

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 décembre 2014

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 23 juillet 2014
a fait l'objet d'une audition le 19 novembre 2014.
L'avis définitif a été adopté le 17 décembre 2014.*

XARELTO 10 mg, comprimés pelliculés

B/5 (CIP : 34009 388 381 0 7)

B/10 (CIP : 34009 388 382 7 5)

B/30 (CIP : 34009 388 383 3 6)

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)

XARELTO 20 mg, comprimés pelliculés

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

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

Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS

DCI	Rivaroxaban
Code ATC (2013)	B01AF01 (Antithrombotique inhibiteur direct du facteur Xa)
Motifs de l'examen	Renouvellement de l'inscription Réévaluation des anticoagulants oraux d'action directe en application de l'article R-163-4 du Code de la Sécurité Sociale suite à une saisine de Madame la Ministre des Affaires Sociale et de la Santé.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« XARELTO 10 mg - Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). XARELTO 15 mg et XARELTO 20 mg - 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. - Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable). »

En prévention des événements thromboemboliques veineux, en chirurgie programmée de la hanche ou du genou :

SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1^{ère} intention

En prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire :

SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de XARELTO, comme celle de PRADAXA et d'ELIQUIS, dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire, n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;- chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.
Recommandations de la Commission	<p>La Commission de la transparence souhaite réévaluer les anticoagulants d'action directe, dans un délai de 1 an, sur la base des études d'observations ainsi que des modifications éventuelles de la stratégie thérapeutique.</p>

En traitement et prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires :

SMR	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1^{ère} intention

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (européenne)	Dates initiales (procédure centralisée) : - 30 septembre 2008 : thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique (comprimés à 10 mg) - 9 décembre 2011 : prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) en cas de FANV et traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention de leurs récides (comprimés à 15 et 20 mg) - 15 novembre 2012 : traitement des embolies pulmonaires (EP) et prévention de leurs récides (comprimés à 15 et 20 mg).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2013 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Agents Antithrombotiques B01AF Inhibiteurs directs du facteur Xa B01AF01 Rivaroxaban

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité XARELTO 10 mg comprimé réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 6/05/2009 par arrêté du 30/04/2009 (JO du 06/05/2009). La demande de réinscription concerne également XARELTO 15 mg comprimé (B/14 ; B/28 et B/42) et XARELTO 20 mg comprimé (B/14 et B/28) dans le cadre d'un renouvellement conjoint.

En vertu de l'article R.163-4 du code de la sécurité sociale, la Commission a été sollicitée¹ par Madame la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé afin de disposer d'un avis de la Commission de la transparence sur une éventuelle modification des conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques à base d'un anticoagulant oral non antivitamine K (PRADAXA, XARELTO, ELIQUIS), en particulier compte tenu de la place de ces molécules dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral chez les patients présentant une fibrillation atriale non valvulaire.

Pour rappel, le principe actif de XARELTO, le rivaroxaban, un anticoagulant non antivitamine K, est un inhibiteur direct du facteur Xa. L'inhibition du facteur Xa inhibe la formation de thrombine et le développement du thrombus. Le rivaroxaban n'inhibe pas la thrombine (facteur II activé). Aucun effet sur les plaquettes n'a été montré.

¹ Saisine du 23 janvier 2014.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

XARELTO 10 mg

- « Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). »

XARELTO 15 mg et XARELTO 20 mg

- « 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 des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable). »

04 POSOLOGIE

04.1 En prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie programmée

« La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue.

La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique.

- Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée.
- Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée.

Populations particulières :

Insuffisance rénale :

- 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.
- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min).

04.2 En prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques liés à la fibrillation atriale non valvulaire

« 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. »

04.3 En traitement et prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires

« La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences 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. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se fonder sur la présence de facteurs de risques, transitoires (par exemple, chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. »

Dans toutes les indications :

- 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.
- Aucun ajustement posologique n'est préconisé selon l'âge, le poids ou le sexe.

Chez l'insuffisant rénal :

« 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.

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 :

- o Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour.
- o Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences 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 20 mg en une seule prise par jour. Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). »

Patients à risque hémorragique :

« Comme les autres médicaments antithrombotiques, le rivaroxaban n'est pas recommandé chez les patients présentant un risque de saignement accru, notamment dans les cas suivants :

- syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis ;
- hypertension artérielle sévère non contrôlée ;
- maladie gastro-intestinale sans ulcération active pouvant potentiellement entraîner des complications hémorragiques (par exemple maladie inflammatoire chronique des intestins, œsophagite, gastrite et reflux gastro-œsophagien) ;
- rétinopathie vasculaire ;
- bronchectasie ou antécédents de saignement pulmonaire. »

Patients porteurs de valves artificielles :

« La sécurité et l'efficacité de Xarelto n'ont pas été étudiées chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques ; aucune donnée ne permet donc d'affirmer que XARELTO 20 mg (15 mg chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère) permet une anticoagulation appropriée dans cette population de patients. L'utilisation de XARELTO n'est donc pas recommandée chez ces patients.

XARELTO n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine non fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire hémodynamiquement instable ou susceptible de bénéficier d'une thrombolyse ou d'une embolectomie pulmonaire dans la mesure où la tolérance et l'efficacité de XARELTO n'ont pas été établies dans ces situations cliniques. »

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Les évaluations antérieures de XARELTO dans ses différentes indications par la Commission de la transparence sont les suivantes :

XARELTO 10 mg :

Indication	Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).
Date de l'avis (motif de la demande)	21 janvier 2009 (inscription)
SMR (libellé)	Le service médical rendu par XARELTO 10 mg en comprimé est important
ASMR (libellé)	XARELTO 10 mg en comprimé apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à LOVENOX (énoxaparine) pour la 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).
Population cible (libellé)	La population cible peut être estimée à 200 000 patients pour l'année 2009. Cette estimation tend à surévaluer la population cible susceptible de bénéficier d'une thromboprophylaxie par rivaroxaban compte tenu de la prévalence de l'insuffisance rénale sévère dans la population la plus âgée.

XARELTO 15 mg, XARELTO 20 mg :

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.
Date de l'avis (motif de la demande)	14 mars 2012 (inscription, nouveau dosage pour une nouvelle indication)
SMR (libellé)	Le service médical rendu par XARELTO est important.
ASMR (libellé)	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 antivitamine K.
Population cible (libellé)	La population cible de XARELTO est estimée à environ 500 000 personnes

XARELTO 15 mg, XARELTO 20 mg

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.
Date de l'avis (motif de la demande)	14 mars 2012 (extension d'indications)
SMR (libellé)	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
ASMR (libellé)	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).
Population cible (libellé)	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 (vieillesse de la population), on peut raisonnablement estimer que la population cible devrait se situer plutôt dans la partie haute de l'estimation.

XARELTO 15 mg, XARELTO 20 mg :

Indication	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.
Date de l'avis (motif de la demande)	12 juin 2013 (extension d'indications)
SMR (libellé)	Le service médical rendu par XARELTO est important dans cette extension d'indication. La Commission souligne que les données disponibles (étude EINSTEIN-EP) portent sur des patients ayant majoritairement reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux à la phase aiguë (24-36 ^{èmes} heures) de l'embolie pulmonaire.
ASMR (libellé)	La Commission considère que XARELTO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement des embolies pulmonaires (EP) et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.
Population cible (libellé)	En faisant l'hypothèse que toutes les embolies pulmonaires sont traitées en milieu hospitalier en France, la population cible de XARELTO peut être estimée chaque année à 53 000 patients.

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge - Chirurgie hanche/genou	
	Oui/Non (date de début)	Périmètres (indications) et conditions particulières
ALLEMAGNE	Oui - 30/09/2008	
ROYAUME UNI	Oui - 01/10/2008	/
ESPAGNE	Oui - 20/05/2009	Le taux de remboursement varie en fonction du revenu. Remboursement à 90% pour les personnes ayant une maladie chronique
ITALIE	Oui - 08/07/2009	Pour adultes de plus de 18 ans
CANADA	Oui - 01/05/2009	Le taux de remboursement varie selon la province et le plan de santé.

Pays	Prise en charge – Prévention des AVC/ES si FANV	
	Oui/Non (date de début)	Périmètres (indications) et conditions particulières
ALLEMANGNE	Oui - 19/12/2011	Droit d'ordonnance = 10% du prix public avec un maximum de 10€
ROYAUME UNI	Oui - 19/12/2011	/
ESPAGNE	Oui - 28/06/2012	Le taux de remboursement varie en fonction du revenu. Remboursement à 90% pour les personnes ayant une maladie chronique
ITALIE	Oui - 29/08/2013	Pour les personnes ayant un risque élevé d'accident vasculaire cérébral ou la fibrillation auriculaire
CANADA	Oui - 30/04/2012	Le taux de remboursement varie selon la province et le plan de santé. Public : remboursé en deuxième ligne après la Warfarine. Privé : remboursé en première ligne

Pays	Prise en charge -Thrombose veineuse	
	Oui/Non (date de début)	Périmètres (indications) et conditions particulières
ALLEMANGNE	Oui - 19/12/2011	Droit d'ordonnance = 10% du prix public avec un maximum de 10€
ROYAUME UNI	Oui - 19/12/2011	/
ESPAGNE	Non	/
ITALIE	Oui - 29/08/2013	/
CANADA	Oui	Le remboursement varie selon la province et le plan de santé

Pays	Prise en charge – Embolie pulmonaire	
	Oui/Non (date de début)	Périmètres (indications) et conditions particulières
ALLEMANGNE	Oui	/
ROYAUME UNI	Oui	/
ESPAGNE	Non	/
ITALIE	Non	/
CANADA	Oui	Le remboursement varie selon la province et le plan de santé

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 En prévention des ETEV en chirurgie programmée

Les comparateurs cliniquement pertinents de XARELTO sont :

NOM (DCI)	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR* (Libellé)
ELIQUIS 2,5 mg (apixaban) BMS	Oui anti-Xa	Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.	18/01/2012	Important	ASMR IV par rapport à l'énoxaparine en termes d'efficacité
PRADAXA 75 et 110 mg (dabigatran) Boehringer Ingelheim)	Non (inhibiteur directe thrombine)	Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.	16/07/2008 03/12/2014	Important Modéré	ASMR V par rapport à l'énoxaparine Inchangée

Les autres comparateurs sont les HBPM, HNF, ARIXTRA 2,5 mg pour la thromboprophylaxie initiale et les anticoagulants oraux antivitamine K (warfarine, acénocoumarol, fluidione) pour la thromboprophylaxie prolongée².

