71%-58,54%	53/1 746 (3,04)	1,94	63/1 807 (3,46)	2,18	0,89 (0,62-1,29)	
58,63 - 65,71%	54/1 734 (3,11)	1,90	62/1 758 (3,53)	2,14	0,89 (0,62-1,28)	
65,74 - 100,0%	37/1 676 (2,21)	1,33	55/1 826 (3,01)	1,80	0,74 (0,49-1,12)	

n = nombre de sujets avec des événements, J = nombre de sujets dans chaque sous-groupe, évt = événement
(a) Hazard ratio (IC 95%) du modèle à hasard proportionnel de Cox avec le traitement comme covariable
(b) p-value pour l'interaction du groupe de traitement et du groupe contrôle de l'INR basé sur le centre sur la base du modèle à hasard proportionnel de Cox incluant le groupe de traitement, le groupe contrôle de l'INR basé sur le centre et leur interaction

Critère principal de jugement selon des sous-groupes :

Dans le sous-groupe des patients ayant une insuffisance rénale modérée (avec une CICr 30-49 ml/mn), l'efficacité chez les patients recevant 15 mg/j de rivaroxaban a été similaire à celle observée chez les patients recevant 20 mg/j de rivaroxaban.

Les résultats sur le critère principal d'efficacité dans les autres sous-groupes prédéfinis sont cohérents avec ceux obtenus dans la population globale. Aucune interaction quantitative a été observée avec l'âge (p=0,107), le poids (p=0,778), la clairance de la créatinine (p=0,715), le score CHADS₂ (p=0,739) ou l'utilisation préalable d'IPP (p=0,113).

Le test d'interaction a atteint la significativité dans le seul sous-groupe des patients ayant un antécédent d'AVC, d'AIT ou d'embolie systémique hors SNC (p=0,039).

Résultats de la comparaison indirecte

Le laboratoire a présenté les résultats d'une comparaison indirecte par méta-analyse en réseau. Elle avait pour objectif d'estimer, en tenant compte du biais possible lié à la réalisation d'un essai en ouvert plutôt qu'en double-insu, l'efficacité du rivaroxaban par rapport à celle d'autres anticoagulants récemment évalués en prévention des événements thromboemboliques (AVC ou embolies systémiques) dans la fibrillation atriale.

Méthodologie :

Une estimation empirique du biais lié à la procédure ouverte a été faite sur la base d'études méta-épidémiologiques ayant comparées, pour une même question (même traitement dans une pathologie donnée), les résultats d'essais en ouvert avec ceux d'essais en double aveugle. Le biais moyen empirique (et sa distribution) a été obtenu en faisant le rapport de l'Odds ratio estimant la taille de l'effet obtenu par des essais en ouvert divisé par l'Odds ratio obtenu dans des essais en double aveugle (les essais en ouvert surestiment les effets si le rapport des Odds ratio est inférieur à 1). L'intérêt de cette méthode est de tenir compte de la taille du biais et de l'incertitude avec laquelle on le connaît (par sa distribution). Deux estimations empiriques ont été utilisées, l'une est issue d'une méta-analyse des études de méta-épidémiologie quantifiant ce biais (la surestimation serait en moyenne de 14%), la seconde se fondant sur les essais réalisés avec le ximélagatran (dans cette indication) (surestimation des effets de 25%). Les données utilisées provenaient d'essais de phase III, randomisés et avec un traitement contrôle permettant la connexion dans le réseau des comparaisons aux essais du rivaroxaban. Sur les douze essais identifiés, seuls trois ont

rempli ces critères. L'un d'eux a été exclu car il concernait un médicament non commercialisé (ximélagatran). Les deux autres sont les essais RELY et ROCKET AF. Les calculs ont été effectués à partir des données de l'analyse en intention de traiter de ces deux essais et ont tenu compte du faible nombre d'études pris en compte.

Résultats des comparaisons indirectes :

Alors que, sans correction du biais, le rivaroxaban s'avère moins efficace que le dabigatran 150mg/j en termes de prévention des événements thromboemboliques, après correction du biais :

- la supériorité du dabigatran 150mg/j en comparaison à la warfarine n'est plus établie : OR=0,89 IC 95% [0,64 ; **1,24**].
- les comparaisons indirectes corrigées ne montrent pas de différence statistiquement significative en termes d'événements thromboemboliques aussi bien entre le rivaroxaban et le dabigatran 110mg OR=0.86 IC95% [0.64 ; 1.15] qu'entre le rivaroxaban et le dabigatran 150mg OR=1.18 IC 95% [0.87 ; 1.60].

