



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 : « 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 ».

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

# 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Rivaroxaban<sup>1</sup>

## 1.2. 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 ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

*Cette extension d'indication fait aussi l'objet d'une demande d'inscription.*

**Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récives sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte. »**

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

« La dose recommandée pour le traitement initial des TVP aiguës est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récives sous forme de TVP et d'EP.

	Posologie	Dose quotidienne maximale
Jours 1-21	2 prises par jour de 15 mg	30 mg
Jour 22 et suivants	1 seule prise par jour de 20 mg	20 mg

La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement (voir rubrique 4.4). Une durée de traitement courte (3 mois) peut être envisagée en présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues peuvent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP idiopathique. L'expérience de l'utilisation de XARELTO dans cette indication pour une durée supérieure à 12 mois est limitée.

En cas d'oubli d'une dose pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1-21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg.

En cas d'oubli d'une dose pendant la phase de traitement à un comprimé de 20 mg par jour (Jour 22 et suivants), 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.

---

<sup>1</sup> 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.

### Relais des antivitamine K (AVK) par XARELTO

Chez les patients traités pour une TVP et en prévention des récives sous forme de TVP et d'EP : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par XARELTO peut être instauré une fois que l'INR est  $\leq 2,5$ . 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 son activité anticoagulante et ne doit donc pas être utilisé.

### Relais de XARELTO par les antivitamine 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.

### Populations particulières :

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), les posologies recommandées sont les suivantes pour le traitement des TVP et la prévention des récives sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour, selon le modèle pharmacocinétique.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), 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.

Insuffisance hépatique : XARELTO est contre-indiqué 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.

Personnes âgées : aucun ajustement posologique.

Poids corporel / Sexe : aucun ajustement posologique.

Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales : « Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est nécessaire, l'administration de XARELTO doit être interrompue au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et repose sur l'évaluation clinique du médecin. Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention. Le traitement par XARELTO doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase ait pu être obtenue. »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

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 (antithrombotiques)

- Médicaments indiqués dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes (TVP) constituées à la phase aiguë :

<b>Héparines de bas poids moléculaire, (voie SC)</b>			
	<b>DCI</b>	<b>SPECIALITE</b>	<b>DOSAGES</b>
	<b>daltéparine</b>	FRAGMINE (x2/j)	7 500 UI AXa/0,75 ml, 10 000 UI AXa /1 ml
	<b>énoxaparine</b>	LOVENOX (x2/j)	6 000 UI AXa/0,6 ml, 8 000 UI AXa/0,8 ml, 10 000 UI AXa/1 ml 30 000 UI AXa/3 ml
	<b>nadroparine</b>	FRAXODI (x1/j)	11 400 UI AXa/0,6 ml 15 200 UI AXa/0,8 ml 19 000 UI AXa /1 ml
		FRAXIPARINE (x2/j)	1 900 UI AXa/0,2ml 2 850 UI AXa/0,3 ml 3 800 UI AXa/0,4 ml 5 700 UI AXa/0,6 ml 7 600 UI AXa/0,8 ml 9 500 UI AXa/1 ml
	<b>tinzaparine</b>	INNOHEP (x1/j)	10 000 UI AXa/0,5ml 14 000 UI AXa/0,7 ml 18 000 UI AXa/0,9 ml 40 000 UI AXa/2 ml
<b>Fondaparinux sodique (voie SC)</b>			
		ARIXTRA (x1/j)	5 mg/0,4 ml 7,5 mg/0,6 ml 10 mg/0,8 ml
<b>Héparines non fractionnées</b>			
		CALCIPARINE SOUS-CUTANE (x 2 à 3/j)	
		HEPARINE SODIQUE CHOAY (voie IV)	

- Médicaments indiqués dans le traitement des embolies pulmonaires (EP) aiguës, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire :
- énoxaparine : LOVENOX ; tinzaparine : INNOHEP

Ces deux héparines de bas poids moléculaire ont une indication limitée aux embolies pulmonaires « sans signe de gravité, en l'absence de pathologie cardio-pulmonaire préexistante et à l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical ».

LOVENOX (6 000 UI anti-Xa/0,6 ml ; 8 000 UI/anti-Xa/0,8 ml ; 10 000 UI anti-Xa/1 ml ; 30 000 UI anti-Xa/3 ml) a eu une ASMR V dans le « Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical » (avis du 6 juillet 2005).

INNOHEP a eu une ASMR mineure (IV) dans le traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées, en termes de commodité d'emploi (une injection par jour) par rapport aux autres HBPM qui nécessitent deux injections par jour (avis du 14 février 1996). La Commission a confirmé ce niveau d'ASMR dans l'extension d'indication « Traitement curatif des embolies pulmonaires sans signes de gravité, en l'absence de pathologie cardio-pulmonaire préexistante et à l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical », ; le niveau de service médical rendu est important (avis du 28 mars 2001).

- Fondaparinux sodique, par voie SC: ARIXTRA

ARIXTRA a eu une ASMR mineure (IV) en termes de tolérance par rapport à la prise en charge habituelle dans le « traitement TVP et des EP aiguës, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire (avis du 6 juillet 2005).

- Héparines non fractionnées : CALCIPARINE SOUS-CUTANE ; HEPARINE SODIQUE CHOAY.
- Antivitamines K (par voie orale) : ils sont indiqués dans le « traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine » :
  - acénocoumarol : SINTROM 4 mg et MINISINTROM 1 mg
  - fluindione : PREVISCAN 20 mg
  - warfarine : COUMADINE 2 mg et 5 mg

NB. L'ensemble des médicaments listés précédemment ont un SMR important.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation du bénéfice clinique du rivaroxaban (XARELTO) dans le traitement chez l'adulte de la thrombose veineuse profonde (TVP) aiguë et la prévention des récurrences sous forme de TVP ou d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë repose essentiellement sur les résultats d'une étude clinique de phase III de non-infériorité (EINSTEIN-DVT ; étude 11702a) ayant comparé l'efficacité et les effets indésirables du rivaroxaban à ceux d'un traitement par énoxaparine suivi d'un antivitamine K (énoxaparine/AVK).

Une seconde étude de phase III (EINSTEIN-EP ; étude 11702b) a eu pour objectif d'évaluer l'intérêt clinique du rivaroxaban dans le traitement de l'embolie pulmonaire symptomatique. Les résultats de cette étude, en cours d'analyse, ne sont pas encore disponibles.

Une étude d'extension de phase III (EINSTEIN-EXTENSION ; étude 11899) a comparé, en double-aveugle, l'efficacité et la tolérance d'un traitement d'une durée de 6 à 12 mois par rivaroxaban à un placebo chez des patients ayant déjà été traités par un anticoagulant pour une TVP ou une EP pendant 6 à 14 mois. Cette étude a inclus notamment des patients provenant des études EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-EP. Elle apporte des informations sur le profil de tolérance du rivaroxaban prescrit à long terme (jusqu'à 2 ans). Les résultats d'efficacité ne seront présentés qu'à titre informatif, la durée d'un traitement prolongé par rivaroxaban n'ayant pas été validée par l'AMM.

#### 3.1. Efficacité

##### 3.1.1. Etude Einstein-DVT

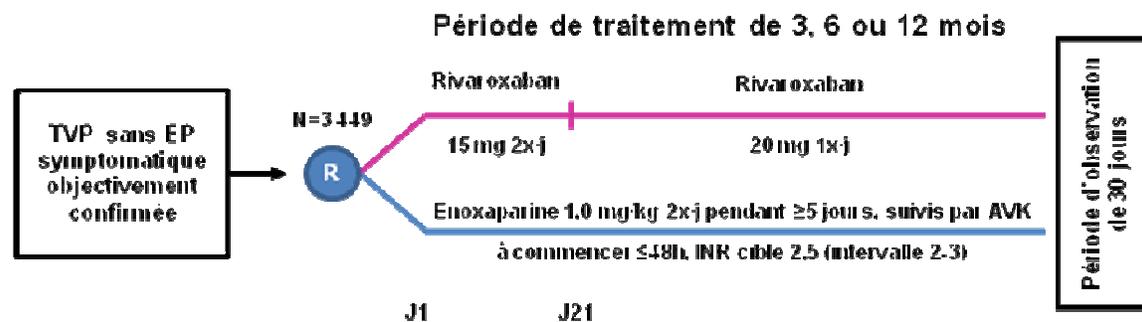
Objectifs de l'étude Einstein-DVT :

L'objectif de cette étude randomisée, ouverte a été de démontrer la non-infériorité (puis secondairement la supériorité) du rivaroxaban par rapport à un traitement par énoxaparine puis par antivitamine K (warfarine ou acénocoumarol) à la phase aiguë d'une thrombose veineuse profonde (TVP) symptomatique aiguë sans embolie pulmonaire (EP) symptomatique et pour la prévention secondaire des récurrences de TVP ou d'EP.