07.2 En prévention des AVC/ES chez les patients ayant une FANV

Les comparateurs cliniquement pertinents de XARELTO sont :

NOM (DCI)	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR* (Libellé)
ELIQUIS 2,5 et 5 mg (apixaban) BMS	Oui anti-Xa	Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq II).	12/06/2013 03/12/2014	Important Important	ASMR V par rapport aux AVK ASMR IV par rapport aux AVK
PRADAXA 110 et 150 mg (dabigatran) Boehringer Ingelheim)	Non (inhibiteur directe thrombine)	Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II) ; diabète ; hypertension artérielle.	29/02/2012 03/12/2014	Important Modéré	ASMR V par rapport aux AVK Inchangée

Les autres comparateurs sont les anticoagulants oraux antivitamine K (warfarine, acénocoumarol, fluidione), et l'acide acétylsalicylique à la posologie de 75 à 325 mg/j.

² L'intérêt d'un traitement prophylactique en chirurgie orthopédique de hanche après l'intervention a été établi pour l'énoxaparine durant 4 à 5 semaines (LOVENOX) et pour la daltéparine (FRAGMINE) jusqu'à 35 jours. Pour les autres HBPM et le fondaparinux (ARIXTRA), la durée de traitement préconisée est de 10 jours dans la majorité des cas, un relais par antivitamine K (AVK) devant ensuite être envisagé.

07.3 En traitement et prévention des récurrences des TVP et EP

Dans le traitement curatif des EP et des TVP :

NOM (DCI)	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
INNOHEP (tinzaparine) Léo	non (HBPM)	Traitement curatif des EP sans signes de gravité, en l'absence de pathologie cardiopulmonaire préexistante et à l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical. Lorsque des signes d'instabilité hémodynamique sont présents, l'héparine non fractionnée et éventuellement la thrombolyse ou l'embolectomie chirurgicale doivent être préférées. Ce traitement n'est pas indiqué chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale récente.	28/3/2001	Important	ASMR IV en termes de commodité d'emploi par rapport aux autres HBPM dans le traitement curatif des TVP (1996), ASMR confirmé lors de l'extension au traitement curatif des EP en 2001
LOVENOX (énoxaparine) Sanofi	non (HBPM)	Traitement curatif TVP constituées, avec ou sans EP sans signe de gravité clinique, à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.	6/07/2005		ASMR V
CALCIPARINE (héparine calcique) Sanofi	non (HNF)	Traitement des TVP constituées et de l'embolie pulmonaire, à la phase aiguë.	ND*		ND
HEPARINE CHOAY (héparine sodique) Sanofi	non (HNF)	Traitement des TVP constituées et de l'embolie pulmonaire, à la phase aiguë.	ND		ND
ARIXTRA (fondaparinux) GSK	non (anti-Xa)	Traitement des TVP aiguës et des EP aiguës de l'adulte, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.	15/5/2013		ASMR V dans la stratégie de traitement
SINTROM MINI-SINTROM (acénocoumarol) Novartis Pharma	non (AVK)	Traitement des TVP et de l'EP ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine	ND		ND
PREVISCAN (Fluindione) Merck Santé					
COUMADINE (Warfarine) Bristol-Myers Squibb					

ND : non disponible. TVP : thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire, CPT : classe pharmacothérapeutique. ND : non disponible.

Dans le traitement curatif des TVP :

NOM (DCI)	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
FRAGMINE (daltéparine) Pfizer	non (HBPM)	Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées	ND	Important	ND
FRAXODI (nadroparine) GSK					
FRAXIPARINE (nadroparine) GSK					

CPT : classe pharmaco-thérapeutique

Dans la prévention des récurrences sous forme d'EP et de TVP :

NOM (DCI)	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
SINTROM MINI-SINTROM (acénocoumarol) Novartis Pharma	non (AVK)	Traitement des TVP et de l'EP ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine	ND	Important	ND
PREVISCAN (Fluindione) Merck Santé					
COUMADINE (Warfarine) Bristol-Myers Squibb					

TVP : thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire, CPT : classe pharmaco-thérapeutique

► **Conclusion**

Les médicaments cités sont tous, par indication, les comparateurs cliniquement pertinents de XARELTO.

08 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Les nouvelles données disponibles sont de deux types :

- méta-analyses d'essais randomisés : seules celles ne concernant que les effets du rivaroxaban, sans regroupement en un groupe indistinct, dits nouveaux anticoagulants oraux (NACO), sont prises en compte, dans la mesure où elles peuvent permettre d'établir des comparaisons entre le rivaroxaban et les autres médicaments de référence (énoxaparine ou warfarine selon l'indication) ou par rapport aux deux autres NACO disponibles en France, l'apixaban et le dabigatran.
- études pharmaco-épidémiologiques. Elles permettent d'évaluer les modalités d'usage, en comparant l'utilisation en conditions réelles d'utilisation à celles spécifiées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). A condition d'être de très grande puissance, elles peuvent également permettre l'évaluation du profil de tolérance du rivaroxaban en dehors du risque hémorragique. En revanche, l'efficacité et la sécurité hémorragiques sont extrêmement difficiles, voire impossibles à étudier du fait du biais d'indication. Au mieux, ces études pourraient fournir une estimation de la fréquence des accidents thrombotiques ou thrombo-emboliques et des hémorragies majeures en conditions réelles d'utilisation et en comparaison à ce qui est attendu à partir des résultats des études cliniques. Cependant, les biais de sélection affectant aussi bien les essais randomisés que les études pharmaco-épidémiologiques rendent ces comparaisons inappropriées.

Dans le cadre de la demande de renouvellement d'inscription et de la réponse à la saisine, l'analyse des données disponibles de XARELTO vise à répondre aux questions soulevées lors des évaluations pour la primo-prescription : apport et place du rivaroxaban dans la stratégie thérapeutique au regard de son efficacité clinique et de son profil de tolérance (risque hémorragique, données de pharmacovigilance), en comparaison aux médicaments de référence (énoxaparine, autres NACO selon l'indication). Dans la sélection des études décrites, le niveau de preuve des études a été pris en compte.

08.1 En prévention des ETEV en chirurgie programmée

8.1.1 Etudes randomisées

Pour rappel, l'évaluation initiale repose essentiellement sur deux études de phase III démontrant la non-infériorité et la supériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine. Il s'agit des études européennes :

- RECORD 1 (étude 11354), après chirurgie programmée pour pose d'une prothèse totale de hanche (PTH) versus énoxaparine 40 mg/j, sur 5 semaines.
- RECORD 3 (étude 11356), après chirurgie programmée pour pose d'une prothèse totale de genou (PTG) versus énoxaparine 40 mg/j, sur 2 semaines.

Les résultats d'efficacité de deux autres études de phase III n'avaient pas été pris en compte :

- après PTH, l'étude RECORD 2 avait pour objectif de démontrer la supériorité de 5 semaines de thromboprophylaxie par le rivaroxaban par rapport à 2 semaines de thromboprophylaxie par l'énoxaparine. Les deux bras de cette étude ont différé par l'agent antithrombotique administré et par la durée de la thromboprophylaxie : il n'est donc pas possible de déterminer si ces résultats sont dus au médicament et/ou à la durée de la thromboprophylaxie. De plus, le schéma d'administration de l'énoxaparine diffère de celui recommandé par l'AMM.
- après PTG, dans l'étude RECORD 4, le schéma d'administration de l'énoxaparine (30 mg x 2/j) diffère de celui recommandé par l'AMM.

Aucune nouvelle étude randomisée n'a été réalisée depuis le dernier avis de la Commission du 21 janvier 2009.

8.1.2 Méta-analyses de comparaisons directes

Le laboratoire a soumis plusieurs analyses groupées comparatives. Leur méthodologie ne permet pas de faire de comparaisons indirectes avec les deux autres NACO : le dabigatran et l'apixaban. mais permet la comparaison directe du rivaroxaban à l'énoxaparine. Ces méta-analyses^{3, 4, 5} ne sont pas présentées car pour la première, l'étude RECORD 4 (thromboprophylaxie après PTG) a été prise en compte alors que le schéma d'administration de l'énoxaparine (30 mg X 2/j) diffère de celui recommandé par l'AMM ce qui est à l'origine d'une hétérogénéité importante (I2 > 73%). Pour les 2 autres, les études RECORD 4 et RECORD 2 ont été prises en compte, entraînant une forte hétérogénéité (I2 > 83%).

8.1.3 Méta-analyses de comparaisons indirectes

Depuis l'avis de la Commission du 21/01/2009, aucune étude de comparaison directe entre le rivaroxaban et le dabigatran (PRADAXA) ou l'apixaban (ELIQUIS) n'est disponible. Les résultats de huit méta-analyses de comparaisons indirectes en réseau entre ces trois médicaments sont cités par le laboratoire :

- quatre d'entre elles ont comparé le dabigatran au rivaroxaban et à l'apixaban (Cohen et al, 2012⁶ ; Gómez-Outes et al, 2012⁷ ; Harenberg et al, 2012⁸ ; Maratea et al, 2011⁹) ;
- trois autres ont comparé le dabigatran au rivaroxaban (LeReun et al, 2011¹⁰ ; Loke et al, 2011¹¹ ; Trkulja et al, 2010¹²).