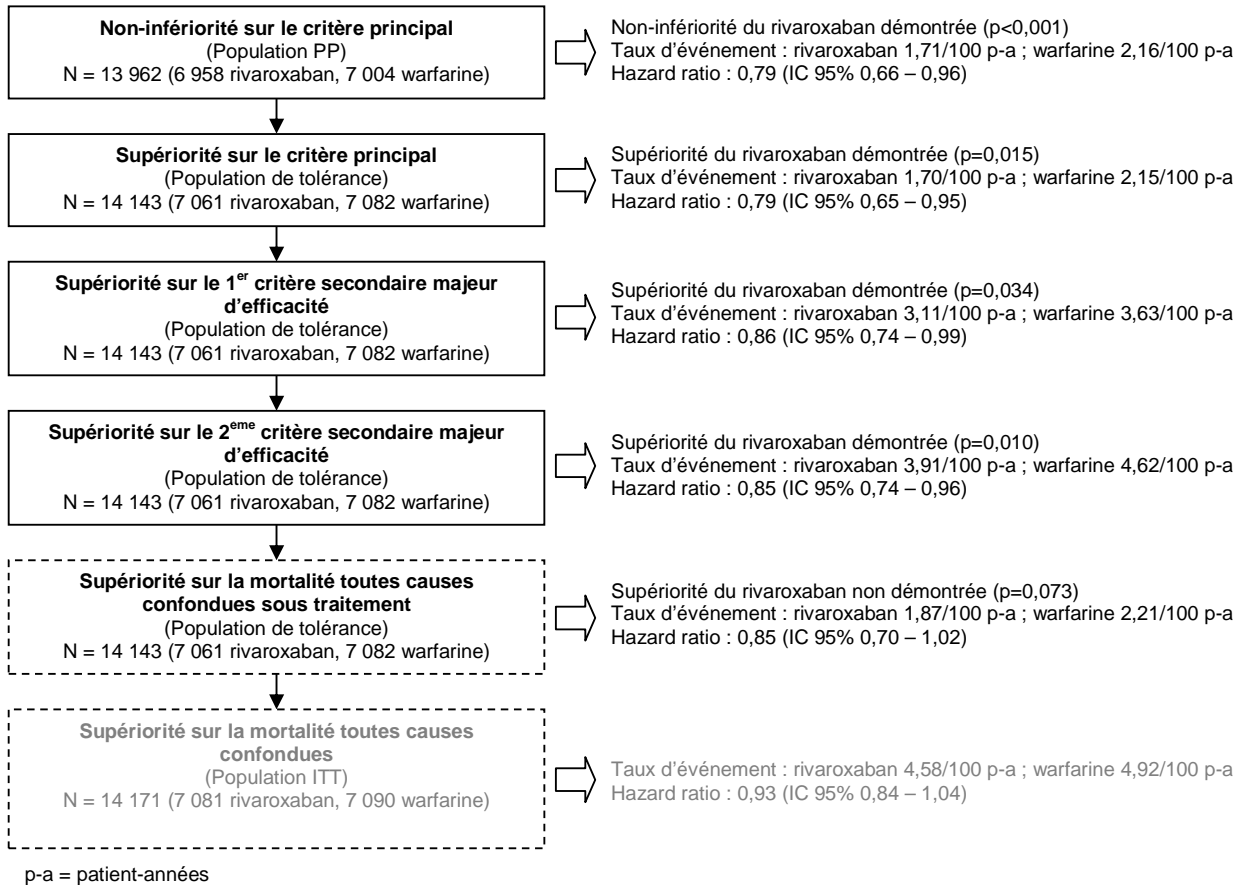
Commentaires :

Ce travail, tend à confirmer que la réalisation d'un essai en ouvert biaise l'estimation de la quantité d'effet. Cependant, les hypothèses retenues pour quantifier ce biais sont discutables. Des études réalisées dans d'autres contextes cliniques ont été prises en compte et les données d'un nouvel essai de phase III ayant comparé l'apixaban à la warfarine ont été publiés (récemment). La question du choix de l'estimation quantitative du biais aux essais dans la FA se pose.

Synthèse des résultats des tests séquentiels :

La figure et le tableau ci-après synthétisent les résultats des analyses d'efficacité pour la hiérarchie de tests statistiques prédéfinie :

Figure 4 : Résultats des analyses d'efficacité



Dans la population ITT, le test de supériorité sur le critère principal de jugement ne met pas en évidence de différence entre les deux groupes. Dans la mesure où les résultats du test de supériorité ne sont pas homogènes entre les populations ITT et PP, la supériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine n'est pas démontrée.

3.2. Effets indésirables

3.2.1 Etude ROCKET AF

L'évaluation des effets indésirables du rivaroxaban en prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients adultes ayant une fibrillation atriale repose principalement sur les données de l'étude ROCKET AF durant laquelle les patients ont été traités pendant une durée moyenne de près de 18 mois avec une durée moyenne de traitement de 572 jours dans le groupe rivaroxaban (médiane : 589 jours) et de 580 jours dans le groupe warfarine (médiane : 593 jours). Il y a eu 14 236 patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement pendant la période double aveugle (population de tolérance dite ITT ICH) : 5 637 patients ont reçu 20 mg/j de rivaroxaban 20 mg x1/j et 1 474 patients (soit près de 21% des patients du groupe rivaroxaban) ont reçu 15 mg x1/j.