De plus, cette étude a eu pour objectif de comparer le risque hémorragique des deux médicaments sur l'incidence des hémorragies majeures ou non-majeures mais cliniquement significatives (critère principal de tolérance).

Plan d'étude :

Figure 1 : Méthodologie de l'étude Einstein-DVT



### Déroulement de l'étude :

Cette étude était multicentrique : 253 centres de 32 pays ont inclus les patients entre mars 2007 et avril 2010. En France, 28 centres ont inclus 245 patients.

Le protocole autorisait, avant la randomisation, l'administration d'un traitement par HBPM, HNF ou fondaparinux (d'une durée maximale de 48 heures). Pendant l'étude, l'utilisation d'acide acétylsalicylique (< 100 mg/j) ou de clopidogrel (75 mg/j) était possible.

### Critères d'inclusion :

Adultes ayant une TVP proximale symptomatique aiguë confirmée sans EP symptomatique.

### Parmi les critères de non-inclusion :

- Insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine (Cl Cr) < 30 mL/min.
- Hémorragie active ou risque hémorragique important contre-indiquant le traitement par énoxaparine ou AVK.
- Maladie hépatique grave (ex : hépatite aiguë, hépatite chronique active, cirrhose) ou ALT > 3 x la limite supérieure de la normale (LSN).
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4.

### Posologie des médicaments évalués :

- Rivaroxaban : 15 mg x2/j pendant 3 semaines puis 20 mg/j en une prise quotidienne ;
- Enoxaparine : 1 mg/kg x2/j pendant au moins 5 jours en association avec un AVK (warfarine ou acénocoumarol) (chevauchement de 4 à 5 jours) puis traitement par AVK seul lorsque deux INR consécutifs à 24h d'intervalle étaient  $\geq 2$ . L'INR cible était de 2,5 (intervalle : 2,0-3,0).

La durée de traitement pouvait être de 3 mois après un premier épisode de TVP avec facteurs de risques transitoires ou réversibles, de 6 mois ou de 12 mois en cas de TVP idiopathiques ou avec facteurs de risques persistants ou antécédents de TVP ou EP. Une stratification en trois sous-groupes selon la durée de traitement (3, 6 ou 12 mois) a été faite. La période de suivi prévue était de 30 jours.

### Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal combinait les récurrences sous forme de TVP ou d'EP (fatales<sup>2</sup> ou non). La survenue du premier de ces événements a été comptabilisée pour l'évaluation de ce critère.

### Critères secondaires d'efficacité :

- Chacun des événements constitutifs du critère principal de jugement (récidive sous forme de TVP ou d'EP)
- Mortalité globale
- Récurrences de la TVP (TVP, EP) ou mortalité globale
- Le bénéfice clinique net a été estimé sur la base du critère composite associant récurrences sous forme de TVP ou d'EP (fatales ou non) et hémorragies majeures.
- Un critère combinant les hémorragies majeures<sup>3</sup> et « non majeures mais cliniquement significatives<sup>4</sup> » qui a été le critère principal de tolérance.
- L'incidence des événements vasculaires.

2 L'embolie pulmonaire fatale était définie comme étant soit une embolie pulmonaire confirmée par des tests diagnostiques ou par autopsie, soit un décès de cause inconnue et/ou pour lequel une TVP/EP ne pouvait être exclue.

3 Les hémorragies majeures étaient définies comme toute hémorragie fatale, tout saignement manifeste associé à une perte en hémoglobine  $\geq 2$  g/dl ou nécessitant une transfusion de 2 culots sanguins ou plus, toute hémorragie concernant un organe critique (hémorragie intracrânienne, intraspinal, intraoculaire, péricardique, intramusculaire avec un syndrome des loges, rétropéritonéale).

4 Les saignements non majeurs cliniquement significatifs étaient définis comme tout saignement excessif qui n'entre pas dans la définition d'un événement hémorragique majeur mais qui est associé à une intervention médicale ou à contact non prévu avec un médecin ou à un arrêt (temporaire) du traitement ou à une gêne pour le patient (telle qu'une douleur) ou à une altération des activités de la vie quotidienne.

## Méthode et stratégie d'analyse des résultats :

Trois populations ont été définies pour l'analyse des résultats :

- Population ITT : ensemble des patients randomisés.
- Population per-protocole (PP) : patients de la population ITT en excluant ceux présentant au moins une violation majeure du protocole.
- Population de tolérance (population traitée) : patients randomisés ayant reçu au moins une dose d'anticoagulant (énoxaparine, warfarine, acénocoumarol, rivaroxaban).

Une incidence moyenne de survenue de TVP ou d'EP de 3% pour les deux groupes de traitement était attendue. L'hypothèse nulle était que le rivaroxaban était équivalent au traitement de référence. Afin de réfuter celle-ci, avec une puissance d'essai de 90% et un risque  $\alpha$  de 5% et une marge de non infériorité de 2, une taille d'échantillon d'au moins 1 465 patients par groupe a été jugée nécessaire pour avoir un nombre d'événements de 88.

Le protocole prévoyait que le recrutement pouvait être interrompu si le comité de pilotage estimait que le nombre total d'au moins 88 événements thromboemboliques récurrents pouvait être atteint. Dans ce cas, les patients devaient terminer la durée de traitement prévue, à l'exception des patients de la cohorte 12 mois qui avaient atteints une durée de traitement d'au moins 6 mois.

Le temps écoulé entre la randomisation et la survenue du premier événement du critère principal d'efficacité a été analysé en utilisant un modèle à risques proportionnel de Cox, stratifié sur la durée de traitement prévue (3, 6 ou 12 mois) et ajusté pour la présence d'un cancer à l'inclusion. Le hazard ratio rivaroxaban/comparateur a été calculé avec un intervalle de confiance bilatéral à 95%. Sur la base de ce modèle, le rivaroxaban était considéré comme au moins aussi efficace que le comparateur si la limite supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure à 2,0.

Des valeurs limites similaires ont été retenues dans des essais cliniques récents (limite = 2 dans les études Van Gogh (2007) et Thrive 3 (2005) ; limite = 1,7 pour l'étude Matisse (2004).

Si la non-infériorité sur le critère principal d'efficacité était démontrée, la supériorité était testée (dans la population ITT et PP).

De plus, si la non-infériorité sur le critère principal d'efficacité était établie, une procédure de tests séquentiels dans la population de tolérance a été réalisée de la façon suivante :

- a) test de supériorité pour le critère principal de tolérance (hémorragies majeures et non majeures cliniquement significatives),
- b) test de supériorité pour les seules hémorragies majeures.

Des analyses du critère principal de jugement d'efficacité prévues a priori et du critère principal de tolérance dans différents sous-groupes ont été réalisées ; elles ont mesuré l'influence des covariables suivantes : cancer actif, TVP idiopathique, antécédents de TVP ou d'EP, thrombophilie connue, genre (homme vs femme) âge (<60 vs >60 ans et <65 ans vs 65-75 ans vs >75 ans), poids (<90kg vs >90kg), fonction rénale (clairance de la créatinine <50ml/min, comprise entre 50 et 80, ou >80 ml/min), présence ou non d'une maladie pulmonaire, d'une maladie cardiaque, immobilisation ou non au moment de la randomisation, localisation de la TVP (fémorale ou proximale vs poplitée ou distale). Les résultats selon la durée de traitement (3, 6 ou 12 mois) et dans le bras énoxaparine/AVK en fonction de l'INR ont aussi été analysés. Les résultats dans la population des « patients fragiles<sup>5</sup> » ont fait l'objet d'une analyse post-hoc.

---

<sup>5</sup> Les patients fragiles ont été définis comme ayant au moins une des caractéristiques suivantes : âge > 75 ans ou poids corporel < 50 kg ou clairance de la créatinine < 50 ml/min.

## Résultats :

### Populations d'analyse

Tableau 1 : répartition du nombre de patients selon les populations d'analyse

	Rivaroxaban	Enoxaparine/AVK	Total
Randomisés	1 731	1 718	3 449
Population ITT	1 731	1 718	3 449
Population de tolérance	1 718	1 711	3 429
Population per protocole (PP)	1 525	1 571	3 096

### Caractéristiques de la population évaluée

Au total, 3 449 patients ont été randomisés. Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion ont été similaires dans les 2 groupes de traitement avec un âge moyen de 56 ans (30 % avaient entre 60 et 75 ans et 15% plus de 75 ans), un poids moyen de 82 kg (IMC de 28 kg/m<sup>2</sup>), une majorité étant de sexe masculin (57%) et caucasiens (77 %). Parmi les 31 % de patients avec une fonction rénale altérée, 23 % avaient une insuffisance rénale légère (Cl Cr comprise entre 50 et 80 mL/min), 7 % une insuffisance rénale modérée (Cl Cr entre 30 et 50 mL/min), moins de 1% une insuffisance rénale sévère (Cl Cr < 30 mL/min).

La distribution des patients en fonction de la durée de traitement prédéterminée par l'investigateur est présentée dans le Tableau 2.

Tableau 2 : distribution des patients en fonction de la durée de traitement

	Rivaroxaban N = 1 731 (100%)	Enoxaparine/AVK N = 1 718 (100%)	Total N = 3 449 (100%)
3 mois	208 (12,0%)	203 (11,8%)	411 (11,9%)
6 mois	1 083 (62,6%)	1 083 (63,0%)	2 166 (62,8%)
12 mois	440 (25,4%)	432 (25,1%)	872 (25,3%)

Les caractéristiques démographiques des patients ont été comparables entre les 2 bras de traitement pour une même durée de traitement prédéterminée, 3, 6 ou 12 mois.

A l'inclusion, le diagnostic de TVP proximale symptomatique a été confirmé pour 99% des patients (population ITT) sachant que la TVP a été considérée comme secondaire<sup>6</sup> chez environ 38% des patients. Les deux groupes ont été comparables tant en ce qui concerne le caractère spontané ou non de la TVP qu'en ce qui concerne la nature du facteur déclenchant (Tableau 3).

Tableau 3. Classification de la TVP – population ITT

	Rivaroxaban N = 1 731 (100%)	Enoxaparine/AVK N = 1 718 (100%)
TVP spontanée	1 055 (60,9%)	1 083 (63,0%)
TVP secondaire	676 (39,1%)	635 (37,0%)
Chirurgie ou traumatisme récent	338 (19,5%)	335 (19,5%)
Immobilisation	265 (15,3%)	260 (15,1%)
Utilisation de médicaments contenant des œstrogènes	140 (8,1%)	115 (6,7%)
Post-partum	6 (0,3%)	11 (0,6%)
Cancer actif	118 (6,8%)	89 (5,2%)

<sup>6</sup> La TVP a été considérée comme secondaire si au moins un des facteurs suivants était présent au moment du diagnostic : chirurgie ou traumatisme récent, immobilisation, traitement par estrogène, post-partum, cancer actif.

Tableau 4 : facteurs de risque thromboembolique – Population ITT

	Rivaroxaban (N=1 731)	Enoxaparine/AVK (N=1 718)
TVP/EP idiopathique	807 (46,6%)	862 (50,2%)
Chirurgie ou traumatisme récent	338 (19,5%)	335 (19,5%)
Antécédent(s) de TVP/EP	336 (19,4%)	330 (19,2%)
Immobilisation	265 (15,3%)	260 (15,1%)
Utilisation de médicaments contenant des œstrogènes	140 (8,1%)	115 (6,7%)
Etat thrombophilique connu constitutionnel	107 (6,2%)	116 (6,8%)
Cancer actif	118 (6,8%)	89 (5,2%)
Antécédents familiaux de MTEV	35 (2,0%)	18 (1,0%)
Post-partum	6 (0,3%)	11 (0,6%)

Le profil des patients en termes de facteurs de risque a été différent selon les sous groupes 3, 6 ou 12 mois de durée de traitement. Dans le sous groupe 3 mois, les patients avaient le plus souvent un facteur de risque transitoire réversible (chirurgie ou traumatisme récent, immobilisation, utilisation de médicaments contenant des œstrogènes). Dans le sous groupe 6 mois, une TVP idiopathique a été majoritairement diagnostiquée. Dans le sous groupe 12 mois, les 2 caractéristiques les plus fréquentes ont été la TVP idiopathique et les antécédents de TVP/EP.

Durée de traitement : elle a été de 6 mois pour une majorité des patients.

Tableau 5 : facteurs de risque thromboembolique selon la durée de traitement – Population ITT

	Rivaroxaban	Enoxaparine/AVK
<b>Durée de traitement prévue = 3 mois</b>	(n=208)	(n=203)
Chirurgie ou traumatisme récent	102 (49,0%)	104 (51,2%)
Immobilisation	71 (34,1%)	54 (26,6%)
TVP idiopathique	49 (23,6%)	54 (26,6%)
Utilisation de médicaments contenant des œstrogènes	24 (11,5%)	22 (10,8%)
Antécédent(s) de TVP/EP	6 (2,9%)	14 (6,9%)
Cancer actif	9 (4,3%)	6 (3,0%)
<b>Durée de traitement prévue = 6 mois</b>	(n=1 083)	(n=1 083)
TVP idiopathique	571 (52,7%)	597 (55,1%)
Chirurgie ou traumatisme récent	187 (17,3%)	196 (18,1%)
Immobilisation	164 (15,1%)	166 (15,3%)
Antécédent(s) de TVP/EP	142 (13,1%)	135 (12,5%)
Utilisation de médicaments contenant des œstrogènes	102 (9,4%)	77 (7,1%)
Cancer actif	83 (7,7%)	63 (5,8%)
Etat thrombophilique connu	49 (4,5%)	62 (5,7%)
<b>Durée de traitement prévue = 12 mois</b>	(n=440)	(n=432)
TVP idiopathique	187 (42,5%)	211 (48,8%)
Antécédent(s) de TVP/EP	188 (42,7%)	181 (41,9%)
Etat thrombophilique connu	56 (12,7%)	52 (12,0%)
Chirurgie ou traumatisme récent	49 (11,1%)	35 (8,1%)
Immobilisation	30 (6,8%)	40 (9,3%)
Cancer actif	26 (5,9%)	20 (4,6%)
Antécédents familiaux de MTEV	21 (4,8%)	12 (2,8%)
Utilisation de médicaments contenant des œstrogènes	14 (3,2%)	16 (3,7%)

### Autres médicaments reçus

Dans la population ITT, 73% des patients du groupe rivaroxaban et 71% du groupe énoxaparine/AVK avaient déjà reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux avant la randomisation pour le traitement de leur TVP. Après la randomisation, 21% des patients du groupe rivaroxaban et 28% des patients du groupe énoxaparine/AVK ont reçu d'autres antithrombotiques. Les plus fréquemment utilisés ont été l'énoxaparine (groupe rivaroxaban : 5% ; groupe énoxaparine/AVK : 12%) et la warfarine (groupes rivaroxaban et énoxaparine/AVK : 3%). Un antiagrégant plaquettaire a été administré chez 11,6% des patients du groupe rivaroxaban et 10,6% de ceux du groupe énoxaparine/AVK (10% des patients dans chaque groupe ont ainsi reçu de l'acide salicylique).

### Contrôle de l'INR

Le pourcentage moyen de temps passé dans l'intervalle thérapeutique ciblé a été de 57,7% sur la durée totale de l'étude.

Ce pourcentage serait de 54% d'après une étude transversale faite en France par le Service Médical de l'Assurance Maladie de la région Limousin-Poitou-Charentes en 2002<sup>7</sup>.

Tableau 6 : pourcentage de temps passé en dehors de l'intervalle thérapeutique, groupe des patients du groupe énoxaparine/AVK – Population de tolérance,

temps passé en dehors de l'INR cible compris entre 2 et 3 (%)	
INR < 2,0	24,4%
INR > 3,0	16,2%
Données manquantes	1,8%

### Arrêts prématurés de traitement

Tableau 7 : raisons principales des arrêts prématurés du traitement - Population ITT

	Rivaroxaban N=1 731	Enoxaparine/AVK N=1 718
Patients ayant terminé la période de traitement	1 426 (82,4%)	1 367 (79,6%)
Patients n'ayant pas pris le traitement	7 (0,4%)	13 (0,8%)
Parmi les patients ayant arrêté prématurément le traitement :	298 (17,2%)	338 (19,7%)
Etude terminée par le promoteur <sup>a</sup>	102 (5,9%)	94 (5,5%)
Critère clinique d'efficacité atteint <sup>b</sup>	28 (1,6%)	25 (1,5%)
Retrait du consentement	36 (2,1%)	77 (4,5%)
Effet indésirable (EI)	74 (4,3%)	67 (3,9%)
Décès	19 (1,1%)	22 (1,3%)
Perdus de vue	12 (0,7%)	18 (1,0%)
Non observance	8 (0,5%)	15 (0,9%)

<sup>a</sup> après atteinte du nombre prévu d'événements

<sup>b</sup> après atteinte du critère clinique, la décision de poursuivre ou d'arrêter le traitement était laissée à la discrétion de l'investigateur

Les perdus de vue et les retraits de consentement ont bien été censurés dans les analyses.

<sup>7</sup> Chastagner M, Gault M, Aboyans V, Lacroix P. A long-term follow-up quality evaluation of patients taking oral anticoagulant therapy. Arch Mal Coeur Vaiss 2005;98:199-204.

### Critère principal de jugement :

L'incidence des récidives de TVP et d'EP, fatales ou non, a été de 2,1% dans le groupe rivaroxaban et de 2,9% dans le groupe énoxaparine/AVK, HR 0,70 (IC 95% : [0,44-1,10] dans la population PP.

La limite supérieure de l'intervalle de confiance étant inférieure à la marge prédéfinie de non-infériorité de 2,0, la non-infériorité du rivaroxaban par rapport au traitement par énoxaparine/AVK a été démontrée,  $p < 0,0001$ . Les résultats ont été similaires dans la population ITT avec une incidence du critère principal d'efficacité de 2,1% dans le groupe rivaroxaban et de 3,0% dans le groupe énoxaparine/AVK, HR = 0,68 (IC 95% : 0,44-1,04),  $p < 0,0001$ .

NB. La limite de non infériorité a été calculée pour garantir une préservation de 66% de l'efficacité du traitement standard (énoxaparine+AVK). La borne supérieure de l'intervalle de confiance observée est de 1,097 ce qui correspond à une préservation de 96,8% de l'efficacité du comparateur ( $1 + (1 - 0,968) * (1/0,25 - 1) = 1,097$ ).

La supériorité du rivaroxaban sur le traitement énoxaparine/AVK n'a pas été démontrée, ni dans la population ITT ( $p = 0,0764$ ), ni dans la population per protocole ( $p = 0,1191$ ).

Tableau 8 : résumé des résultats pour le critère principal d'efficacité

Population	ITT <sup>a</sup>	PP <sup>b</sup>
Rivaroxaban	36/1 731 (2,1%)	32/1 525 (2,1%)
Enoxaparine/AVK	51/1 718 (3,0%)	46/1 571 (2,9%)
Modèle à risques proportionnels de Cox pour rivaroxaban vs. énoxaparine/AVK		
Hazard ratio	0,680	0,698
Intervalle de confiance	0,443-1,042	0,444-1,097
P <sub>non-infériorité</sub>	<0,0001	<0,0001
P <sub>supériorité</sub>	0,0764	0,1191

<sup>a</sup> événements jusqu'à la fin de la durée de traitement prévue, indépendamment de la prise du médicament (pour la population ITT)

<sup>b</sup> événements sous traitement jusqu'à la dernière prise de médicament documentée + 2 jours (pour la population PP)

NB. La non-infériorité sur le critère principal de jugement ayant été établi, conformément au protocole, des tests de supériorité sur les critères de tolérance ont été faits. Cf. chapitre effets indésirables.

### Analyses en sous-groupes (population ITT) sur le critère principal de jugement :

Les résultats ont été homogènes dans les différents sous-groupes préspecifiés, notamment en fonction de la durée de traitement (3, 6 ou 12 mois) et chez les patients fragiles :

Tableau 9 : incidence du critère principal d'efficacité selon la durée de traitement prédéterminée

Durée de traitement	Rivaroxaban		Enoxaparine/AVK		Hazard ratio (IC 95%)	Valeur de p pour le test d'interaction
	n/N	(%)	n/N	(%)		
3 mois	5/208	(2,4%)	3/203	(1,5%)	1,555 (0,371-6,519)	0,087
6 mois	25/1083	(2,3%)	29/1083	(2,7%)	0,847 (0,496-1,447)	
12 mois	6/440	(1,4%)	19/432	(4,4%)	0,298 (0,119-0,746)	

Tableau 10 : incidence du critère principal d'efficacité dans le sous groupe patients fragiles

	Rivaroxaban	Enoxaparine/AVK	Hazard Ratio	IC 95%
Patients fragiles	2,5%	4,3%	0,57	0,23-1,44
Patients non fragiles	2,0%	2,7%	0,72	0,44-1,17

De même, concernant le facteur âge, l'incidence du critère principal d'efficacité a été similaire dans le bras rivaroxaban dans les 3 tranches d'âge : moins de 65 ans (2,3%), entre 65 et 75 ans (1,6%) et plus de 75 ans (1,9%).

### Critères secondaires d'efficacité

Événements du critère principal de jugement :

Tableau 11 : incidence de chacun des événements du critère principal – population ITT

	Population ITT		Population PP	
	Rivaroxaban N=1731	Enox./AVK N=1718	Rivaroxaban N=1525	Enox./AVK N=1571
Critère principal d'efficacité	36 (2,1%)	51 (3,0%)	32 (2,1%)	46 (2,9%)
Décès (EP)	1 (<0,1%)	0	0	0
Décès (EP ne peut être exclue)	3 (0,2%)	6 (0,3%)	2 (0,1%)	5 (0,3%)
EP et TVP symptomatique	1 (<0,1%)	0	1 (<0,1%)	0
EP récurrente symptomatique uniquement	20 (1,2%)	18 (1,0%)	17 (1,1%)	16 (1,0%)
TVP récurrente symptomatique uniquement	14 (0,8%)	28 (1,6%)	13 (0,9%)	26 (1,7%)

Mortalité globale : 93 décès (rivaroxaban : 41 [2,4%] ; énoxaparine/AVK : 52 [3,0%]) ont été rapportés dans la population de tolérance. Les 4 causes de décès rapportées le plus fréquemment dans les deux groupes de traitement ont été : cancer (rivaroxaban : 1,6% ; énoxaparine/AVK : 1,2%), décès inexplicé pour lequel l'EP ne pouvait être exclue (rivaroxaban : 0,2% ; énoxaparine/AVK : 0,4%), maladie infectieuse (rivaroxaban : 0,2% ; énoxaparine/AVK : 0,5%) et hémorragie (rivaroxaban : 0,1% ; énoxaparine/AVK : 0,3%).

Critère combinant les récurrences de TVP, EP fatales ou non et la mortalité globale : les résultats sont en faveur du rivaroxaban avec une incidence de 4,0% (69/1 731) dans le groupe rivaroxaban et de 5,1% (87/1 718) dans le groupe énoxaparine/AVK dans la population ITT, HR de 0,722 (IC95% : 0,526 à 0,991) dans la population ITT selon le modèle à risques proportionnels de Cox. Les résultats sont similaires dans la population PP : incidence de 2,8% (42/1 525) dans le groupe rivaroxaban et de 3,7% (58/1 571) dans le groupe énoxaparine/AVK.