Les méta-analyses en réseau peuvent être sensibles à l'hétérogénéité des études incluses, lorsque celles-ci portent sur des paramètres pour lesquels il existe une interaction avec l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité comparatives des traitements inclus. Les analyses en sous-groupes des études du dabigatran n'ont pas identifié de facteurs d'interaction. D'autre part, comme dans toute méta-analyse, l'hétérogénéité des définitions des événements étudiés peut entraîner des estimations peu pertinentes lorsqu'elles sont considérées ensemble. Certaines de ces méta-analyses ont pris en compte des études réalisées avec l'énoxaparine à la posologie de 60 mg/j (schéma d'administration non utilisée en Europe). Comme la comparaison indirecte au dabigatran et à l'apixaban passe par la comparaison à l'énoxaparine, si ce comparateur est utilisé de manière

³ Alvarenga Yoshida R de, Bonetti Yoshida W, Abreu Maffei FH de, Dib R el, Nunes R, Almeida Rollo H. Systematic review of randomized controlled trials of new anticoagulants for venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgeries, compared with enoxaparin. *Ann Vasc Surg* 2013 ;27:355-69

⁴ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Dabigatran or rivaroxaban versus other anticoagulants for thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: systematic review of comparative clinical-effectiveness and safety. *CADTH Technol Overv* 2010;1:e0111.

⁵ Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. Apixaban and rivaroxaban safety after hip and knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012;17:266-76.

⁶ Cohen A, Drost P, Mitchell S, Simon TA. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism following elective knee or hip replacement: systematic review and network meta-analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2012;18: 611-27

⁷ Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ* 2012;344:e3675.

⁸ Harenberg J, Marx S, Dahl OE, Marder VJ, Schulze A, Wehling M et al. Interpretation of endpoints in a network meta-analysis of new oral anticoagulants following total hip or total knee replacement surgery. *Thromb Haemost* 2012;108:903-12.

⁹ Maratea D, Fadda V, Trippoli S, Messori A. Prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery: indirect comparison of three new oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2011;9:1868-70.

¹⁰ LeReun C, Wells P, Diamantopoulos A, Rasul F, Lees M, Sengupta N. An indirect comparison, via enoxaparin, of rivaroxaban with dabigatran in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement. *J Med Econ* 2011;14:238-44.

¹¹ Loke YK, Kwok CS. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism – systematic review and adjusted indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:111-24.

¹² Trkulja V, Kolundžić V. Rivaroxaban versus dabigatran for thromboprophylaxis after joint-replacement surgery: exploratory indirect comparison based on meta-analysis of pivotal clinical trials. *Croat Med J* 2010; 51: 113-23.

hétérogène ou inappropriée, les comparaisons indirectes le sont aussi. De ce fait, les méta-analyses en réseau ne distinguant pas les doses d'énoxaparine ne sont pas prises en compte.

Sur ces bases, six de ces méta-analyses n'ont pas été retenues pour les raisons suivantes :

- **Gomez Outes et al, 2012** : Les comparaisons indirectes n'ont pas distingué les doses de dabigatran, ont inclus l'étude RECORD 2 (durée de traitement plus longue sous rivaroxaban que sous énoxaparine) et RE-MOBILIZE (énoxaparine : 60 mg/j).
- **Harenberg et al, 2012(a)** : La méthodologie n'est pas suffisamment décrite, elle a inclus RE-MOBILIZE et les études de phase II du rivaroxaban et de l'apixaban, dont une réalisée en ouvert.
- **Maraeta et al, 2011** : Elle inclut l'étude RECORD 2.
- **Loke et al, 2011** : Les analyses selon la dose de dabigatran ont assemblé les doses d'énoxaparine, alors que les analyses selon la dose d'énoxaparine ont assemblé les doses de dabigatran.
- **Trkulja et al, 2010** : Elle a inclus RECORD 2, a assemblé aussi bien les doses de dabigatran que celles de l'énoxaparine.
- **Adam S et al, 2013** : Il s'agit d'une revue systématique qui fait état des résultats de comparaisons indirectes non retenues (Gomez Outes et al, 2012 ; Loke et al, 2011).

Résumé des comparaisons indirectes retenues :

- **Rivaroxaban versus dabigatran (LeReun et al, 2011)**

Cette méta-analyse a inclus RECORD 1 et RECORD 3 pour le rivaroxaban, et RENOVATE II (étude récente faite avec dabigatran). Les comparaisons indirectes ont été effectuées séparément pour la chirurgie de hanche et du genou, uniquement pour le dabigatran 220 mg/j. Les résultats montrent une supériorité du rivaroxaban sur le critère principal d'efficacité (ETEV ou décès), tant pour la chirurgie de hanche (RR=0,34 IC95% [0,18 ; 0,64]) que pour celle du genou (RR=0,53 IC95% [0,39 ; 0,71]). En ce qui concerne les hémorragies majeures, les estimations ponctuelles sont proches de 1 et les intervalles de confiance larges, ne permettant de conclure ni en chirurgie de hanche (0,95 IC95% [0,44 ; 2,03]), ni de genou (RR=1,10 [0,37 ; 3,31]).

- **Rivaroxaban versus apixaban (Cohen et al, 2012)**

Cette méta-analyse analyse séparément les essais de thromboprophylaxie sur prothèses totales de hanche et de genou et les comparaisons sont faites par rapport à l'apixaban. Aucune différence n'est mise en évidence entre rivaroxaban et apixaban en chirurgie de hanche comme de genou pour les critères ETEV/décès, ETEV majeurs et sur les hémorragies majeures (notamment quand les études RECORD 2 et RECORD 4 ne sont pas prises en compte dans l'analyse).

8.1.4 Etudes observationnelles

A- Etude XAMOS (cf. Annexe 1)

Méthodologie

L'étude XAMOS est une étude de cohorte internationale ayant inclus des patients ayant reçu une prothèse totale de hanche ou de genou ou ayant eu une intervention majeure du membre inférieur après fracture (dans les pays où XARELTO a l'AMM dans cette indication). Il y avait deux groupes non randomisés recevant soit du rivaroxaban, soit un traitement « standard » (HBPM, fondaparinux, dabigatran, AVK, aspirine : groupe contrôle) pour la prophylaxie des événements thrombotiques veineux.

Cela confère à cette étude observationnelle l'avantage d'être comparative. La non inclusion des patients ayant une contre-indication ou des interventions pour fracture dans les pays ne reconnaissant pas au rivaroxaban cette indication limite cependant l'évaluation d'un possible mésusage.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer les événements indésirables graves et non graves tels que les saignements, les événements thromboemboliques symptomatiques, les événements indésirables peu fréquents et les décès toutes causes.

La comparaison des résultats sous rivaroxaban à ceux sous traitement autre (analyse principale) ou sous HBPM seulement a été ajustée sur un score de propension afin de réduire la confusion par indication. Il n'est cependant jamais possible de savoir dans quelle mesure un ajustement par score de propension permet de protéger contre la confusion par indication. L'analyse était prévue dans de nombreux sous-groupes, ce qui favorise l'émergence de différences dues seulement aux variations d'échantillonnage.

Résultats

Un total de 17 701 patients a été inclus, pour aboutir à une population de sécurité de 17 413 patients (1 877 inclus en France), ce qui confère à l'étude une puissance suffisante pour générer d'éventuels signaux de pharmacovigilance. Dans la population contrôle (N=8 635), la majorité des patients a été traitée par HBPM (N=7 055) ; les traitements les plus fréquemment prescrits chez les autres patients étant le fondaparinux (N=683) et le dabigatran (N=473). Les proportions ont été peu différentes en France, sauf pour le dabigatran davantage utilisé en France (156/891, soit 17,6% des traitements « standard ») qu'en Europe (473/8635, soit 5,5% des traitements « standard »).

Données d'utilisation (sous-groupe des patients recrutés en France)

Les caractéristiques démographiques des patients ont été proches de celles constatées dans les essais RECORD.

Une administration tardive du médicament (>10h et ≤24h) a été constatée dans 29% des cas sous rivaroxaban et 28% sous traitement standard. Une administration au-delà de 24h a été constatée respectivement chez 3% et 7% des patients, suggérant que des problèmes autres que celui de la capacité d'ingestion de formes solides ont été à l'origine du retard (hémorragies post-chirurgicales essentiellement).

La durée moyenne de traitement n'a pas différé selon le groupe et a été de 36 jours (traitement par rivaroxaban) et 35 jours (traitement standard) après PTH et respectivement de 30 et 27 jours après PTG. L'allongement de la durée de traitement après PTG est donc le reflet d'une pratique des prescripteurs, indépendamment du traitement utilisé.

Événements thromboemboliques symptomatiques (population globale)

Il y a eu significativement moins d'événements thromboemboliques symptomatiques dans le groupe rivaroxaban que dans le groupe standard dans l'analyse ajustée (OR=0,69 IC95% [0,56 ; 0,85]).

Hémorragies (population globale)

Selon la définition des hémorragies majeures dans les études RECORD, il n'y a pas eu de différence sur le risque d'hémorragie majeure avec le rivaroxaban par comparaison aux traitements standards (analyse ajustée : OR=1,35, IC95% [0,94 ; 1,93]). Le risque de saignement non-majeur a été plus élevé chez les patients traités par rivaroxaban qu'avec le traitement standard (OR=1,52, IC95% [1,35 ; 1,71]).