Arrêts de traitement liés aux effets indésirables :

Le taux d'arrêt de traitement a été important et similaire entre les deux groupes : sur 14 236 patients (population ITT ICH), 2 520 dans le groupe rivaroxaban (35,44%) et 2 468 dans le groupe warfarine (34,64%) ont arrêté prématurément le traitement à l'étude au cours de la phase en double aveugle. Le taux d'arrêts de traitement cumulés estimé par la courbe de Kaplan-Meier à 1 an a été de 21,83% dans le groupe rivaroxaban et de 21,12% dans le groupe warfarine. A 2 ans, ce taux a été de 34,72% dans le groupe rivaroxaban et 33,52% dans le groupe warfarine. La principale cause d'arrêt prématuré a été associée à la survenue d'un effet indésirable, soit 2 200 patients : 1 118 (15,72%) dans le groupe rivaroxaban et 1 082 (15,19%) dans le groupe warfarine.

Tableau 5 : Répartition des patients ayant arrêté prématurément le traitement pendant la période en double aveugle – Population ITT ICH

	Rivaroxaban (n = 7 111)	Warfarine (n = 7 125)	Total (n = 14 236)
Patients ayant terminé la période de traitement	4 591 (64,56)	4 657 (65,36)	9 248 (64,96)
Patients ayant arrêté prématurément le traitement	2 520 (35,44)	2 468 (34,64)	4 988 (35,04)
En raison d'effet indésirable	993 (13,96)	919 (12,90)	1 912 (13,43)
- Saignements	304 (4,28)	219 (3,07)	523 (3,67)
- Hors saignements	689 (9,69)	699 (9,81)	1 388 (9,75)
Pour d'autres raisons	1 527 (21,47)	1 549 (21,74)	3 076 (21,61)
- Non observance	134 (1,88)	164 (2,30)	298 (2,09)
- Retrait du consentement	671 (9,44)	673 (9,45)	1 344 (9,44)
- Décision de l'investigateur, non lié au protocole	191 (2,69)	178 (2,50)	369 (2,59)
- Perdu de vue	6 (0,08)	8 (0,11)	14 (0,10)
- Violation du protocole	142 (2,00)	124 (1,74)	266 (1,87)
- Atteinte du critère clinique d'efficacité	300 (4,22)	332 (4,66)	632 (4,44)
- Etude terminée par le sponsor	82 (1,15)	69 (0,97)	151 (1,06)
- Données manquantes/incomplètes	1 (0,01)	1 (0,01)	2 (0,01)

Les données sont exprimées en nombre de patients (%)

L'incidence et le type d'effets indésirables ont été globalement similaires entre les groupes de traitement. Les effets indésirables considérés comme fréquents ($\geq 1/10$) sous rivaroxaban ont été : épistaxis (10,14%), œdème périphérique (6,12%) et vertiges (6,09%) et pour la warfarine : épistaxis (8,55%), rhinopharyngites (6,39%) et vertiges (6,30%).

Des effets indésirables graves pendant le traitement ont été rapportés chez 2 489 (35%) patients du groupe rivaroxaban et chez 2 598 (36,46%) patients du groupe warfarine.

Risque hémorragique :

L'incidence du critère combinant les hémorragies majeures¹⁰ et celles qualifiées de « non majeures mais cliniquement significatives¹¹ » a été similaire entre les deux groupes : incidence de 20,74% dans le groupe rivaroxaban et de 20,34% dans le groupe warfarine (HR=1,03 (IC 95% : 0,96 - 1,11, p=0,442) et taux de survenue de 14,91/100 patient-années sous rivaroxaban et de 14,52/100 patient-années sous warfarine.

Tableau 6 : Hazard ratio et IC à 95% pour le temps jusqu'à la 1^{ère} occurrence saignement – Population de tolérance sous traitement

	-----Rivaroxaban -----		----- Warfarine -----		Rivaroxaban vs. Warfarine	
	N=7 111 n (%)	Taux d'événement (100 p-a)	N=7 125 n (%)	Taux d'événement (100 p-a)	HR (IC 95%)	P
Critère principal de tolérance	1 475 (20,74)	14,91	1 449 (20,34)	14,52	1,03 (0,96-1,11)	0,442
Hémorragies majeures	395 (5,55)	3,60	386 (5,42)	3,45	1,04 (0,90-1,20)	0,576
Perte en hémoglobine (≥ 2g/dL)	305 (4,29)	2,77	254 (3,56)	2,26	1,22 (1,03-1,44)	0,019*
Transfusion (≥ 2 culots)	183 (2,57)	1,65	149 (2,09)	1,32	1,25 (1,01-1,55)	0,044*
Saignements concernant des organes critiques	91 (1,28)	0,82	133 (1,87)	1,18	0,69 (0,53-0,91)	0,007*
Décès	27 (0,38)	0,24	55 (0,77)	0,48	0,50 (0,31-0,79)	0,003*
Hémorragies intracrâniennes	55 (0,77)	0,49	84 (1,18%)	0,74	0,67 (0,49-0,91),	0,019*
Hémorragies non majeures mais cliniquement significatives	1 185 (16,66)	11,80	1 151 (16,15)	11,37	1,04 (0,96-1,13)	0,345
Hémorragies mineures	258 (3,63)	2,35	226 (3,17)	2,03	1,16 (0,97-1,39)	0,102