Tableau 12 : taux d'incidence des événements du critère secondaire

	Population ITT		Population PP	
	Rivaroxaban N=1731	Enox./AVK N=1718	Rivaroxaban N=1525	Enox./AVK N=1571
Critère combinant les récurrences de TVP ou d'EP et mortalité globale	69 (4,0%)	87 (5,1%)	42 (2,8%)	58 (3,7%)
Décès (EP)	1 (<0,1%)	0	0	0
Décès (EP ne peut être exclue)	3 (0,2%)	6 (0,3%)	2 (0,1%)	5 (0,3%)
Décès (hémorragique)	1 (<0,1%)	5 (0,3%)	1 (<0,1%)	3 (0,2%)
Décès (cardiovasculaire)	2 (0,1%)	4 (0,2%)	1 (<0,1%)	0

Décès (autre)	31 (1,8%)	34 (2,0%)	9 (0,6%)	9 (0,6%)
EP et TVP symptomatique	1 (<0,1%)	0	1 (<0,1%)	0
EP récurrente symptomatique uniquement	20 (1,2%)	18 (1,0%)	17 (1,1%)	16 (1,0%)
TVP récurrente symptomatique uniquement	14 (0,8%)	28 (1,6%)	13 (0,9%)	26 (1,7%)

Estimation du bénéfice clinique net : l'incidence des récurrences de TVP ou d'EP et des hémorragies majeures a été de 2,9% (51/1 731) dans le groupe rivaroxaban et de 4,2% (73/1 718) dans le groupe énoxaparine/AVK dans la population ITT, HR = 0,667 (IC95% : 0,466 à 0,954). Dans la population PP, l'incidence a été de 2,8% (43/1 525) dans le groupe rivaroxaban et de 4,1% (64/1 571) dans le groupe énoxaparine/AVK.

### 3.1.2. Etude Einstein-Extension

Les patients, recrutés entre février 2007 et septembre 2009 dans cette étude, pouvaient être soit des patients inclus dans les études EINSTEIN-DVT ou EINSTEIN-PE et ayant reçu un anticoagulant (rivaroxaban ou énoxaparine/AVK) pendant 6 à 12 mois, soit des patients ayant été traités par un AVK pendant 6 à 14 mois. Les patients ont alors été randomisés pour recevoir soit 20 mg en une prise quotidienne de rivaroxaban soit un placebo. Le choix de la durée de traitement était déterminé par l'investigateur et pouvait varier de 6 ou 12 mois. Puis, une période d'observation de 30 jours a été faite après l'arrêt du traitement.

Critère principal de jugement : récurrences sous forme de TVP ou d'EP avec issue fatale ou non.

Critères secondaires d'efficacité :

- les récurrences sous forme de TVP ou d'EP non fatale et la mortalité globale (critère secondaire d'efficacité n°1)
- les récurrences sous forme de TVP ou d'EP non fatale, la mortalité globale, les AVC et les infarctus du myocarde (critère secondaire d'efficacité n°2)
- les récurrences sous forme de TVP ou d'EP avec issue fatale ou non et les hémorragies majeures (bénéfice clinique net).
- mortalité globale

Pour la tolérance, l'incidence des événements suivants a été mesurée :

- hémorragies majeures
- hémorragies non majeures cliniquement significatives
- événements vasculaires

Une évaluation de la fonction hépatique (tests de laboratoire) a été faite.

Méthode et stratégie d'analyse des résultats :

Hypothèses retenues :

- Une réduction relative de risque attendue de 70% sous rivaroxaban versus placebo, un total de 30 événements a été calculé pour atteindre une puissance de 90%.
- un taux d'incidence moyen attendu pour le critère principal d'efficacité de 3% à 4% sous placebo, une taille d'échantillon d'environ 650 patients par groupe a été retenue.

Le temps écoulé entre la randomisation et la survenue du premier événement du critère principal a été analysé en utilisant le modèle à risques proportionnel de Cox stratifié pour la durée prévue de traitement et ajusté sur le traitement précédent (rivaroxaban vs. AVK).

## Résultats

Tableau 13 : répartition du nombre de patients selon les populations d'analyse

	Rivaroxaban	Placebo	Total
Patients randomisés	602	595	1 197
Population ITT	602	594	1 196
Population de tolérance (traitée)	598	590	1 188
Population per protocole (PP)	550	554	1 104

### Caractéristiques de la population évaluée

Au total, 1 197 patients ont été randomisés, 602 dans le groupe rivaroxaban et 595 dans le groupe placebo. Parmi ces patients, 314 (52%) du groupe rivaroxaban et 318 (53%) du groupe placebo avaient participé aux études EINSTEIN-DVT ou EINSTEIN-PE (étude hors AMM à cette date). Environ 60% des patients avaient une durée de traitement prévue de 6 mois et 40% une durée de 12 mois. Environ 55% des patients avaient été précédemment traités par warfarine, 28% par rivaroxaban et 18% par acénocoumarol.

Les caractéristiques démographiques des patients ont été comparables entre les deux groupes :

Tableau 14 : caractéristiques des patients – Population ITT

	Rivaroxaban N=602 (100%)	Placebo N=594 (100%)
Sexe		
Homme	354 (58,8%)	339 (57,1%)
Femme	248 (41,2%)	255 (42,9%)
Age		
N	602	594
Moyenne ± écart type	58,2 ± 15,6	58,4 ± 16,0
Intervalle	18 - 89	19 - 96
Classe d'âge		
18 - 40 ans	87 (14,5%)	94 (15,8%)
>40 - < 65 ans	273 (45,3%)	280 (47,1%)
65 - 75 ans	153 (25,4%)	121 (20,4%)
> 75 ans	89 (14,8%)	99 (16,7%)
Poids (kg)		
N	586	580
Moyenne ± écart type	83,85 ± 17,86	82,94 ± 17,63
Intervalle	44,0 – 162,7	39,0 – 155,0
Clairance de la créatinine		
Valeur manquante	58 (9,6%)	50 (8,4%)
< 30 ml/min	0	5 (0,8%)
30 - < 50 ml/min	37 (6,1%)	44 (7,4%)
50 - < 80 ml/min	134 (22,3%)	122 (20,5%)
> 80 ml /min	373 (62,0%)	373 (62,8%)

Le facteur de risque thromboembolique le plus fréquemment rapporté a été une TVP/EP idiopathique, rapportée par environ 60% des patients de la population ITT. L'événement qualifiant était une TVP proximale sans EP pour 63% des patients du groupe rivaroxaban et pour 59% des patients du groupe placebo. Il s'agissait d'une EP (avec ou sans TVP symptomatique) pour 35% des patients du groupe rivaroxaban et pour 39% des patients du

groupe placebo. La durée moyenne entre l'événement qualifiant (début des symptômes de TVP ou de l'EP) et la randomisation était de 250 jours environ dans les 2 groupes.

Tableau 15 : événements qualifiant pour cette étude (population ITT)

	Rivaroxaban N=602 (100%)	Placebo N=594 (100%)
Pas d'événement	7 (1,2%)	5 (0,8%)
Non évaluable	6 (1,0%)	6 (1,0%)
TVP proximale sans EP	376 (62,5%)	348 (58,6%)
TVP distale sans EP	0	1 (0,2%)
EP sans TVP symptomatique	163 (27,1%)	181 (30,5%)
EP avec TVP symptomatique, proximale	40 (6,6%)	50 (8,4%)
EP avec TVP symptomatique, uniquement distale	10 (1,7%)	3 (0,5%)

Les populations de patients pris en compte pour l'analyse sont présentées dans le tableau suivant.

### **Résultats d'efficacité**

Critère principal de jugement : l'incidence des récidives de TVP ou d'EP fatale ou non dans la population ITT a été de 1,3% (8/602) dans le groupe rivaroxaban et de 7,1% (42/594) dans le groupe placebo, HR = 0,185 (IC 95% : 0,09-0,39 ; p<0,0001), soit une réduction du risque relatif de récidives de 81%.