Autres événements indésirables (population globale)

L'étude XAMOS n'a pas identifié de signal de tolérance sous rivaroxaban en comparaison du traitement standard.

Une étude post-inscription (ERITHREA) a été mise en place en France par le laboratoire afin de répondre aux demandes de la Commission (conformité de la prescription à l'AMM, caractéristiques des patients français traités, fréquence de survenue des ETEV et impact sur l'organisation des soins en comparaison au traitement par HBPM). Il s'agit d'une étude sur base de données du SNII-RAM et du PMSI dont les résultats sont annoncés début 2015.

B- Autres études observationnelles

D'autres études observationnelles^{13,,14,15,16,17} ont été soumises. Il s'agit d'études rétrospectives, non randomisées, sur bases de données avec des effectifs assez réduits. Ces études suggèrent une augmentation de la fréquence des complications sur site opératoire (cicatrice) en cas de traitement par rivaroxaban. Les auteurs concluent à la nécessité de réaliser des essais cliniques contrôlés et randomisés sur ce critère de jugement.

08.2 En prévention des AVC/ES chez les patients ayant une FANV

Pour rappel, l'évaluation initiale du rivaroxaban dans cette indication repose essentiellement sur une étude pivot, ROCKET AF, qui a comparé en double-insu le rivaroxaban (20 mg/j ou 15 mg/j en cas d'insuffisance rénale modérée) à la warfarine (ajustée sur l'obtention d'un INR cible compris entre 2 et 3) chez des patients ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV). Le critère de jugement était 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 une durée médiane de 18 mois. Le pourcentage moyen de patients ayant un INR dans la zone cible (INR 2-3) a été de 55,16% (médiane 57,83%) dans le groupe warfarine. L'étude ROCKET AF a établi la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine en termes de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique, mais pas sa supériorité dans la population en intention de traiter. Le pourcentage d'arrêts de traitement liés aux effets indésirables a été similaire dans les deux groupes (de l'ordre de 15%). L'incidence des hémorragies majeures et/ou « non majeures mais cliniquement significatives » a été similaire dans les deux groupes. Dans le groupe rivaroxaban il y a eu moins d'hémorragies mortelles (0,24 versus 0,48/100 patients année ; HR = 0,50 ; p=0,003), intracrâniennes (0,49 versus 0,74/100 patient-année ; HR = 0,67 ; p=0,019) et concernant des organes critiques (0,82 versus 1,18/100 patients-année ; HR = 0,69 ; p=0,007) que dans le groupe warfarine. A noter que l'incidence des hémorragies gastro-intestinales a été de 1,13% sous rivaroxaban et de 0,84% sous warfarine. Aucune différence sur la mortalité toutes causes n'a été mise en évidence.

8.2.1 Etude randomisée

Aucune nouvelle étude randomisée n'a été réalisée depuis le dernier avis de la Commission du 14 mars 2012.

8.2.2 Méta-analyses de comparaisons indirectes

Le laboratoire a présenté 15 méta-analyses de comparaisons indirectes entre les nouveaux anticoagulants oraux. Deux autres méta-analyses (en gras ci-dessous) sont présentées.

¹³ Beyer-Westendorf J, Lützner J, Donath L et col. Efficacy and safety of rivaroxaban or fondaparinux thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: findings from the ORTHO-TEP registry. *J Thromb Haemost* 2012;10:2045-52.

¹⁴ Jameson SS, Rymaszewska M, Hui AC, James P, Serrano-Pedraza I, Muller SD. Wound complications following rivaroxaban administration: a multicenter comparison with low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis in lower limb arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 ;94:1554-8.

¹⁵ Jensen CD, Steval A, Partington PF, Reed MR, Muller SD. Return to theatre following total hip and knee replacement, before and after the introduction of rivaroxaban: a retrospective cohort study. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:91-5.

¹⁶ Chahal GS, Saithna A, Brewster M, Gilbody J, Lever S, Khan WS, Foguet P. A comparison of complications requiring return to theatre in hip and knee arthroplasty patients taking enoxaparin versus rivaroxaban for thromboprophylaxis. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2013;15:125-9.

¹⁷ Rath NK, Goodson MW, White SP, Forster MC. The use of rivaroxaban for chemical thromboprophylaxis following total knee replacement. *Knee* 2013 ;20:397-400.

Cinq d'entre elles n'ont pas réalisé réellement de comparaisons indirectes et ne sont pas décrites ici (Dogliotti et al, 2014¹⁸ ; Bruins SK et al, 2013¹⁹ ; Dentali et al, 2012²⁰ ; Capodanno et al, 2012²¹ ; Miller et al, 2012²²).

Une autre a pris en compte un nombre important d'études ouvertes à l'origine d'une forte hétérogénéité rendant hasardeux l'interprétation de leurs résultats (Assiri A et al, 2013²³).

Les résultats d'une analyse coût-efficacité, basée sur les QALY ne sont pas commentés dans cet avis (Coyle D et al, 2013²⁴).

Les autres méta-analyses permettent des comparaisons du rivaroxaban soit au dabigatran, soit à l'apixaban, soit aux deux : trois sont considérées comme des « mixed treatment comparison » (Mitchell et al, 2013²⁵ ; Harenberg et al, 2012²⁶) car elles ont inclus une boucle fermée du fait de la comparaison des deux doses de dabigatran et sept sont des comparaisons indirectes « simples » utilisant la technique de Bucher (Rasmussen et al, 2012²⁷ ; Baker et al, 2012²⁸ ; Lip et al, 2012²⁹ ; Mantha et al, 2012³⁰ ; Schneeweiss et al, 2012³¹ ; Testa et al, 2012³²).

Deux autres méta-analyses sont prises en compte dans cet avis, en raison de leur bonne qualité méthodologique. La première est considérée comme une « mixed treatment comparison » (CADTH 2012³³) car elle a inclus une boucle fermée du fait de la comparaison des deux doses de dabigatran ; la seconde est une comparaison indirecte « simple » utilisant la technique de Bucher (Rasmussen et al, 2012²⁷).

¹⁸ Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Current and new oral antithrombotics in non-valvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients. *Heart* 2014 100:396-405.

¹⁹ Bruins Slot KMH, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation (Review). *Cochrane Library* 2013, Issue 8.

²⁰ Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie A, Lip GYH, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012;126:2381-2391.

²¹ Capodanno D, Capranzano P, Giacchi G, Calvi V, Tamburino C. Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: a meta-analysis of 50,578 patients. *Int J Cardiol* 2013 ;167:1237-41.

²² Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:453-60.

²³ Assiri A, Al-Majzoub O, Kanaan AO, Donovan JL, Silva M. Mixed treatment comparison meta-analysis of aspirin, warfarin, and new anticoagulants for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Ther* 2013;35:967-84.

²⁴ Coyle D, Coyle K, Cameron C, Lee K, Kelly S, Steiner S, Wells GA. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Value Health* 2013;16:498-506.

²⁵ Mitchell SA, Simon TA, Raza S et col. The Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in Warfarin-Suitable Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013 ;19:619-31.

²⁶ Harenberg J, Marx S, Diener HC et al. Comparison of efficacy and safety of dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. *Int Angiol* 2012;31:330-9.

²⁷ Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjoth F, Lip GYH. Primary and secondary prevention with new oral anticoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ* 2012;345 :e7097

²⁸ Baker WL, Phung OJ. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;Cardiovascular Quality & Outcomes. 5:711-9.

²⁹ Lip GYH, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(8):738-46.

³⁰ Mantha S, Ansell J. An indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012;108:476-84.

³¹ Schneeweiss S, Gagne JJ et al. Comparative efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:480-6.

³² Testa L, Agnifili M, Latini RA, Mattioli R, Lanotte S, De Marco F et al. Adjusted indirect comparison of new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *QJM* 2012;105:949-57.

³³ CADTH. Therapeutic review: safety, effectiveness, and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. Canadian Collaborative for Drug Safety, Effectiveness and Network Meta-Analysis, April 9, 2012. Available at: http://cadth.ca/media/pdf/NOAC_Therapeutic_Review_final_report.pdf.

La validité des comparaisons indirectes dépend, quelle que soit la méthode utilisée pour les réaliser, de la comparabilité des essais impliqués en matière de méthodologie et de caractéristiques des patients inclus. Toute différence sur des paramètres susceptibles de modifier la taille de l'effet d'un NACO par rapport à la warfarine biaise la comparaison des NACO entre eux. L'analyse faite par le CADTH est celle dans laquelle cette hétérogénéité a été la mieux discutée. Compte tenu du nombre important de travaux présentés et pour des raisons méthodologiques, il est proposé de ne retenir que trois comparaisons indirectes dans cet avis : celle réalisée par le CADTH canadien et deux autres, faites selon des hypothèses très différentes : l'ajustement au temps dans la fourchette thérapeutique = TTR (Kansal et al, 2012) et les analyses en sous-groupe selon les antécédents d'AVC (Rasmussen et al, 2012). La méta-analyse de Mitchell et al, 2013 a l'intérêt de tenir compte (analyse de sensibilité) de données plus complètes de l'étude RE-LY (étude pivot faite avec dabigatran) et des résultats d'efficacité de l'étude ROCKET-AF en intention de traiter. Dans la mesure où ses résultats sont cohérents avec ceux de l'étude faite par le CADTH, ces résultats ne seront pas détaillés.

Ces travaux doivent être considérés avec prudence en raison des différences entre les populations incluses, notamment en termes de différence de scores CHADS2 évaluant le risque d'AVC et de temps moyen passé dans la zone cible de l'INR dans le groupe warfarine. De plus, les études ARISTOTLE (étude pivot avec apixaban) et ROCKET-AF étaient en double-aveugle alors l'étude RELY était ouverte pour l'allocation du traitement (dabigatran ou warfarine). Par ailleurs, les critères de jugement (risque hémorragique) n'ont pas été définis de manière identique.

CADTH 2012

Comparaison rivaroxaban au dabigatran 110 mg (population entière) :

- critère principal d'efficacité : pas de différence entre les deux anticoagulants (OR=0,97, IC95% [0,75 ; 1,26]), mais le rivaroxaban entraîne plus d'hémorragies majeures que le dabigatran à cette posologie (OR=1,28, IC95% [1,04 ; 1,58]).
- mortalité toutes causes : pas de différence entre les deux anticoagulants (OR=1,02, IC95% [0,86 ; 1,21]).
- Le rivaroxaban entraîne plus de risque d'hémorragie intracrânienne (OR=2,22, IC95% [1,29 ; 3,89]) et plus d'hémorragie majeure gastro-intestinale (OR=1.49, IC95% [1,07 ; 2,09]) que le dabigatran. Le risque d'IDM est moins élevé sous rivaroxaban que sous dabigatran (OR=0,61, IC95% [0,41 ; 0,91]).

Comparaison rivaroxaban au dabigatran 150 mg (population entière) :

- le rivaroxaban prévient moins bien les AVC/ES que le dabigatran à cette posologie (OR=1,35, IC95% [1,03 ; 1,79]), le risque d'hémorragie majeure ne différant pas significativement entre les deux traitements (OR=1,10, IC95% [0,9 ; 1,35]).
- mortalité toutes causes : pas de différence entre les deux anticoagulants (OR=1,05, IC95% [0,88 ; 1,26]),
- hémorragies majeures gastro-intestinales : pas de différence entre les deux anticoagulants (OR=1,11, IC95% [0,8 ; 1,53]),
- hémorragies intracrâniennes : pas de différence entre les deux anticoagulants (OR=1,58, IC95% [0,95 ; 2,66]).
- risque d'IDM : comme avec le dosage 110 mg, différence en faveur du rivaroxaban (OR=0,63, IC95% [0,42 ; 0,93]).

Comparaison rivaroxaban à l'apixaban :

- pas de différence significative entre les deux anticoagulants pour le critère principal d'efficacité (OR=1,11, IC95% [0,87 ; 1,42]), mais le rivaroxaban est inférieur pour le critère principal de sécurité (OR=1,48 IC95% [1,21 ; 1,82]).
- pas de différence significative entre les deux anticoagulants pour la mortalité toutes causes confondues (OR=1,04, IC95% [0,89 ; 1,23]), les hémorragies intracrâniennes (OR=1,56 IC95% [0,97 ; 2,50]) et les IDM (OR=0,92 IC95% [0,62 ; 1,35]), mais les hémorragies majeures gastro-intestinales sont plus fréquentes sous rivaroxaban (OR=1,83 IC95% [1,30 ; 2,57]).

Rasmussen et al, 2012

Les comparaisons indirectes ont été faites en sous-groupes par rapport à l'existence ou non d'antécédents d'AVC.

En prévention secondaire :

- pas de différence entre rivaroxaban et apixaban ou dabigatran 150 mg en termes d'efficacité et de risque hémorragique.
- Moins d'AVC hémorragiques (hazard ratio 0,15, IC95% [0,03 ; 0,66]), de décès de cause vasculaires (0,64, IC95% [0,42 ; 0,99]), d'hémorragies majeures (0,68, IC95% [0,47 ; 0,99]) et d'hémorragies intracrâniennes (0,27, IC95% [0,10 ; 0,73]) sous dabigatran 110 mg que sous rivaroxaban.

En prévention primaire :

- dabigatran 110 mg a été associé à un risque accru d'infarctus du myocarde en comparaison au rivaroxaban.
- Pas de différence entre rivaroxaban et dabigatran 150 mg en termes d'efficacité et de risque hémorragique ;
- Pas de différence entre rivaroxaban et apixaban en termes d'efficacité, mais un risque d'hémorragie majeure moindre sous apixaban (hazard ratio 0,61, IC95% [0,48 ; 0,78]).

Compte tenu des incertitudes affectant la pertinence de la séparation de ces deux situations de prévention, les résultats obtenus sur l'ensemble de la population de l'étude restent la référence.

Kansal et al, 2012

Cette analyse n'a fourni de résultats que pour la comparaison au dabigatran, en ajustant les données de RE-LY au TTR (time in therapeutic range, soit le temps passé dans la zone cible) constaté dans ROCKET-AF. Le manque de pertinence de cet ajustement conduit à s'en tenir aux résultats obtenus sans ajustement.

8.2.3 Comparaisons de la méthodologie des études pivot des AOD

Les comparaisons indirectes disponibles ne fournissent pas de résultats suffisamment précis et fiables pour déterminer la place du dabigatran au sein de l'arsenal thérapeutique disponible. La présentation des niveaux de preuve des résultats des études pivot reste donc utile pour effectuer des comparaisons entre les anticoagulants non antivitamine K. Une comparaison des résultats des études pivot des NACO a été proposée par le laboratoire (Coccheri et al, 2012³⁴), mais cette comparaison porte sur les risques absolus et les nombres de sujets à traiter pour éviter un événement (NNT), ce qui n'est pas pertinent, les risques absolus étant dépendants des caractéristiques et risques de base des populations incluses (lesquels ont été différents entre les trois études pivots). Pour pallier ces limites, il est donc proposé de se fonder sur les niveaux de preuve des études évaluant la taille d'effet exprimée sous forme de risques relatifs (estimation ponctuelle et intervalle de confiance).

Le tableau suivant résume les résultats obtenus.

Produit	Schéma d'étude	Protection	AVC/ES	Hémorragie majeure	Mortalité toutes causes	Bénéfice clinique net
Dabigatran 110	Ouvert	Ouvert	Non-infériorité 0,91 [0,74 à 1,11]	Supériorité 0,80 [0,69 ; 0,93]	0,9 [0,80 ; 1,03]	0,9 [0,84 ; 1,02]
Dabigatran 150	Ouvert	Ouvert	Supériorité 0,66 [0,53 ; 0,82]	Non-infériorité 0,93 [0,81 ; 1,07]	0,88 [0,77 ; 1,00]	0,91 [0,82 ; 1,00]

³⁴ Coccheri S, Orlando D. New oral anticoagulation in atrial fibrillation: a reappraisal of trial results looking at absolute figures. Intern Emerg Med 2013;8:115-22.

Rivaroxaban	Double insu	DI	Non-infériorité [§] 0,88 [0,75 ; 1,03]	Pas de supériorité ^{§§} 1,04 [0,90 à 1,20]	0,85 [0,70 ; 1,02]	NA
Apixaban	Double insu	DI	Supériorité 0,79 [0,66 ; 0,95]	Supériorité 0,69 [0,60 ; 0,80]	0,89 [0,80 ; 0,998]	0,77 [0,69 ; 0,86]

§ Population ITT ; §§ Pas de limite de non-infériorité prévue.

En comparaison à la warfarine, ces données montrent une supériorité du niveau de preuve des résultats obtenus avec l'apixaban ; dans une étude en double insu, la supériorité a été établie à la fois pour le critère principal d'efficacité et le critère principal de sécurité. De plus, le bénéfice clinique net (composite des deux précédents) est favorable à l'apixaban et on observe une supériorité sur la mortalité toutes causes.

Pour le rivaroxaban, dans une étude en double insu, la non-infériorité est établie avec une faible perte potentielle d'efficacité pour le critère principal d'efficacité, mais il n'y a pas de démonstration de supériorité en faveur du rivaroxaban sur le critère principal de sécurité. Le bénéfice net n'a pas été évalué, mais la probabilité qu'il soit favorable est faible (dans la population de sécurité, il y a eu 189 AVC/ES et 395 hémorragies majeures dans le groupe rivaroxaban). L'intérêt du rivaroxaban comparé à la warfarine n'est donc pas certain puisque la non-infériorité n'est compensée par aucun avantage de sécurité.

Pour le dabigatran, les données reposent sur une étude ouverte, donc de plus faible niveau de preuve. Pour la dose 110 mg, on peut considérer que la non-infériorité en efficacité est compensée par une supériorité en sécurité, mais sans démonstration d'un bénéfice clinique net. Pour la dose 150 mg, la supériorité en efficacité permet d'accepter une situation de non-infériorité en sécurité, mais, sans démonstration d'un bénéfice clinique net et avec un HR=1,27, IC95 [0,94-1,71] pour le risque de SCA.

8.2.4 Etudes observationnelles

Les résultats des études observationnelles ne sont pas encore disponibles (cf. Programme d'études 08.6).

08.3 En traitement et prévention des récurrences des TVP et EP

Il n'y a pas de nouvelle donnée clinique pertinente depuis l'avis rendu pour la demande d'inscription du 12 juin 2013. Les comparaisons indirectes effectuées avec les autres NACO^{35,36,37} (dabigatran, apixaban) ne sont pas discutées puisque ces deux médicaments n'ont pas l'AMM dans cette indication.

08.4 Tolérance

8.4.1 Données nationales

Le PGR européen a été complété par un suivi de pharmacovigilance en France. Le rapport de synthèse du suivi national de pharmacovigilance par le CRPV d'Angers a été présenté en Comité Technique de Pharmacovigilance le 12 Novembre 2013, puis publié sur le site de l'ANSM. Les conclusions du rapporteur à partir du bilan cumulatif des effets indésirables graves rapportés entre le 06/05/2009 et le 31/08/2013 sont les suivantes :

*« Les effets indésirables graves rapportés de façon cumulée depuis le début de la commercialisation du rivaroxaban, et analysés dans ce suivi, sont principalement attendus et listés dans le RCP. Les effets hémorragiques sont les plus nombreux (52%), parmi lesquels 46% d'hémorragies majeures. Chez 26% des patients il a été possible de mettre en évidence un ou plusieurs facteurs de risque (insuffisance rénale, interaction médicamenteuse, posologie excessive...). Le taux de notification des effets hémorragiques diminue par rapport aux deux périodes de suivi précédentes. **Ce bilan ne permet pas de répondre à la question du risque hémorragique comparé (quantitatif et qualitatif) du rivaroxaban versus AVK en pratique courante. Dans cette optique, la réalisation rapide d'études pharmaco-épidémiologiques est impérative. La plausibilité de la plupart des effets inattendus n'est pas suffisante, en l'état actuel du suivi, pour envisager de modifier l'information sur le produit. Néanmoins, quelques rares cas de vascularite, de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'hépatites cholestatiques ou mixtes sont pertinents et devraient être pris en compte mais nécessitent un meilleur niveau de documentation avant de pouvoir valider un éventuel lien causal avec le rivaroxaban. Ce bilan n'a pas mis en évidence de mésusage important, mais beaucoup de données sont manquantes. Cependant, les indications rapportées sont majoritairement conformes à l'AMM. Par ailleurs, il paraît important d'insister sur la prise en compte de la fonction rénale et sur les modalités de switch dans l'information aux prescripteurs.***

Le rapporteur propose la poursuite de ce suivi national, avec un allègement de ses modalités. »

8.4.2 Données internationales

Depuis le début de sa commercialisation et jusqu'au 15 septembre 2013, la population mondiale traitée par XARELTO a été estimée à 16 873 705 patients-mois, soit 1 406 142 patients-années, traités par un comprimé de 10, 15 ou 20 mg de rivaroxaban par jour.

Depuis la commercialisation de XARELTO, 21 570 cas d'événements indésirables ont été rapportés dans le monde, 67% des cas présentaient un critère de gravité. Sur l'ensemble des cas notifiés, 36% des patients étaient traités en prévention des AVC et des embolies systémiques,

³⁵ Sardar P, Chatterjee S, Mukherjee D. Efficacy and safety of new oral anticoagulants for extended treatment of venous thromboembolism: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Drugs* 2013;73:1171-82.

³⁶ Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, Clifford T, Gandara E, Wells G, Carrier M. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 30;347:f5133.

³⁷ Fox BD, Kahn SR, Langleben D, Eisenberg MJ, Shimony A. Efficacy and safety of novel oral anticoagulants for treatment of acute venous thromboembolism: direct and adjusted indirect meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2012;345:e7498.

26% en prévention d'événements thrombo-emboliques veineux après chirurgie orthopédique majeure, 12% en traitement d'un événement thrombo-embolique veineux et 2% dans d'autres indications. Dans 26% des cas, l'information est restée manquante. Compte tenu de l'estimation de la population exposée à XARELTO, le taux de notification, tous dosages confondus, a été estimé à 187 cas pour 10 000 patients-années au 15 mars 2013 puis à 153 cas pour 10 000 patients-années.

Cas d'évolution mortelle

Un total de 1 042 cas spontanés d'évolution mortelle a été rapporté, soit 5% du nombre de cas rapportés. Le taux global de notification des cas fatals a été estimé à 7,8 pour 10 000 patients-années au 15 mars 2013 et à 6,2 pour 10 000 patients-années. Parmi ces cas, 483 (46% des cas) ont eu une hémorragie, soit un taux de notification estimé à 3,4 pour 10 000 patients-années.

Cas d'hémorragie(s)

Un total de 10 107 cas (soit 47% des cas rapportés) a été identifié avec au moins un effet indésirable de type hémorragique. Ces cas ont concerné l'indication FA/prévention des AVC pour 41% d'entre eux, la prévention des ETEV dans 23% des cas, et le traitement des ETEV dans 10% des cas (indication non connue dans 24% des cas). La majorité des hémorragies était digestive. Les hémorragies fatales ont été d'origine neurologique le plus souvent. Le taux global de saignements a été estimé à 72 pour 10 000 patients-années.

Thrombocytopénie

Le taux de notification cumulé a été estimé à 1,8 pour 10 000 patients-années. Bien qu'une relation au XARELTO ne puisse être exclue dans certains cas compte tenu du lien temporel, la majorité des cas documentés relatent des comorbidités, des traitements concomitants ou un contexte post-chirurgical.

Anaphylaxie

Les événements « œdème allergique et angio-œdème » ont été ajoutés aux mentions légales de XARELTO.

Au total, les données de pharmacovigilance n'ont pas fait émerger de nouvelle donnée sur les hémorragies et n'ont pas permis d'identifier de nouveaux effets indésirables graves.

8.4.3 Modifications du RCP

Depuis le dernier examen par la Commission plusieurs modifications du RCP de XARELTO 10 mg ont été faites, notamment :

- Contre-indications : ont été ajoutés les lésions ou maladies, si considérées comme étant à risque significatif de saignement majeur et le traitement concomitant avec tout autre anticoagulant,
- Mises en garde et précautions d'emploi :
 - la liste des facteurs de risque hémorragique a été précisée et complétée,
 - des recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales autres qu'une chirurgie programmée de prothèse de la hanche ou du genou ont été ajoutées.
 - Interactions médicamenteuses : précision sur le fait que les inhibiteurs du CYP3A4 sont à éviter à moins que le patient ne bénéficie d'une surveillance étroite des signes et symptômes de thrombose.
 - Précision sur l'augmentation du risque hémorragique chez les personnes âgées.
- Résumé du profil de sécurité :
 - Ajouts : ecchymoses, hémorragie cutanée, hémorragie sous-cutanée (fréquente), hémarthrose, sensation d'inconfort (peu fréquent), pseudo-anévrisme (rare) et syndrome de compression des loges secondaire à un saignement et insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion (fréquence indéterminée),
 - Ajout : pseudo-anévrisme (rare),
 - Ajout d'observations post-commercialisation (cas d'angioœdème et d'œdème allergique).

Depuis le dernier examen par la Commission plusieurs modifications du RCP de XARELTO 15 et 20 mg ont été faites, notamment et en plus de ce qui est précisé ci-dessus :

- Posologie : précisions apportées chez l'insuffisant rénal modéré
- Mises en garde et précaution d'emploi :
 - les précautions d'emploi chez les patients présentant une embolie pulmonaire aiguë ont été ajoutées à la suite de l'octroi de l'AMM dans cette indication,

08.5 Données d'utilisation et de prescription

8.5.1 Données de prescription

Selon les dernières données du panel EPPM (Etude Permanente de la Prescription Médicale) (cumul mobile annuel novembre 2013), les différents dosages de XARELTO ont fait l'objet de :

- 71 000 prescriptions pour le dosage 10 mg,
- 198 000 prescriptions pour le dosage 15 mg,
- 337 000 prescriptions pour le dosage 20 mg.

Les données EPPM (prescriptions ville) ne sont pas appropriées pour l'analyse des prescriptions de XARELTO 10 (prescriptions hospitalières).

Selon les données de l'étude réalisée par l'Assurance Maladie à partir des bases de données SNIIRAM et PMSI, portant sur le dernier trimestre 2012, 6% des prescriptions de XARELTO 10 avaient été faites dans la fibrillation atriale.

XARELTO 15 mg et 20 mg sont les dosages indiqués pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (la dose de 15 mg étant recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale) et au traitement des thromboses veineuses profondes et à la prévention de leurs récurrences. Pour rappel, l'indication pour le traitement des embolies pulmonaires a été inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux en date du 31 décembre 2012.

La part des prescriptions de XARELTO 15 mg et de XARELTO 20 mg rédigées par les cardiologues a été respectivement de 35% et 44%. Le reste a été principalement prescrit par les médecins généralistes. Les deux dosages 15 mg et 20 mg ont été prescrits à des patients très majoritairement âgés de 65 ans ou plus. La répartition selon la tranche d'âge a été différente. XARELTO 15 mg a été prescrit à des patients plus âgés que XARELTO 20 mg, cette différence pouvant s'expliquer par la réduction à 15 mg de la dose en cas d'insuffisance rénale : 73,1% des prescriptions de XARELTO 15 mg et seulement 39,4% des prescriptions de XARELTO 20 mg étaient destinées à des patients de 75 ans et plus.

La répartition des prescriptions de XARELTO selon la tranche d'âge est présentée ci-dessous.

Age des patients	XARELTO 15 mg	XARELTO 20 mg
< 65 ans :	27 000 prescriptions (13,6%)	94 000 prescriptions (27,8%)
65 à 74 ans :	26 000 prescriptions (13,3%)	110 000 prescriptions (32,6%)
≥ 75 ans :	145 000 prescriptions (73,1%)	133 000 prescriptions (39,4%)

Les prescriptions de XARELTO 15 et 20 mg ont été principalement associées à un diagnostic d'autres formes de cardiopathies (codes I30-I52) (respectivement 71% et 77%) ce qui est en cohérence avec les tailles respectives des populations cible des deux indications (500 000 versus 70-85 000). Le détail des différents diagnostics représentant au moins 5% des prescriptions pour l'un des deux dosages sont détaillés ci-dessous :

Principaux diagnostics associés aux prescriptions de XARELTO (EPPM, CMA novembre 2013)

n (%)	XARELTO 15 mg n=198 000	XARELTO 20 mg n=337 000
I48 : Fibrillation et flutter auriculaires	105 (53%)	202 (60%)
I49 : Autres arythmies cardiaques	27 (13%)	39 (12%)
I80 : Phlébite et thrombophlébite	14 (7%)	21 (6%)

XARELTO 15 mg a été prescrit à la posologie de 1 cp/j dans 88% des cas et de 2 cp/j dans 11% des cas, ce qui correspond respectivement à la posologie recommandée en cas d'insuffisance rénale et à la posologie de traitement initial (J1 à J21) des thromboses veineuses profondes. Les prescriptions de XARELTO 20 mg sont réalisées pour 98% d'entre elles à la posologie de 1 cp/j.

8.5.2 Données de la CNAM-TS

La CNAM-TS a réalisé une étude à partir des bases de données du SNII-RAM et du PMSI, sur les caractéristiques des patients traités par NACO et leur prise en charge médicale. Si les traitements anticoagulants oraux par AVK restent largement majoritaires (plus d'un million de patients traités avec au moins une délivrance/an par an, effectif au cours du 3^{ème} trimestre 2013), le nombre de nouveaux utilisateurs de NACO a été en très forte augmentation au cours du 3^{ème} trimestre 2012. Cette dynamique s'est ensuite infléchie à partir du printemps 2013.

L'effectif total de patients débutant un traitement entre le 1/10/12 et le 30/09/13 a été de :

- NACO en 1^{ère} intention (incidents NACO) : 235 253 patients
- AVK en 1^{ère} intention (incident AVK) : 251 732 patients
- relais AVK vers NACO : 98 806 patients
- relais NACO vers AVK : 17 750 patients

Ainsi, en moins d'un an, près de la moitié des patients ayant débuté un traitement anticoagulant oral a eu une prescription de NACO.

Il ressort également de ces données que, au dernier trimestre 2012 :

- La part des patients de 75 ans et plus a été de 41,8% des incidents NACO versus 52% des incidents AVK et 55,3% des relais AVK->NACO. Celle des 80 ans et plus a représenté 26,2% des incidents NACO et 37,9% des incidents AVK.
- Lors de l'instauration du traitement anticoagulant, les patients recevant un AVK semblent être « plus à risque ischémique » que ceux recevant un NACO : les patients recevant pour la première fois un AVK (incidents AVK) avaient plus de facteurs de risque (ischémique) que les incidents PRADAXA (antécédent d'AVC/AIT/ES, antécédent d'infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque hospitalisée, âge).
- L'analyse de la répartition selon le score CHA2DS2-VASc (score calculé ici à partir des hospitalisations pour FA, de la consommation des médicaments et des ALD) montre que 7,4% des patients recevant un NACO en 1^{ère} intention avaient un score égal à zéro (pour lesquels un traitement anticoagulant n'est pas recommandé) ; ce pourcentage était de 2,9% en cas de relais AVK->NACO et de 3,6% en cas d'instauration du traitement par AVK.
- Des prescriptions « hors indication AMM » de PRADAXA ont été relevées en chirurgie orthopédique hors PTH/PTG, et pour des FA associée à une valvulopathie ;
- PRADAXA a été prescrit à la dose de 75 mg pour des FANV ;
- La proportion des patients débutant un NACO (en 1^{ère} intention ou en relais d'un AVK ayant au moins une co-prescription (délivrance +/- 10 jours) d'un médicament responsable d'interactions pharmacologiques a été de 45,4% (et de 48,9% chez les plus de 80 ans) : amiodarone 20,9%, antiagrégant plaquettaire 14,4%, AINS 8,6%, antidépresseurs 8,1%. Ce taux global a été le même (45,4%) chez les patients débutant un traitement par AVK.

Concernant le risque hémorragique, on peut relever que :

- L'insuffisance rénale (IR approchée par la notion d'ALD ou par les antécédents d'hospitalisation pour IRC) a été plus fréquente en cas de vrais incidents AVK (8,8%) qu'en cas de vrais incidents NACO ou relais NACO (2,5% et 4,1%).
- Un indicateur synthétique, composé de 4 items - insuffisances hépatique ou rénale, pathologies valvulaires, 80 ans et plus sans surveillance de la fonction rénale, co-

prescriptions majorant le risque hémorragique (seuls les antifongiques azolés (0,3% des initiations de NACO) et les antiagrégants plaquettaires (14,4%) ont été considérés) - a identifié les situations à haut risque hémorragique. Selon cet indicateur, près d'un tiers (28,6%) des patients débutant un traitement par NACO ont au moins une situation « à risque » hémorragique majoré et environ 4% en ont eu deux. Ces pourcentages ont été similaires dans les trois groupes (vrais incidents NACO, relais NACO, vrais incidents AVK). Cette proportion est importante si on le rapporte au nombre de patients ayant débuté un NACO au seul cours du seul dernier trimestre 2012, soit 104 000 personnes.

8.5.3 Données des études réalisées par l'ANSM et la CNAM-TS³⁸

Deux études réalisées par l'ANSM et la CNAM-TS en interrogeant le SNII-RAM et le PMSI.

A- Etude Nacora

Cette étude observationnelle étiologique est une étude de cohorte comparative³⁹ qui a porté sur plus de 70 000 patients naïfs de tout traitement et mis soit sous AVK (48 750 patients) soit sous dabigatran (12 403 patients) ou rivaroxaban (10 436 patients), quelle que soit l'indication visée (fibrillation auriculaire non valvulaire, fibrillation auriculaire ou après thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire).

Trois cohortes ont été constituées: deux pour les patients débutant un des deux NACO (dabigatran et rivaroxaban, année 2012) et une pour les patients débutant un AVK, année 2011) avec un suivi de 3 mois.

Dans l'analyse en intention de traiter, dans l'indication FA, il n'y a pas d'excès de risque hémorragique ou thrombotique artériel (AVC ischémique, ES ou IDM) dans les 90 premiers jours de traitement, chez les patients nouvellement traités par dabigatran ou rivaroxaban, comparativement aux patients débutant un AVK avec, pour les hémorragies majeures :

- HR = 0,68, IC95% [0,52-0,89] pour le dabigatran versus AVK
- HR = 0,95, IC95% [0,73-1,24] pour le rivaroxaban versus AVK.

Et pour les hémorragies majeures et décès toute cause :

- HR = 0,82 [0,70-0,95] pour le dabigatran versus AVK
- HR = 0,87 [0,73-1,04] pour le rivaroxaban versus AVK

Aucune différence n'a été mise en évidence entre dabigatran ou rivaroxaban et les AVK chez les patients atteints de fibrillation auriculaire sur la survenue des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, des embolies systémiques (embolies et thromboses artérielles) ou des infarctus du myocarde.

Ces données observationnelles montrent une prescription préférentielle des dosages faibles de dabigatran ou de rivaroxaban en cas d'âge plus avancé et de risque hémorragique ou thrombotique artériel plus important que chez les patients débutant leurs forts dosages ou un AVK. Cette observation soulève la question du risque à plus long terme d'accident thrombo-embolique possiblement accru du fait de l'utilisation préférentielle de ces faibles dosages.

L'étude de la CNAM-TS met en évidence une absence d'excès de risque de décès chez les patients saignant sous dabigatran ou rivaroxaban, même en l'absence d'antidote et de mesure de la coagulation en routine. Cela tend à confirmer l'étude des suites d'hémorragies majeures sous

³⁸ Rapports de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et de la Caisse nationale d'Assurance maladie, du 2 juillet 2014. téléchargement. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Surveillance-en-vie-reelle-des-anticoagulants-oraux-Communiquer>.

³⁹ Étude 'en vie réelle' du bénéfice/risque à court terme des nouveaux anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban) chez les patients débutant un traitement et non précédemment traités par des antivitamines K. Étude du projet NACORA (nouveaux anticoagulants oraux et risques associés). Département des Études en Santé Publique, Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) en collaboration avec le Pole Epidémiologie des Produits de Santé de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), rapport du 23 juin 2014.

dabigatran/warfarine faite à partir des données de RE-LY. La mortalité rapportée au nombre de patients pour le dabigatran, le rivaroxaban et les AVK, était respectivement de 0,06%, 0,11% et 0,20%, reflétant en partie les disparités d'incidence des hémorragies majeures ayant conduit à l'hospitalisation, respectivement 0,81%, 1,42% et 1,98% (résultats sans ajustement possible et portant néanmoins sur un petit nombre d'événements, d'où de larges intervalles de confiance).

B- Etude Nacora-Switch⁴⁰

Cette étude est longitudinale rétrospective de type exposé/non exposée réalisée chez des patients nécessitant un traitement anticoagulant pour une fibrillation auriculaire non valvulaire ou une thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire.

Le risque d'hémorragie majeure a été comparé entre les patients qui changent de traitement anticoagulant (passant d'un AVK au dabigatran ou au rivaroxaban) et ceux qui restent sous AVK. L'étude a porté sur une population de près de 25 000 patients avec 9 520 patients recevant du dabigatran ou du rivaroxaban en relais d'un AVK (switch) et 15 300 restant sous AVK. La durée du suivi a été de 4 mois.

Les résultats de cette étude sont assez similaires à ceux de l'étude précédente ; il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes quant au risque d'hémorragie majeure (HR =0,91 [0,60-1,39] ; p=0,66), ni de différence entre les groupes quant au risque d'AVC ischémique, d'embolie systémique ou d'infarctus du myocarde.

Les résultats de ces études doivent être interprétés avec précaution. Il s'agit d'une comparaison historique. Il y a eu un biais d'indication, ce qui apparaît si l'on analyse les caractéristiques des patients selon qu'ils reçoivent une dose faible ou forte de dabigatran ou de rivaroxaban. Il en est de même pour le risque d'IDM, qui peut orienter le choix vers un autre anticoagulant que le dabigatran. Les patients ayant reçu le faible dosage de dabigatran ont été plus fréquemment des personnes âgées (> 80 ans) et avaient plus souvent un score de risque hémorragique élevé. Les patients ayant débuté un AVK ont reçu plus souvent initialement de l'héparine.

Par ailleurs, les motifs des switches ne sont pas connus.