* Statistiquement significatif

Les hémorragies majeures concernant des organes critiques (HR de 0,69 (IC 95% : 0,53-0,91) ; p=0,007) ou fatales (HR de 0,50 (IC 95% 0,31-0,79) ; p=0,003) ont été moins fréquentes dans le groupe rivaroxaban que dans le groupe warfarine.

Les hémorragies intracrâniennes ont été moins fréquentes dans le groupe rivaroxaban (0,77%) que dans le groupe warfarine (1,18%) avec un taux d'événements de 0,49/100 patient-années dans le groupe rivaroxaban versus 0,74/100 patient-années dans le groupe warfarine (HR de 0,67 (IC 95% 0,49-0,91) ; p=0,019).

Le critère principal de tolérance a été analysé dans plusieurs sous-groupes. Il existe une interaction (p d'interaction <0,05) entre l'effet du traitement et l'âge (p=0,009), le sexe (p=0,004), l'indice de Masse Corporelle (p=0,002), le score CHADS₂ (p=0,030), l'utilisation préalable d'un AVK (p=0,044) et l'existence d'un antécédent d'infarctus du myocarde (p=0,035).

Aucune interaction suggérant une augmentation du risque hémorragique sous rivaroxaban ou warfarine n'a été observée selon les co-traitements reçus.

10 Les hémorragies « majeures » ont été définies comme toute hémorragie fatale, toute hémorragie manifeste associée à une chute d'hémoglobine ≥ 2 g/dl ou nécessitant une transfusion de 2 culots sanguins ou plus, ou concernant un organe critique (hémorragies intracrâniennes, intraspinales, intraoculaires, péricardiques, intra-articulaires, intramusculaires avec un syndrome des loges ou rétro-péritonéaux).

11 Les hémorragies « non majeures mais cliniquement significatives », qualifiées par l'investigateur, ont été définies comme toutes hémorragies manifestes causant une gêne pour le patient, nécessitant un contact avec un professionnel de santé ou une adaptation de dosage du médicament étudié.

Le risque hémorragique a été plus élevé dans le sous-groupe des patients ayant une insuffisance rénale modérée et recevant 15 mg/j de rivaroxaban (taux d'événements du critère principal de tolérance de 17,82/100 patients-année) que chez ceux ayant une insuffisance rénale légère ou une fonction rénale normale et recevant 20 mg/j de rivaroxaban (taux de 14,24/100 patients-année). Mais, chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, le risque hémorragique a été similaire quel que soit le traitement reçu : rivaroxaban à la dose de 15 mg/j ou warfarine (18,28/100 patients-année). L'incidence des hémorragies intracrâniennes a été similaire entre ces 2 sous-groupes (0,71/100 versus 0,88/100 patients-année ; p=0,54) et le risque d'hémorragies fatales a été plus faible sous rivaroxaban 15 mg/j (0,28/100) que sous warfarine (0,74/100 patients-années, p=0,047.

Tableau 7 : Incidence des saignements pour les sujets recevant du rivaroxaban 20 mg ou 15 mg et pour les sujets recevant de la warfarine avec une clairance initiale de la créatinine <50 et ≥50 ml/min – population de tolérance sous traitement

Paramètre	Rivaroxaban 20 mg		Rivaroxaban 15 mg		Warfarine (<50 ml/min)		Warfarine (≥50 ml/min)	
	N=5 637 n (%)	Taux d'évt (100 p-a)	N=1474 n (%)	Taux d'évt (100 p-a)	N=1476 n (%)	Taux d'évt (100 p-a)	N=5 640 n (%)	Taux d'évt (100 p-a)
Critère principal de tolérance	1 145 (20,31)	14,24	330¶ (22,39)	17,82	342 (23,17)	18,28	1 107 (19,63)	13,67
Hémorragies majeures	302 (5,36)	3,39	93 (6,31)	4,49	100 (6,78)	4,70	286 (5,07)	3,17
Chute en hémoglobine (≥ 2g/dL)	227 (4,03)	2,54	78 (5,29)	3,76	70 (4,74)	3,28	184 (3,26)	2,03
Transfusion (≥ 2 culots)	134 (2,38)	1,49	49 (3,32)	2,34	43 (2,91)	2,00	106 (1,88)	1,16
Saignements concernant des organes critiques	75 (1,33)	0,83	16 (1,09)	0,76	30 (2,03)	1,39	103 (1,83)	1,13
Décès	21 (0,37)	0,23	6 (0,41)	0,28	16 (1,08)	0,74	39 (0,69)	0,43
Hémorragies non majeures cliniquement significatives	926 (16,43)	11,35	259 (17,57)	13,77	260 (17,62)	13,63	891 (15,80)	10,86
Hémorragies mineures	200 (3,55)	2,25	58 (3,93)	2,80	44 (2,98)	2,07	182 (3,23)	2,02

