

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

XARELTO 10 mg (rivaroxaban), anticoagulant oral d'action directe



Intérêt clinique important dans la prévention prolongée des récurrences de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires à l'issue d'un traitement anticoagulant initial d'au moins 6 mois mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique

L'essentiel

- ▶ XARELTO 10 mg a l'AMM pour la prévention prolongée des récurrences de thromboses veineuses profondes (TVP) et d'embolies pulmonaires (EP), à l'issue d'un traitement anticoagulant initial d'au moins 6 mois.
- ▶ Son intérêt a été démontré *versus* acide acétylsalicylique chez des patients à risque modéré de récurrence thrombo-embolique en l'absence de risque hémorragique élevé. On ne dispose pas de donnée au-delà d'un an de traitement supplémentaire.
- ▶ Il persiste des interrogations sur l'identification des patients pouvant bénéficier d'une prolongation de l'anticoagulation et sur la durée optimale.
- ▶ En prévention prolongée, le RCP restreint désormais l'utilisation du dosage à 20 mg de rivaroxaban aux patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé. On ne dispose pas de données robustes permettant d'apprécier la différence de quantité d'effet entre les deux dosages sur le risque de récurrence thrombo-embolique veineux et le risque hémorragique.

Indications préexistantes*

XARELTO 10 mg a déjà l'AMM en prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou de genou).

Stratégie thérapeutique

- La durée optimale du traitement anticoagulant initial, généralement comprise entre 3 et 12 mois, doit être fonction du contexte de survenue de l'événement initial et des caractéristiques du patient. Une anticoagulation prolongée est recommandée chez les patients les plus à risque de récurrence d'ETE (ex : ETE idiopathique, récurrence d'ETE), en l'absence de risque hémorragique élevé ; les recommandations restent imprécises quant à sa durée optimale.
- Quand une prolongation de l'anticoagulation est envisagée, les AVK, ELIQUIS (apixaban) 2,5 mg et XARELTO (rivaroxaban) 20 mg peuvent être prescrits. L'intérêt de l'apixaban 2,5 mg et celui du rivaroxaban 20 mg ont été évalués *versus* placebo jusqu'à 12 mois de traitement supplémentaires après un traitement initial de 3 à 12 mois, essentiellement chez des patients à faible risque hémorragique. On ne dispose pas de donnée permettant de comparer les différents anticoagulants oraux (AVK et AOD) entre eux dans la prévention prolongée des récurrences.
- Les critères de sélection des patients pouvant bénéficier de cette stratégie ne sont pas clairement définis et les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la durée optimale de traitement. Le risque de récurrence d'ETE est multifactoriel, associant parfois des facteurs de risque persistants et des facteurs de risque transitoires pouvant évoluer dans le temps. La décision de poursuivre, ainsi que la durée de traitement et le choix de l'anticoagulant, doivent ainsi être considérés au cas par cas après évaluation du bénéfice attendu sur la

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

diminution du risque de récurrence par rapport au risque hémorragique, tenant également compte des préférences du patient. Si la poursuite du traitement semble pertinente, le report du traitement initial efficace et bien toléré vers un autre anticoagulant oral n'est pas justifié.

- L'intérêt de poursuivre une anticoagulation prolongée doit être réévalué régulièrement, à minima annuellement, afin de prendre en compte tout nouvel élément susceptible de remettre en cause la pertinence de son maintien.

■ **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

- XARELTO 10 mg est une option thérapeutique de 1^{ère} intention quand une prolongation de l'anticoagulation est envisagée à l'issue d'un traitement initial d'au moins 6 mois. Son intérêt a été démontré versus acide acétylsalicylique 100 mg chez des patients à risque modéré de récurrence thrombo-embolique et qui n'étaient pas à risque hémorragique élevé. On ne dispose pas de donnée au-delà d'un an de traitement supplémentaire.

- En l'absence de données méthodologiquement recevables permettant d'apprécier la différence de quantité d'effet entre les deux dosages de rivaroxaban (10 et 20 mg) sur le risque de récurrence thrombo-embolique veineux et le risque hémorragique, en particulier chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, la place respective de ces deux dosages selon le profil du patient ne peut pas être définie.

Le choix entre le dosage à 10 mg et celui à 20 mg, de même que la durée de traitement optimale, doivent être laissés à l'appréciation du praticien après évaluation individuelle approfondie du bénéfice attendu sur la réduction du risque de récurrence par rapport au risque de saignement.

Les données disponibles ne permettent pas de positionner le rivaroxaban 10 mg par rapport aux autres anticoagulants oraux disponibles dans la prévention prolongée.