Tableau 16 : taux d'incidence du critère principal jusqu'à la fin prévue du traitement et résultats associés – Population ITT

Paramètres	Rivaroxaban N=602 (100%)	Placebo N=594 (100%)	Hazard Ratio rivaroxaban/placebo (modèle de Cox)	Intervalle de confiance (IC)
Critère principal d'efficacité	8 (1,3%)	42 (7,1%)	0,185 (p< 0,0001)	0,087 - 0,393
Décès (EP)	0	1 (0,2%)	-	-
Décès (EP ne peut être exclue)	1 (0,2%)	0	-	-
EP symptomatique récurrente	2 (0,3%)	13 (2,2%)	-	-
TVP symptomatique récurrente	5 (0,8%)	31 (5,2%)	-	-

Analyses en sous-groupes : l'efficacité du traitement par rivaroxaban est homogène dans tous les sous-groupes (durée de traitement, sexe, âge, poids, fonction rénale, prétraitement avec AVK ou rivaroxaban, événement qualifiant [TVP ou EP], antécédents de MTEV). Les sous groupes étudiés étaient identiques à ceux de l'étude EINSTEIN-DVT.

Critères secondaires d'efficacité :

Tableau 17 : résultats des critères secondaires d'efficacité

Paramètres	Rivaroxaban N=602 (100%)	Placebo N=594 (100 %)	Hazard Ratio rivaroxaban/placebo (modèle de Cox)	Intervalle de confiance
<b>Critère n°1</b> Récidives de TVP, récidives d'EP non fatales et mortalité globale	8 (1,3%)	43 (7,2%)	0,180 (p< 0,0001)	0,085 - 0,383
<b>Critère n°2</b> Récidives de TVP, récidives d'EP non fatales, mortalité globale, AVC et infarctus du myocarde	9 (1,5%)	44 (7,4%)	0,198 (p< 0,0001)	0,096 - 0,405
<b>Critère n°3</b> Récidives de TVP, récidives d'EP fatales ou non et hémorragies majeures	12 (2,0%)	42 (7,1%)	0,278 (p< 0,0001)	0,146 - 0,528

### 3.4. Effets indésirables

#### 3.4.1. Données provenant des études cliniques

Dans l'étude Einstein-DVT, l'évaluation des effets indésirables a concerné 3 429 patients dont 1718 traités par rivaroxaban (XARELTO). Dans le groupe rivaroxaban, la durée moyenne de traitement a été de 194 jours et la médiane de 182 jours (respectivement de 188 jours et de 181 jours dans le groupe énoxaparine/AVK). L'incidence globale des effets indésirables survenus pendant le traitement a été similaire entre les deux groupes (de l'ordre de 23%).

L'étude Einstein-Extension apporte des informations sur la tolérance à plus long terme : elle a concerné 1 188 patients dont 598 traités par rivaroxaban. La durée moyenne de traitement a été de 189,5 ± 85,1 jours dans le groupe rivaroxaban et de 189,5 ± 86,8 jours dans le groupe placebo. L'incidence globale des effets indésirables survenus pendant le traitement a été de 16,4% dans le groupe rivaroxaban versus 10,7% dans le groupe placebo. L'incidence des effets indésirables graves survenus pendant le traitement a aussi été plus élevée dans le groupe rivaroxaban (8,7%) que dans le groupe placebo (7,8%).

#### Risque hémorragique :

##### Données de l'étude Einstein-DVT :

L'incidence du critère principal de tolérance combinant les hémorragies majeures et « non majeures mais cliniquement significatives » a été similaire entre les deux groupes de traitement : 8,1% dans les deux groupes (rivaroxaban : 139/1718 vs. énoxaparine/AVK : 138/1711 ; HR 0,966 [0,763 à 1,222]). La moitié d'entre elles sont survenues au cours du premier mois de traitement.

L'incidence des seules hémorragies majeures a été de 0,8% (14 événements) dans le bras rivaroxaban et de 1,2% (20 événements) dans le bras énoxaparine/AVK sachant qu'une hémorragie a eu une issue fatale dans le groupe rivaroxaban versus cinq dans le groupe

énoxaparine/AVK et que trois hémorragies concernant un organe critique sont survenues dans chaque groupe. Il y a eu quatre hémorragies intracrâniennes (deux dans chaque groupe). L'incidence des hémorragies « non majeures mais cliniquement significatives » a été similaire dans les 2 groupes de traitement : 7,3% (126/1718) dans le groupe rivaroxaban et 7,0% (119/1711) dans le groupe énoxaparine/AVK.

Plusieurs analyses en sous-groupes ont été faites :

- Incidence des hémorragies selon la durée de durée de traitement :

Tableau 18 : incidence du critère principal de tolérance en fonction de la durée prédéterminée de traitement – population de tolérance

	Rivaroxaban	Enoxaparine/AVK
Durée de traitement : 3 mois	16/207 (7,7%)	16/201 (8,0%)
Durée de traitement : 6 mois	90/1 074 (8,4%)	78/1 079 (7,2%)
Durée de traitement : 12 mois	33/437 (7,6%)	44/431 (10,2%)

- Dans le sous-groupe des patients fragiles (âge > 75 ans et/ou poids corporel ≤ 50 kg et/ou clairance de la créatinine < 50 ml/min) : aucune interaction n'a été établie (analyse post-hoc) :

Tableau 19 : analyse du critère principal de tolérance dans le sous-groupe des patients fragiles

	Incidence		Hazard Ratio	IC 95%	p d'interaction
	Rivaroxaban	Enoxaparine/AVK			
Patients non fragiles	105/1417 (7,4%)	109/1397 (7,8%)	0,915	0,699-1,196	0,354
Patients fragiles	34/301 (11,3%)	29/314 (9,2%)	1,217	0,740-2,000	

Dans ce sous-groupe, il y a eu moins d'hémorragies majeures dans le groupe rivaroxaban (1,1%) que dans le groupe énoxaparine/AVK (3,6%).

Dans une analyse post-hoc du critère principal de tolérance dans le sous-groupe des patients recevant aussi un AINS ou d'un antiagrégant plaquettaire, une augmentation similaire du risque hémorragique dans les deux groupes de traitement a été observée.

Dans une analyse du critère principal de tolérance en fonction des caractéristiques des patients et de la présence de facteurs de risque hémorragique : aucune interaction n'a été établie sur les facteurs « âge » (< 65 ans ou > 75 ans), « présence d'un cancer » ou « prétraitement par fondaparinux ou héparine avant la randomisation ».

Données de l'étude Einstein-Extension :

L'incidence des hémorragies majeures survenues pendant le traitement (critère principal de tolérance) a été très faible : 0,7% (4/598) dans le groupe rivaroxaban versus 0% sous placebo, p=0,1121. Aucun hémorragie fatale ou concernant un organe critique n'a été rapporté.

L'incidence des hémorragies majeures et de celles « non majeures mais cliniquement significatives » a été plus élevée dans le groupe rivaroxaban (6,0%, 35/598) que sous placebo (1,2%, 7/590), HR : 5,185, IC 95% 2,307-11,652. De même, l'incidence des « hémorragies non majeures cliniquement significatives » a été plus élevée dans le groupe rivaroxaban (5,4%, 32/598) que dans le groupe placebo (1,2%, 7/590). Les saignements d'origines urogénitales, nasales et rectales ont le plus contribué à cette différence d'incidence.

Selon le RCP, « au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par ex. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par XARELTO comparé au traitement par AVK. »

### En cas de surdosage :

Il n'existe pas d'antidote au rivaroxaban (XARELTO). Le rivaroxaban n'est probablement pas dialysable du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques. Selon le RCP « de rares cas de surdosage à des doses allant jusqu'à 600 mg ont été signalés sans aucune complication hémorragique ou autre réaction indésirable. »

### **Insuffisance rénale**

Dans les études Einstein-DVT et Einstein-Extension, les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 – 49 ml/min) ont été traités à la même dose que les patients dont la clairance de la créatinine était supérieure à 50 ml/min. Dans l'étude Einstein-DVT, l'incidence des hémorragies majeures ou « non majeures mais cliniquement significatives » a été comparable entre les deux bras de traitement pour les différentes valeurs de clairance de la créatinine. L'interaction de ce facteur n'a pas pu être démontrée.