L'incidence des saignements a été similaire entre les deux groupes de traitement : rivaroxaban (32,32%) et warfarine (31,66%). Des saignements, tous types et toutes sévérités confondus, ont été rapportés à un taux de 28 pour 100 patient-années, et des anémies à un taux de 2,5 pour 100 patient-années. Les saignements les plus fréquemment rapportés dans le groupe rivaroxaban ont été les épistaxis (10,14% vs 8,55% sous warfarine) et les hématuries (4,16% versus 3,40% sous warfarine).

L'incidence des hémorragies graves a été similaire dans les deux groupes de traitement : rivaroxaban (7,24%) et warfarine (6,85%). Mais on notera que l'incidence des hémorragies gastro-intestinales a été de 1,13% sous rivaroxaban et de 0,84% sous warfarine (0,84%).

Tolérance hépatique : elle a été similaire dans les deux groupes dans l'étude ROCKET AF.

3.2.2 Données de pharmacovigilance

Cf. Avis XARELTO dans le traitement à la phase aiguë des thromboses veineuses profondes et la prévention des récives.

3.3. Conclusion

Le rivaroxaban (20 mg/j ou 15 mg/j en cas d'insuffisance rénale modérée) a été comparé à la warfarine ajustée sur un INR cible compris entre 2 et 3 dans une étude randomisée en double aveugle (ROCKET AF) qui avait pour objectif de démontrer la non-infériorité (puis éventuellement la supériorité) du rivaroxaban par rapport à la warfarine chez des patients adultes ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire associée à au moins un autre facteur de risque d'AVC. Le critère principal de jugement était sur la survenue d'un AVC hémorragique ou ischémique ou d'une embolie systémique. Les 14 264 patients randomisés dont seulement 90 en France ont été traités pendant au moins 18 mois pour la majorité d'entre eux (durée moyenne de 572 jours et médiane de 589 jours dans le groupe rivaroxaban).

La méthodologie de cette étude ne soulève pas de problème particulier.

Les caractéristiques des patients ont été comparables dans les deux groupes, en particulier en termes de formes cliniques de fibrillation auriculaire, d'âge (43,67% avaient plus de 75 ans) et de niveau de risque thromboembolique (risque considéré comme élevé avec un score moyen CHADS₂ de 3,48). La majorité des patients avait déjà été traitée par un AVK (62,42%). Le pourcentage moyen de patients du groupe warfarine ayant un INR resté dans la zone cible a été de 55,16% (médiane 57,83%) ce qui est supérieur à ce que l'on observe en pratique courante. Le taux d'arrêt prématuré de traitement pendant la phase en double-aveugle a été élevé (35,04%) mais similaire dans les deux groupes. Moins de 2% des patients randomisés ont été perdus de vue ou considérés comme non observants.

Efficacité, taille d'effet

La non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine a été démontrée sur le critère principal de jugement (survenue du premier AVC ou embolie systémique hors SNC) dans la population per protocole (1,71/100 patients-année dans le groupe rivaroxaban versus 2,16/100 patients-année ; hazard ratio (HR) 0,79 IC 95% [0,66 – 0,96].

Dans la population en ITT (patients randomisés), le critère principal de jugement est survenu chez 2,1% patient-années dans le groupe rivaroxaban versus 2,4% patient-années dans le groupe warfarine ; HR 0,88 IC95% [0,74-1,03] ; p<0,001 pour la non-infériorité ; p = 0,12 pour la supériorité. La supériorité n'est donc pas démontrée.

Il n'y a eu pas de différence significative entre les deux groupes sur la mortalité globale.

Ces résultats d'efficacité dans la population globale de l'étude ont été cohérents avec ceux dans différents sous-groupes, notamment selon l'âge, le niveau de score CHADS₂, le niveau de TTR par centre et la clairance de la créatinine (Cl Cr >30ml/mn).

Effets indésirables

Le pourcentage d'arrêts de traitement liés aux effets indésirables a été similaire entre les deux groupes (de l'ordre de 15%).

Risque hémorragique :

Dans l'étude ROCKET AF, le risque hémorragique n'a pas été plus élevé dans le groupe rivaroxaban par rapport au groupe warfarine. L'incidence des hémorragies majeures ou « non majeures mais cliniquement significatives » a été similaire : 14,91 patients-année dans le groupe rivaroxaban versus 14,52/100 patients-année dans le groupe warfarine. De même l'incidence des composants individuels de ce critère combiné de tolérance a été similaire entre les deux groupes.

Dans le groupe rivaroxaban il y a eu moins d'hémorragies fatales (0,24 vs. 0,48/100 patients-année ; HR 0,50 ; p=0,003), intracrâniennes (0,49 vs. 0,74/100 patient-année ; HR 0,67 ; p=0,019) et concernant des organes critiques (0,82 vs. 1,18/100 patients-année ; HR 0,69 ; p=0,007) que dans le groupe warfarine. Par contre, dans le groupe rivaroxaban il y a eu plus

de saignements principalement du tractus gastro-intestinal nécessitant des transfusions et/ou avec chutes d'hémoglobine que dans le groupe warfarine.

Autres effets indésirables :

La tolérance hépatique a été similaire entre rivaroxaban et warfarine après un suivi médian de 2 ans.

Le bénéfice clinique net évalué par exemple à l'aide d'un critère combinant mortalité globale, AVC, embolie systémique et hémorragies majeures n'a pas été évalué.

Mise en perspective des résultats disponibles pour les deux anticoagulants oraux non antivitamine K le dabigatran (PRADAXA) et le rivaroxaban (XARELTO) ayant l'AMM en prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en cas de FA.

Ces deux médicaments n'ont pas démontré de réduction de la mortalité globale par rapport à la warfarine. Tous deux sont susceptibles de réduire le risque d'hémorragies graves (intracrâniennes notamment) sans perte d'efficacité par rapport à la warfarine. Ils ont les mêmes avantages théoriques par rapport aux AVK (notamment moindre variabilité de l'effet anticoagulant) et partagent les mêmes inconvénients : absence de possibilité de surveillance de l'efficacité biologique en routine qui peut compliquer la prise en charge de certains patients, non observants par exemple et absence d'antidote en cas d'hémorragie. La comparaison indirecte des résultats des études RELY (dabigatran) et ROCKET AF (rivaroxaban) est hasardeuse, la comparaison du dabigatran à la warfarine ayant été ouverte dans l'étude RELY ce qui a pu conduire à une surestimation de son efficacité et à une sous-estimation du risque hémorragique. Sans tenir compte de ce biais difficile à quantifier, le rivaroxaban (20 ou 15 mg/j en cas d'insuffisance rénale modérée) par rapport au dabigatran (300 mg/j en 2 prises quotidiennes) pourrait être moins efficace pour prévenir la survenue d'un AVC mais générateur de moins d'hémorragies graves gastro-intestinales.

Le dabigatran fait l'objet d'une surveillance attentive par l'EMA et la FDA, du risque hémorragique car des hémorragies graves et/ou fatales ont été notifiées depuis sa commercialisation dans cette nouvelle indication. L'EMA a décidé de le contre-indiquer en cas d'insuffisance rénale sévère et de nouvelles précautions d'emploi en particulier évaluation de la fonction rénale avant de débiter le traitement puis au moins une fois par an et posologie plus faible chez les patients fragilisés (grand âge, insuffisance rénale modérée, petit poids).

Le rivaroxaban dans l'étude ROCKET AF ne semble pas exposer les patients fragilisés à un risque accru de saignements par rapport aux autres patients. Par contre, il y a eu un excès d'AVC lors de la substitution du rivaroxaban par la warfarine.

La prise unique quotidienne de rivaroxaban pourrait faciliter l'adhésion au traitement au long cours par rapport à celle du dabigatran qui requiert 2 prises par jour.

Le risque accru d'infarctus du myocarde associé au dabigatran et par le passé avec le ximélagatran de la même classe pharmacothérapeutique ne semble pas être associé au rivaroxaban.

Seules des études en conditions réelles d'utilisation permettront de confirmer ces observations. Une comparaison directe serait aussi souhaitable pour mieux préciser l'intérêt respectif du dabigatran et du rivaroxaban.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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 engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications, l'AVC qui complique la FA se caractérise par sa sévérité et altère le plus la qualité de vie.

Le rapport efficacité/effets indésirables du rivaroxaban est important.

Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par les accidents vasculaires cérébraux et les embolies systémiques est important du fait de leur fréquence et/ou des conséquences souvent invalidantes qu'ils entraînent.

Pouvoir disposer d'un traitement préventif de ces événements, en particulier chez les sujets à risque, constitue un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le plan national AVC 2010-2014.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire du rivaroxaban (XARELTO) sur la morbi-mortalité des patients traités par rapport à la prise en charge actuelle. L'impact sur la qualité de vie n'est pas documenté. Un impact sur l'organisation des soins est attendu, du fait notamment de l'absence de nécessité de surveillance biologique spécifique, contrairement aux AVK, mais cet impact n'est pas documenté.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée, en particulier du fait des éléments suivants : la démonstration de l'efficacité repose sur un essai randomisé en double aveugle versus warfarine qui n'est pas le comparateur le plus utilisé en France (où la fluindione est la plus fréquemment prescrite), l'effectif de patients français inclus dans cet essai est réduit et la persistance de ce traitement à moyen et long terme n'est pas garantie.

En conséquence, le rivaroxaban (XARELTO) représente une réponse supplémentaire, partielle, au besoin de santé publique identifié.

Au total, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour le rivaroxaban (XARELTO) en traitement préventif des AVC et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de FA non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque.

XARELTO est un traitement préventif de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention (en cas de mauvais contrôle de l'INR sous AVK) chez les patients à risque thromboembolique modéré à important tel que défini dans l'indication AMM.

Il existe des alternatives médicamenteuses à la prescription du rivaroxaban : les anticoagulants oraux antivitamine K et le dabigatran etexilate (PRADAXA).

En conclusion, le service médical rendu par XARELTO est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Seule la non-infériorité du rivaroxaban a été démontrée par rapport à la warfarine. L'absence de possibilité de surveillance de l'hémostase en routine avec rivaroxaban ne doit pas conduire à privilégier systématiquement sa prescription par rapport à celle d'un AVK en particulier chez les patients les plus âgés (au-delà de 75-80 ans) et/ou à risque hémorragique élevé (insuffisance rénale, traitement concomitant par aspirine ou clopidogrel

du fait d'une coronaropathie). Or, ce sont ces patients qui représentent une part substantielle des patients éligibles à un traitement anticoagulant dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et d'embolie systémique chez des patients adultes ayant une fibrillation atriale

En conséquence, la Commission considère que XARELTO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anticoagulants antivitaminé K.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les anticoagulants oraux antivitaminé K (AVK) sont le traitement antithrombotique de référence en cas de fibrillation auriculaire chez des patients à haut risque d'AVC. Chez les patients à risque modéré d'AVC (avec un seul facteur de risque), l'aspirine est aussi recommandée. Chez les patients sans facteur de risque, l'aspirine est un traitement de 1^{ère} intention^{12,1314}.

Les AVK sont efficaces pour prévenir le risque thromboembolique associé à la fibrillation auriculaire (FA) mais au prix d'un risque accru d'hémorragie majeure (notamment intracrânienne). Ils sont, selon l'AFSSAPS, une cause majeure de iatrogénie médicamenteuse à l'origine de 13 % des hospitalisations et seraient responsables de près de 4 000 décès par an. Ces médicaments ont par ailleurs une réponse individuelle variable : peut-être expliquée par l'existence d'interactions avec de nombreux médicaments (AINS, des antibiotiques et des antimycosiques, statines, antiépileptiques, glucocorticoïdes ...) et avec les aliments riches en vitamine K (choux, asperges par exemple) ou être liée à un polymorphisme génétique.

Les AVK nécessitent une prise régulière à heure fixe de l'AVK, une surveillance régulière du niveau d'anticoagulation par la mesure de l'INR (International Normalized Ratio) avec tenue d'un carnet de suivi de l'INR.

Les difficultés et contraintes inhérentes à l'utilisation des AVK expliqueraient pour partie que la prescription de ces médicaments et son suivi ne sont pas optimales. En France, jusqu'à 50 % des patients ayant une FA et relevant d'un traitement anticoagulant ne recevraient pas d'AVK.

Alternative aux AVK dans la prise en charge de la fibrillation atriale : place du dabigatran

PRADAXA (dabigatran) est indiqué chez les patients adultes ayant une FA non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :

- Antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %
- Insuffisance cardiaque symptomatique, classe \geq 2 New York Heart Association (NYHA)
- Age \geq 75 ans
- Age \geq 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète de type 2, coronaropathie ou hypertension artérielle ».

Le dabigatran se caractérise par une activité anticoagulante dose-dépendante prédictible. On ne dispose pas de possibilité de surveillance biologique de l'hémostase (pas de contrôle de l'INR) et il ne nécessite pas d'ajustement posologique. Il est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine < 30 ml/min et son utilisation doit être prudente en cas de clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min. La fonction rénale doit être surveillée attentivement (mesure de la clairance de la créatinine) notamment chez les patients

12 Hirsh J et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008;133:547S-548S.

13 Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2010;31::2369–2429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278.

14 Oral Anticoagulant Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e44S–e88S.

fragilisés (grand âge, existence de co-morbidités importantes, risque hémorragique élevé notamment).

On ne dispose pas d'antidote en cas d'hémorragie.

La co-administration avec les inhibiteurs puissants de la P-gp (amiodarone, vérapamil et quinidine) doit faire l'objet d'une surveillance attentive, il existe un risque de surdosage en dabigatran même si aucune adaptation de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec l'amiodarone ou la quinidine (cf. RCP).

Comme avec tout anticoagulant, le dabigatran doit être utilisé avec prudence chez les sujets à risque hémorragique, en particulier chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 mL/min), un âge \geq 75 ans, un faible poids < 50 kg ou en cas d'association avec un inhibiteur puissant de la P-gp. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min). Chez les patients de plus de 75 ans et chez ceux à sur-risque hémorragique, la posologie recommandée est de 110 mg x2/j.

L'association antiagrégant plaquettaire + dabigatran augmente le risque hémorragique.

Place du rivaroxaban (XARELTO) dans la prise en charge de la fibrillation atriale

Le rivaroxaban est une nouvelle alternative à la prescription des AVK ou du dabigatran (PRADAXA). Comme le dabigatran,

- son activité anticoagulante est dose-dépendante mais davantage prédictible que celle des AVK,
- on ne dispose pas de possibilité de surveillance biologique de l'hémostase (pas de contrôle de l'INR)
- on ne dispose pas d'antidote ce qui pose problème en cas d'hémorragie et dans les situations cliniques où l'effet anticoagulant doit être interrompu rapidement.
- en cas d'insuffisance rénale modérée, il peut être prescrit, mais en 1^{ère} intention, le rivaroxaban à la posologie de 15 mg/j paraît préférable. De plus le rivaroxaban n'est pas recommandé en cas de clairance de la créatinine < 15 ml/min, alors que le dabigatran est contre-indiqué en cas de ClCr < 30 mL/min).
- expose à un risque d'interaction médicamenteuse : son utilisation n'est pas recommandée chez les patients traités les médicaments inhibiteurs puissants du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) du fait du sur-risque de saignement. N
- n'a pas été évalué chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ; ils ne doivent pas être utilisés chez ces patients.
- les patients qui seraient le plus susceptibles de bénéficier du rivaroxaban comme du dabigatran sont ceux ayant un risque thromboembolique important ou chez lesquels le contrôle de l'INR (zone cible : INR compris entre 2 et 3) n'est pas obtenu sous AVK. Mais ces patients requièrent une surveillance clinique étroite et le degré de l'anticoagulation n'est pas mesurable en pratique courante

4.4. Population cible

La population cible de XARELTO 15 mg et 20 mg est définie par les patients adultes ayant une fibrillation atriale non valvulaire et un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge \geq 75, diabète, antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (score CHADS2 \geq 1).

La prévalence de la FA est estimée entre 1 et 2 % de la population générale adulte. Appliqué à la population générale française, il y aurait entre 490 000 et 980 000 personnes atteintes de fibrillation auriculaire en France.

D'après une enquête observationnelle Cegedim (étude non publiée), parmi les 60 328 037 patients ayant consulté au moins une fois un médecin généraliste en 2009 et ce quel qu'en

soit le motif, 569 298 patients ont eu au moins un diagnostic de fibrillation auriculaire, soit 0,9% des patients ayant consulté en 2009.

Selon cette enquête, parmi les 569 298 patients diagnostiqués avec une FA, 88 % soit 501 097 patients avaient au moins un facteur de risque (CHADS2 \geq 1).
Sur ces bases, la population cible de XARELTO est estimée à environ 500 000 personnes.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivités et divers services publics dans l'indication «prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire» et à la posologie de l'AMM.

La Commission réévaluera ces spécialités à l'issue de l'évaluation des autres nouveaux anticoagulants indiqués dans la prévention des AVC secondaires à une fibrillation atriale non valvulaire.

Demande de données complémentaires et justification :

Eu égard aux résultats de l'étude ROCKET-AF et des questions qu'elle pose, la Commission de la transparence souhaite disposer de données complémentaires documentant l'intérêt thérapeutique du rivaroxaban (XARELTO) en conditions réelles d'utilisation par rapport à la prise en charge habituelle des patients à risque ayant une FA non valvulaire. Ces données concernent :

- les caractéristiques des patients traités, en particulier âge, sexe, antécédents et facteurs de risque cardio-vasculaires,
- les conditions d'utilisation de XARELTO : motifs de mise sous traitement (notamment prescription de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention et facteurs de risque associés à la FA), traitement anticoagulant antérieur éventuel et niveau de contrôle alors obtenu, traitements concomitants (en particulier antiagrégants plaquettaires et médicaments à risque d'interaction), posologie prescrite (dosage, quantité administrée quotidiennement et durée de prescription), fréquence et motifs des arrêts éventuels de traitement et traitements instaurés en relais,
- l'impact sur la morbi-mortalité (événements évités et effets indésirables, en particulier hémorragiques), l'adhésion au traitement et la qualité de vie, à moyen et long termes.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%.