Données cliniques

- Le rivaroxaban 10 mg a été évalué dans une étude ayant comparé le rivaroxaban 20 mg/j et 10 mg/j à l'acide acétylsalicylique (AAS) 100 mg/j, chez 3 365 patients ayant déjà reçu un anticoagulant pendant 6 à 12 mois suite à un épisode d'EP ou de TVP symptomatique et n'ayant pas d'indication évidente de poursuite. Le traitement supplémentaire était au maximum de 12 mois, dans la continuité du traitement initial.

La durée médiane de l'anticoagulation avant l'étude a été de 7,1 mois, celle dans l'étude de 9,5 mois. La durée totale du traitement anticoagulant a été comprise entre 18 et 23 mois pour près de la moitié des patients et supérieure à 24 mois pour 7,4%.

- L'incidence des récurrences symptomatiques de TVP ou d'EP, fatales ou non, a été plus faible sous rivaroxaban 20 mg et 10 mg que sous AAS 100 mg avec respectivement :

- 1,5% dans le groupe rivaroxaban 20 mg versus 4,4% dans le groupe AAS (HR=0,34 ; IC95% [0,20 ; 0,59], $p<0,0001$) ;
- 1,2% dans le groupe rivaroxaban 10 mg versus 4,4% dans le groupe AAS (HR=0,26 ; IC95% [0,14 ; 0,47], $p<0,0001$).

- L'incidence des hémorragies majeures a été faible dans les différents groupes. L'incidence globale des saignements confirmés de tous types a été plus élevée dans le groupe rivaroxaban 20 mg que dans les groupes rivaroxaban 10 mg et AAS 100 mg (17,0% versus 13,4% et 12,2% respectivement).

- Le bénéfice clinique net, évalué à titre exploratoire au travers d'un critère composite associant le critère principal et les hémorragies majeures, est apparu favorable au rivaroxaban 10 mg par rapport à l'AAS (1,5% versus 4,7% ; HR = 0,32 ; IC 95% [0,18-0,55]). Les résultats étaient du même ordre s'agissant de la comparaison entre le rivaroxaban 20 mg et l'AAS.

- Pour rappel, une étude a déjà évalué l'intérêt du rivaroxaban 20 mg dans la prévention prolongée à l'issue d'un traitement initial de 6 à 12 mois des récurrences de TVP et d'EP, également chez des patients n'ayant pas d'indication à poursuivre le traitement anticoagulant. Cette étude a démontré la supériorité du rivaroxaban 20 mg par rapport au placebo pour réduire le risque de récurrence d'ETE, avec une incidence d'hémorragies majeures respectivement de 0,7% et 0%. Les populations incluses dans ces 2 études n'étaient pas superposables.

- Le choix de l'acide acétylsalicylique comme comparateur est discutable, n'ayant pas d'AMM dans le traitement des TVP/EP et la prévention des récurrences, contrairement aux AVK ou à l'apixaban. La taille de l'effectif et le schéma de l'étude ne permettent pas de démontrer une non-infériorité du rivaroxaban à dose réduite (10 mg) par rapport au rivaroxaban à dose pleine (20 mg), en particulier chez les sous-groupes de patients à haut risque de récurrence. Or un enjeu majeur est de déterminer si, chez des patients ayant un risque élevé de récurrence, tel qu'un premier épisode de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) non provoquée ou, a fortiori, une MVTE non provoquée récidivante ou associée à un facteur persistant, le rivaroxaban à dose réduite (10 mg) est non-inférieur sur le risque de récurrence thrombo-embolique veineux et supérieur sur le risque hémorragique comparé à rivaroxaban poursuivi à dose pleine (20 mg).

La durée du traitement anticoagulant supplémentaire reçu dans le cadre de l'étude était courte par rapport à une indication théorique d'anticoagulation au long cours, potentiellement sans date d'arrêt prédéfinie. Les patients chez lesquels la poursuite d'un traitement anticoagulant à dose thérapeutique était indiquée au-delà du traitement initial de 6 à 12 mois ont été exclus de l'étude sans être définis. Les éléments ayant motivé la décision de prolonger le traitement au-delà de 6 ou 12 mois ne sont pas connus. La population étudiée était à risque modéré de récurrence thrombo-embolique avec 60% des patients inclus ayant un facteur provoquant de MVTE

associé, ce qui n'est pas a priori la population cible d'une extension de traitement au-delà de 6 mois de traitement initial. La transposabilité des résultats à une population plus âgée, à fonction rénale altérée et/ou à risque hémorragique plus élevé n'est pas assurée. Les résultats sont également difficilement transposables aux patients atteints de cancer du fait de leur faible représentativité dans l'étude.

- En l'absence de comparaisons avec les traitements anticoagulants déjà disponibles, l'impact du rivaroxaban 10 mg sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie dans cette indication n'est à ce jour pas démontré.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par XARELTO 10 mg est important.
- XARELTO 10 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie de prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP à l'issue d'un traitement anticoagulant initial d'au moins 6 mois.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 17 octobre 2018 (CT-16810) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »