

SYNTHÈSE

rivaroxaban

XARELTO 2,5 mg,

comprimé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 21 septembre 2022

- Antithrombotique
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) dans la prévention des événements athérothrombotiques, en association avec l'acide acétylsalicylique, **uniquement chez les patients adultes présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) sévère ayant récemment justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur, chirurgicale ou endovasculaire**, chez lesquels XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) est instauré dans les 10 jours suivant la revascularisation.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques de l'AMM.

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique de prévention des événements athérothrombotiques des patients adultes avec une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) sévère ayant récemment justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge de la maladie coronarienne stable et de la maladie artérielle périphérique vise essentiellement à réduire les symptômes et à prévenir les événements cardiovasculaires futurs et notamment le décès. Celle-ci repose sur la gestion du mode de vie du patient et sur le contrôle des facteurs de risque notamment par un traitement médicamenteux.

Dans le syndrome coronarien chronique (maladie coronarienne), le traitement médicamenteux de prévention secondaire comporte une association d'antithrombotiques, d'hypolipémiants, d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA-2). Le traitement antithrombotique est adapté à chaque patient coronarien en fonction du

risque ischémique, du risque hémorragique et du contexte clinique. Chez le patient en rythme sinusal ayant un antécédent d'infarctus ou de revascularisation myocardique :

- l'aspirine à faible dose (75 à 100 mg par jour) est recommandée ;
- le clopidogrel est recommandé en alternative à l'aspirine en cas d'intolérance à cette dernière (utilisation hors AMM) ;
- le clopidogrel pourrait être préféré à l'aspirine chez les patients ayant une artériopathie périphérique (symptomatique ou non) et chez ceux ayant un antécédent d'AVC ischémique ou d'accident ischémique transitoire.

Chez les patients à haut risque ischémique ou à risque modéré, l'association d'un deuxième anti-thrombotique (antiplaquettaire ou anticoagulant oral direct) à l'aspirine pour la prévention secondaire à long terme doit être envisagée chez les patients qui ont un risque élevé d'événements ischémiques et en l'absence de risque élevé de saignement.

Dans la maladie artérielle périphérique symptomatique, pour la prévention secondaire des événements athérothrombotiques, un antiplaquettaire est indiqué chez les patients ayant une MAP symptomatique ou ayant bénéficié d'une procédure de revascularisation. Dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), MAP la plus fréquente, les différentes recommandations nationales et internationales préconisent un traitement antiagrégant plaquettaire au long cours par aspirine (75 à 325 mg/jour) ou par clopidogrel (75 mg/jour) chez les patients symptomatiques (grade IA). Ce traitement est également recommandé chez les patients ayant subi une revascularisation. Après une revascularisation percutanée périphérique avec pose de stent, une bithérapie associant aspirine à faible dose et clopidogrel est recommandée pendant 1 mois. Au-delà, du fait de l'artériopathie et du risque cardiovasculaire élevé, le traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine ou clopidogrel) est poursuivi au long cours.

Chez les patients porteurs d'une endoprothèse pour cause non athéromateuse, aucune recommandation n'a été établie.

En cas d'AOMI asymptomatique, il n'y a pas d'indication à la prescription d'un antiplaquettaire en 1ère intention.

Place du médicament

Pour rappel, sur la base des résultats de l'étude COMPASS, la Commission a considéré que XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique de prévention secondaire des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une maladie coronarienne et/ou une maladie artérielle périphérique à haut risque d'événement ischémique (cf. avis de la Commission du 9 octobre 2019).

Compte tenu des résultats de la nouvelle étude VOYAGER-PAD ayant évalué XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) en association avec l'acide acétylsalicylique par rapport à l'acide acétylsalicylique seul, avec ou sans clopidogrel, chez des patients adultes présentant une AOMI sévère ayant récemment justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur, et notamment :

- du bénéfice modeste de l'ajout de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) au traitement antiplaquettaire en termes de réduction des événements ischémiques, essentiellement porté par la diminution des ischémies aiguës du membre inférieur, sans gain sur la mortalité sur une durée de suivi médiane de 28 mois ;

- des incertitudes liées à un éventuel surrisque de décès cardio-vasculaires avec le rivaroxaban 2,5 mg chez les patients ayant eu une revascularisation endovasculaire, non suggéré par les données chez les patients ayant eu une revascularisation chirurgicale ;
- du surrisque associé d'événements hémorragiques, majeurs et non majeurs, mais sans augmentation du risque d'hémorragies fatales ou intracrâniennes ;

La Commission considère que la prescription de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban), en prévention secondaire des événements athérombotiques, peut être envisagée **uniquement chez les patients adultes présentant une AOMI sévère ayant récemment justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur, chirurgicale ou endovasculaire, uniquement si** le clinicien juge que la balance bénéfice/risque de ce traitement est favorable.

Si une bithérapie antiplaquettaire associant le clopidogrel à l'acide acétylsalicylique est justifiée, celle-ci doit être de courte durée (53,0 % des patients de l'étude VOYAGER-PAD ont reçu un traitement de fond par clopidogrel d'une durée médiane de 31 jours).

On ne dispose actuellement d'aucune étude ayant évalué l'intérêt de l'association rivaroxaban 2,5 mg/acide acétylsalicylique en comparaison au clopidogrel seul, autre antiagrégant plaquettaire recommandé au long cours après revascularisation chez des patients avec AOMI sévère.

XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) ne doit pas être utilisé chez les patients ayant récemment bénéficié de procédures de revascularisation et recevant déjà une bithérapie antiplaquettaire en raison d'antécédents d'AVC ou d'AIT, car non évalués dans l'étude VOYAGER-PAD.

La Commission souhaite souligner l'importance d'une réévaluation régulière d'un traitement anti-coagulant prolongé afin de prendre en compte tout nouvel élément clinique susceptible de remettre en cause la pertinence de son maintien. La durée du traitement sera déterminée au cas par cas pour chaque patient en tenant compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements. À noter qu'à ce jour on ne dispose pas de données documentant l'intérêt du maintien du rivaroxaban 2,5 mg au-delà de 3 ans de traitement (durée de suivi médiane de 28 mois dans VOYAGER-PAD).

XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) n'a pas de place dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne symptomatique à haut risque d'événements ischémiques.

Recommandations particulières

➔ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu de :

- la quantité d'effet modeste de la bithérapie par rivaroxaban et acide acétylsalicylique par rapport à la monothérapie par acide acétylsalicylique ;
- du surrisque hémorragique associé à l'intensification du traitement antithrombotique ;
- des difficultés d'identification des patients pouvant tirer un bénéfice de cette stratégie ;

la Commission préconise que la décision d'instauration du traitement par XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) après revascularisation du membre inférieur chez des patients avec AOMI sévère soit réservée à des médecins spécialisés en cardiologie, médecine vasculaire, chirurgie vasculaire ou anesthésie-réanimation.

→ Autres demandes

La Commission souhaite souligner l'importance d'une réévaluation régulière d'un traitement anti-coagulant prolongé afin de prendre en compte tout nouvel élément clinique susceptible de remettre en cause la pertinence de son maintien.