Tableau 20 : analyse du critère principal de tolérance dans Einstein-DVT selon la clairance de la créatinine

Caractéristiques	Rivaroxaban		Enoxaparine		Hazard ratio (IC 95%)	Valeur de p pour le test d'interaction
	n/N	(%)	n/N	(%)		
<b>Clairance de la créatinine</b>						
≥ 80 ml/min	89/1186	(7,5%)	86/1166	(7,4%)	0,993 (0,738-1,336)	0,415
50 - < 80 ml/min	36/390	(9,2%)	41/400	(10,3%)	0,851 (0,543-1,333)	
< 50 ml/min	13/120	(10,8%)	10/128	(7,8%)	1,271 (0,556-2,905)	

Selon le RCP, dans les études de pharmacocinétique, les concentrations plasmatiques du rivaroxaban (AUC) ont été multipliées respectivement par 1,4 ; 1,5 et 1,6 en cas d'insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min), modérée (ClCr de 30 à 49 ml/min) ou sévère (ClCr de 15 à 29 ml/min). Les augmentations correspondantes des effets pharmacodynamiques ont été plus marquées. L'inhibition globale de l'activité du facteur Xa a été augmentée respectivement d'un facteur 1,5 ; 1,9 et 2,0 par rapport aux volontaires sains (idem pour l'allongement du TQ. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est inférieur à 15 ml/min. XARELTO doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 15 et 29 ml/min et son utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. XARELTO doit aussi être administré avec prudence chez les patients insuffisants rénaux recevant de façon concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. clarithromycine, télichromycine). »

### **Insuffisance hépatique**

Dans l'étude Einstein-DVT, aucun signal de toxicité hépatique n'a été détecté. Dans l'étude Einstein-Extension, 11 patients (1,9%) traités par rivaroxaban versus 3 (0,5%) sous placebo ont eu une augmentation de certains enzymes hépatiques (multiplication par trois du taux des ALAT par rapport à la limite supérieure de la valeur normale), sans conséquence clinique. Les différences entre les groupes de traitement concernant les effets indésirables classés comme affections hépatiques (classification MedDRA) ont été faibles (2,5% dans le groupe rivaroxaban vs. 1,9% dans le groupe placebo). La plupart des différences étaient imputables aux anomalies des tests de laboratoire.

Selon les données des études de pharmacocinétique, la biodisponibilité du rivaroxaban est augmentée chez les patients cirrhotiques atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child Pugh) par rapport aux volontaires sains et ces patients ont également eu une élimination réduite du rivaroxaban par voie rénale, tout comme les patients ayant une insuffisance rénale modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. Par ailleurs, l'inhibition de l'activité du facteur Xa a été augmentée d'un facteur 2,6 chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains ; l'allongement du TQ a connu une augmentation similaire.

XARELTO est contre-indiqué « en cas d'atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. »

### **3.4.2. Données de pharmacovigilance (autres indications de XARELTO)**

XARELTO 10 mg est commercialisé en France depuis 2009 dans l'indication « prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou) ». Dans cette indication, il fait l'objet d'un plan de gestion de risque avec, en France, un suivi national assuré par le Centre Régional de Pharmacovigilance d'Angers.

Dans le monde, selon le laboratoire, XARELTO a été prescrit à environ 783 750 patients à raison de 10 mg/j et pour une durée estimée de 24,5 jours entre le 1er octobre 2008 (début de la commercialisation) et le 15 mars 2011. Au cours de cette période, 2 177 nouveaux cas médicalement confirmés ont été rapportés, soit une incidence de notification de 2,77/1 000. L'incidence des effets indésirables graves a été de 1,95/1 000 sachant que 54 cas avec issue fatale ont été rapportés. Un saignement a été rapporté chez 1 018 patients, soit une incidence de 0,13%. Une thrombopénie a été rapportée chez 22 patients, soit une incidence de 0,003%, 89 patients ont eu au moins un effet indésirable de nature « hépatobiliaire », soit une incidence cumulée de 0,01% ; 39 patients ont eu un effet indésirable rénal ou urinaire (24 pour lesquels une « insuffisance rénale » était mentionnée) et 438 patients un événement thromboembolique veineux, soit une incidence de 0,06%.

En France, entre le 6 mai 2009 et le 15 mars 2011, la population française exposée a été de 89 196 patients : 386 cas avec au moins un effet indésirable ont été rapportés, soit une incidence de notification de 4,3/1000. L'incidence des effets indésirables graves a été de 3,2/1000. Un effet indésirable grave avec issue fatale a été rapporté chez 14 patients avec des facteurs de risque cardiovasculaire, soit 16 décès pour 100 000 patients traités. Il n'y a pas de nouvelle donnée significative dans la population des patients les plus âgés et/ou ayant une insuffisance rénale ou hépatique. Les événements thromboemboliques veineux ont représenté 22% des effets indésirables non répertoriés dans les mentions légales.

Un **Plan de gestion des risques** (PGR) de XARELTO accompagne l'octroi de l'AMM dans le traitement des TVP. Ce plan s'appuie principalement sur les études cliniques en cours, une étude de suivi des prescriptions et les données d'utilisation provenant des bases de données européennes. Les hémorragies sont identifiées comme risque important, les augmentations des paramètres de la fonction hépatique comme risque potentiel identifié. Les informations manquantes identifiées concernent notamment les patients ayant une insuffisance rénale sévère, le traitement pro-coagulant correctif en cas de complications hémorragiques liées à un surdosage en rivaroxaban et les conséquences d'une co-prescription avec les inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P (P-gp). Il est également prévu de suivre l'utilisation du rivaroxaban en traitement au long cours « dans la vraie vie ». Un suivi de l'efficacité des mesures de minimisation du risque (guide prescripteur et carte patient) a aussi été mis en place.

### 3.5. Etudes en cours

Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt clinique de XARELTO :

- dans le traitement de l'embolie pulmonaire et la prévention des récurrences de thrombose veineuse profonde et/ou de l'embolie pulmonaire
- en prévention secondaire des événements cardiovasculaires après un syndrome coronaire aigu.

### 3.6. Discussion

L'interprétation des résultats soulève plusieurs remarques :

#### Etude Einstein-DVT

La méthodologie de cette étude ne soulève pas de problème en dehors de l'absence de double insu pour la comparaison avec la warfarine. A la phase aiguë d'une TVP et prévention des récurrences de TVP ou d'EP, la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à un traitement énoxaparine/AVK a été démontrée après un traitement de 3 à 12 mois. Le risque hémorragique n'a pas été différent entre les deux médicaments. Ce résultat semble aussi être établi dans la sous-population des patients fragiles.

Les patients inclus ont été relativement « jeunes » avec un âge moyen de 55,8 ans.

#### Etude Einstein-Extension

L'extrapolation des résultats de cette étude pose question dans la mesure où elle a inclus des patients ayant une EP, population qui n'est pas concernée dans l'AMM actuelle de XARELTO. De plus, la prolongation au-delà de 12 mois du traitement n'a pas été justifiée. Doit-elle être envisagée chez tous les patients ?

### 3.7. Conclusion

L'évaluation du rivaroxaban (XARELTO) à la phase aiguë d'une thrombose veineuse profonde (TVP) et en prévention des récurrences de TVP ou d'embolie pulmonaire (EP) chez l'adulte repose sur une étude randomisée, ouverte ayant comparé rivaroxaban à énoxaparine/AVK (Einstein-DVT) chez 3 349 patients adultes ayant une TVP proximale symptomatique aiguë sans EP. La non-infériorité devait d'abord être établie puis en cas de non infériorité du rivaroxaban par rapport à énoxaparine/AVK la supériorité était testée.

Une autre étude a évalué chez des patients ayant déjà été traités pour un premier épisode d'EP ou de TVP par un anticoagulant pendant 6 à 14 mois, l'intérêt de poursuivre un traitement anticoagulant par rivaroxaban. Ces patients ont donc reçu en double aveugle 20 mg/j de rivaroxaban ou un placebo, pendant 6 à 14 mois supplémentaires. Ce schéma d'administration au-delà de 12 mois du rivaroxaban n'ayant pas été validé par une AMM, seuls les résultats de tolérance de cette étude sont pris en compte.

#### Résultats d'efficacité de l'étude EINSTEIN-DVT :

Les patients d'âge moyen 56 ans, avaient une fonction rénale normale dans 69% des cas, (insuffisance rénale sévère (Cl Cr < 30 mL/min) < 1% des cas). La durée de traitement a été le plus souvent de 6 mois. La non-infériorité du rivaroxaban par rapport au traitement par énoxaparine/AVK a été établie en termes d'incidence des récurrences sous forme de TVP symptomatiques et d'EP : 2,1% avec rivaroxaban versus 3,0% avec énoxaparine/AVK (HR = 0,68 [0,44-1,04] ; p<0,0001) dans la population ITT (résultats similaires dans la population per protocole). Cette non-infériorité a été démontrée avec préservation d'au moins 96,8% de l'efficacité du traitement de référence.

Les résultats ont été homogènes et cohérents dans tous les sous-groupes prévus a priori mesurant l'influence de diverses covariables : durée de traitement (3, 6 ou 12 mois), antécédents de TVP ou EP, âge, poids, clairance de la créatinine, caractère spontané de la TVP, présence d'un cancer actif et appartenance ou non au sous-groupe des patients fragiles (définis par un âge > 75 ans, poids < 50 kg ou une clairance de la créatinine < 50 ml/mn).

La supériorité du rivaroxaban sur énoxaparine/AVK n'a pas été établie ni dans la population en ITT ni en per protocole.

Une surestimation de la taille d'effet est probable du fait de la réalisation de l'étude en ouvert. Les résultats des critères secondaires (mortalité globale, récurrences de TVP, EP fatales ou non) ne sont pas en défaveur du rivaroxaban par rapport à énoxaparine/warfarine.

Dans cette étude, il n'y a pas eu de différence entre rivaroxaban et énoxaparine/warfarine sur le risque hémorragique :

- hémorragies majeures et non majeures mais cliniquement significatives (8,1% dans les 2 groupes, HR = 0,97) ;
- hémorragies majeures (0,8% avec rivaroxaban versus 1,2% avec énoxaparine/AVK)
- hémorragies non majeures mais cliniquement significatives (7,5% versus 7,1%) ;

Ces résultats sont homogènes et cohérents dans tous les sous-groupes étudiés.

Sur le risque d'événements cardiovasculaires (0,7% avec rivaroxaban et 0,8% avec énoxaparine/AVK).

Sur le profil de tolérance hépatique et l'incidence globale des effets indésirables.

Dans l'étude EINTEIN-EXTENSION, il n'y a eu aucune hémorragie fatale ou ayant concerné un organe critique. L'incidence des hémorragies majeures a été de 0,7% avec rivaroxaban; 4/598 vs 0% 0/590 avec placebo). En revanche, les hémorragies non majeures mais cliniquement significatives ont été plus fréquente 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'y a pas eu de différence en termes d'incidence des événements vasculaires.

#### Transposabilité

La transposabilité des résultats de l'étude EINSTEIN-DVT à une population plus âgée (âge moyen de l'étude 56 ans) et/ou à fonction rénale altérée (< 1% avaient une Cl Cr < 30 mL/min)) n'est pas assurée.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

La maladie thromboembolique veineuse est une des principales cause de décès de cause cardiovasculaire (avec l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux) : il s'agit d'une pathologie grave pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).

XARELTO (rivaroxaban) est un traitement de 1ère intention.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

#### Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP) est important.

Disposer, en traitement des événements thromboemboliques veineux et en prophylaxie secondaire des événements thromboemboliques veineux et des embolies pulmonaires, de traitements efficaces et bien tolérés sur le plan hémorragique, en particulier chez les sujets à risque, constitue un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire du rivaroxaban (XARELTO) sur la morbi-mortalité liée aux thromboses veineuses profondes, leurs complications ou aux hémorragies induites par les traitements, par rapport à la prise en charge thérapeutique 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 à la pratique courante n'est pas assurée, en particulier du fait des éléments suivants : la démonstration de l'efficacité repose sur un essai en ouvert, l'effectif de patients français inclus dans cet essai est réduit, les patients inclus sont assez jeunes, peu souvent obèses et les patients insuffisants rénaux sont peu représentés.

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 des TVP et en prévention des récurrences (TVP et EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte.

En cas de thromboses veineuses profondes, les alternatives à la prescription du rivaroxaban sont à la phase aiguë les HBPM (daltéparine, énoxaparine, nadroparine et tinzaparine) ou une Héparine non fractionnée (HNF). Si une embolie pulmonaire et associée à la TVP, seules l'énoxaparine et la tinzaparine sont indiquées. Le fondaparinux sodique peut aussi être prescrit y compris en cas d'embolie pulmonaire associée à la TVP. Puis un relais par AVK est ensuite proposé.

En conclusion, le service médical rendu par XARELTO (rivaroxaban) dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et pour la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte est important.

## 4.2. Amélioration du service médical rendu

XARELTO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et la prévention de leurs récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP).

## 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Chez les patients ayant une thrombose veineuse profonde, l'objectif thérapeutique 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 comprend une HNF ou une HBPM, avec un relais précoce par antivitamine K. Par rapport aux HNF, l'intérêt des HBPM réside dans leurs modalités d'administration, qui sont plus pratiques : 1 à 2 administrations quotidiennes par voie SC versus mise en place d'un abord veineux pour une perfusion IV continue ; surveillance biologique simplifiée chez certains patients. Mais les HBPM exposent comme les HNF au risque de thrombopénie d'origine immuno-allergique et elles nécessitent une surveillance plaquettaire même si ce risque est moindre. Le fondaparinux (ARIXTRA) représente une alternative dans cette indication.

### Place du rivaroxaban dans le traitement de la thrombose veineuse profonde hors l'embolie pulmonaire

XARELTO (rivaroxaban) est un antithrombotique actif par voie orale. Il représente une alternative à un traitement par énoxaparine/AVK ou par fondaparinux. La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (3 mois) peut être envisagée en présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation). Une durée de traitement plus longue peut être envisagée en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP idiopathique. L'expérience de l'utilisation de XARELTO pour une durée supérieure à 12 mois est limitée. XARELTO n'est pas recommandée pour le traitement de l'embolie pulmonaire à la phase aiguë.

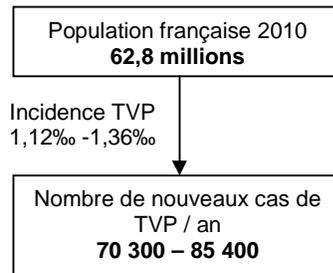
L'atout théorique du rivaroxaban (XARELTO) est que le traitement anticoagulant est réalisable avec un seul médicament, sans mesure d'INR ni numération plaquettaire. Cependant, le traitement d'emblée par voie orale peut ne pas être un élément positif à la phase aiguë d'une thrombose veineuse profonde. De plus, 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. L'évaluation du rivaroxaban en pratique courante sera donc particulièrement utile pour mieux estimer notamment l'incidence et des saignements et leur prise en charge, en particulier en l'absence d'antidote.

#### 4.4. Population cible

La population cible est définie par les patients adultes ayant une thrombose veineuse profonde aiguë.

D'après les données épidémiologiques, l'incidence de la thrombose veineuse profonde est comprise entre 1,12‰ et 1,36‰ [HAS 2006], [Benard 2005], [Oger 2000].

Selon les données 2010 de l'INSEE, la population française métropolitaine est de 62,8 millions.



Au total, la population de patients avec une TVP aiguë serait comprise **entre 70 300 et 85 400 patients chaque année en France**. Compte tenu de l'évolution démographique (vieillessement de la population), on peut raisonnablement estimer que la population cible devrait se situer plutôt dans la partie haute de l'estimation.

#### 4.5. Recommandation de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursés aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1. Taux de remboursement : 65%.

4.5.2. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.