Enfin, une faible augmentation du risque, d'IDM par exemple, peut ne pas avoir été détectée, l'usage prolongé de ces médicaments dans les indications visées ne peut être analysé, les résultats ne peuvent être transposés à la pratique actuelle en raison d'une évolution probable des prescriptions dans la phase de montée en charge.

Ces études ne permettent pas d'évaluer le mésusage, ni les conséquences d'une mauvaise observance au traitement.

08.6 Programme d'études

8.6.1 Dans le cadre du Plan de Gestion des Risques

Dans le traitement de la thrombose veineuse aiguë (TVP) aiguë : étude XALIA

Il s'agit d'une étude de cohorte, observationnelle, prospective dont l'objectif principal est d'évaluer le profil de tolérance du rivaroxaban dans le traitement de TVP aiguë. L'étude doit se terminer en mars 2015.

En prévention des AVC/ES en cas de fibrillation atriale non valvulaire : étude XANTUS

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, prospective dont l'objectif principal est d'évaluer le profil de tolérance du rivaroxaban. Cette étude doit prendre fin en décembre 2014.

⁴⁰ Etude des risques hémorragiques et thromboemboliques artériels liés au changement de traitement d'un médicament antivitamine K (AVK) vers un anticoagulant oral direct (AOD) chez les individus nécessitant une anticoagulation à long-terme en conditions réelles d'utilisation. ANSM, rapport version du 26 juin 2014.

8.6.2 Autres études observationnelles

En traitement d'une TVP ou d'une EP : étude SATORI de satisfaction et de qualité de vie

Il s'agit d'une étude française, multicentrique, observationnelle, prospective, non comparative, dont l'objectif principal est de déterminer si le passage d'un traitement par AVK à un traitement par XARELTO s'accompagne d'une amélioration de la satisfaction du patient après 3 mois de traitement. Le recrutement devait être terminé en septembre 2014, les résultats mis à disposition en 2015.

En prévention des AVC/ES des patients ayant une FANV

- Etude SAFARI de satisfaction et qualité de vie

Il s'agit d'une étude française multicentrique, observationnelle, prospective, réalisée chez des patients traités par XARELTO en relais d'un traitement par AVK en raison de difficultés rencontrées sous AVK dont l'objectif principal est de déterminer si ce changement s'accompagne d'une amélioration de la satisfaction du patient. Les résultats de cette étude sont attendus en 2015.

- Etude GARFIELD

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective multicentrique, réalisée par l'institut de Recherche en Thrombose de Londres sur la base d'un registre international de patients ayant une FANV nouvellement diagnostiquée et au moins un facteur de risque d'AVC. Les objectifs sont de décrire la prise en charge thérapeutique de ces patients en situation réelle, d'évaluer l'incidence des AVC ischémiques et des embolies systémiques ainsi que l'incidence des hémorragies et la persistance au traitement. Les résultats sont attendus en 2019.

08.7 Résumé & discussion

8.7.1 En prévention des ETEV en chirurgie programmée

Il n'y a pas de donnée clinique nouvelle d'efficacité depuis le précédent examen qui puisse être prise en compte.

Les données de pharmacovigilance suggèrent une possible majoration du risque d'hémorragies digestives. L'étude observationnelle XAMOS confirme les résultats des essais randomisés RECORD 1 et 3, avec une supériorité du rivaroxaban en efficacité par rapport au traitement standard, associée à un risque hémorragique plus élevé. Cette étude montre que la durée du traitement après PTG a tendance à augmenter pour être de même durée que celle prévue après PTH.

8.7.2 En prévention des AVC/ES chez les patients ayant une FANV

Il n'y a pas de donnée nouvelle d'efficacité. Il n'y a pas de signal nouveau de pharmacovigilance.

Les résultats des études observationnelles ne sont pas encore disponibles.

Les deux études menées conjointement par l'ANSM et la CNAM-TS suggèrent que le risque d'hémorragie majeure à court terme sous dabigatran et rivaroxaban est peu différent de celui sous AVK tant chez les patients naïfs qu'en cas de changement d'un AVK pour un NACO. On ne peut conclure quant au risque à long terme. Cependant, les résultats de ces 2 études doivent être pris avec précautions en raison de leurs limites méthodologiques.

Les études au long cours sont nécessaires, leurs résultats attendus.

Les comparaisons indirectes ne permettent pas de tirer de conclusion solide de la comparaison entre les anticoagulants, dont le dabigatran et l'apixaban, du fait de leur méthodologie et des caractéristiques différentes des patients inclus dans les études pivots.

8.7.3 En traitement et prévention des récidives des TVP et EP

Il n'y a pas de nouvelle donnée clinique.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 En prévention des ETEV en chirurgie programmée

L'objectif de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse est d'éviter les deux complications que sont l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique ; elle est réalisée habituellement jusqu'à déambulation active du patient. Après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur pour pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou, le risque thromboembolique est élevé et nécessite une thromboprophylaxie à court terme (dans les 10 jours suivant l'acte chirurgical). L'anticoagulant de 1^{ère} intention prescrit peut-être une héparine de bas poids moléculaire (HBPM non inférieure par rapport aux HNF) ou le fondaparinux 2,5 mg (ARIXTRA 2,5 mg). Une héparine non fractionnée (HNF ; données de morbidité disponibles pour les HNF) est préconisée en cas d'insuffisance rénale sévère.

La poursuite de la thromboprophylaxie est recommandée en cas de pose d'une prothèse totale de hanche. Seuls, les HNF et deux HBPM, l'énoxaparine (LOVENOX) et la daltéparine (FRAGMINE) sont indiqués en prévention jusqu'à 35 jours. Un relais à la thromboprophylaxie court terme par anticoagulant oral (AVK) est aussi envisageable.

PRADAXA (dabigatran etexilate), XARELTO (rivaroxaban) et ELIQUIS (apixaban) sont des antithrombotiques actifs par voie orale. Leur efficacité et leur tolérance ont été comparées pour la thromboprophylaxie court terme (après prothèse de genou) et prolongée (après prothèse de hanche) à celles de l'énoxaparine (LOVENOX) :

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère, le traitement de référence est l'HNF ; l'utilisation des HBPM est déconseillée (et contre-indiquée si $\text{ClCr} < 20 \text{ ml/min}$). Chez certains patients (ayant une insuffisance rénale modérée, sujets âgés de plus de 75 ans), PRADAXA est recommandé à la posologie de 150 mg/j pour la thromboprophylaxie mais les données cliniques sont limitées chez ces patients. L'administration de 2,5 mg SC de fondaparinux sodique (ARIXTRA) semble exposer ces patients à un risque hémorragique accru. Le fondaparinux sodique est contre-indiqué si $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$, les données sont limitées pour une $20 < \text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$. Le rivaroxaban (XARELTO) peut-être prescrit, sans nécessiter d'ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale sévère lorsque $\text{ClCr} > 15 \text{ ml/min}$. Il doit être prescrit avec prudence lorsque $15 < \text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$. Les données cliniques sont néanmoins limitées chez ces patients. Du fait de son métabolisme, le risque d'accumulation de l'apixaban en cas d'insuffisance rénale modérée pourrait être moindre qu'avec le rivaroxaban et le dabigatran (dialysable). Cependant, son intérêt potentiel en cas d'insuffisance rénale liée à une faible excrétion rénale n'est pas démontré, les malades avec une insuffisance rénale sévère ayant été exclus des études.

On ne dispose pas de médicament antagoniste en cas de surexposition à l'un de ces trois anticoagulants (NACO), en particulier en présence d'hémorragies per ou post opératoires.

Les NACO ne sont pas recommandés chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche, en l'absence de donnée clinique.

La Commission s'interroge sur la durée optimale de la thromboprophylaxie après prothèse totale de genou. Dans les études observationnelles disponibles (dont l'étude XAMOS), il apparaît que cette durée est supérieure à celles des essais cliniques quel que soit le traitement anticoagulant prescrit (AOD ou HBPM). Cette attitude des prescripteurs pourrait être justifiée. Dans ce cas, il conviendrait qu'à l'avenir, les résultats d'études viennent confirmer le bien fondé des pratiques actuelles.

Compte tenu des éléments disponibles, la Commission considère que XARELTO (rivaroxaban) est une alternative à la prescription de l'énoxaparine, en notant que, comme ELIQUIS (apixaban), XARELTO a été plus efficace que l'énoxaparine sur le critère ETEV + décès, sans augmentation du risque hémorragique dans les études pivot, ce qui lui confère un avantage sur le dabigatran

(PRADAXA), seulement non-inférieur à l'énoxaparine, sans avantage sur le plan des hémorragies majeures.

09.2 En prévention des AVC/ES chez les patients ayant une FANV

La stratégie thérapeutique se fonde sur les données disponibles à ce jour, et sur les rapports de :

- l'ANSM⁴¹ sur les anticoagulants disponibles en France, actualisée en avril 2014.
- l'Académie Nationale de Médecine^{42,43}.

Les anticoagulants oraux antivitamine K (AVK) sont indiqués dans la prévention des accidents thrombo-emboliques, notamment en cas de fibrillation auriculaire (y compris non valvulaire). Leur utilisation nécessite une surveillance régulière de leur effet anticoagulant par la mesure de l'INR (International normalized ratio).

Trois anticoagulants oraux non antivitamine K (NACO) sont actuellement disponibles : l'apixaban (ELIQUIS), le rivaroxaban (XARELTO) et le dabigatran (PRADAXA). Les deux premiers sont des inhibiteurs directs du facteur Xa et le troisième est un inhibiteur direct de la thrombine. Tous trois ont été comparés à la warfarine. Ils ont l'AMM en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire lorsque celle-ci est associée à au moins un des facteurs de risque suivants* (soit un score CHA2DS2-VASc \geq 1) :

- antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT)
- âge \geq 75 ans
- insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II),
- diabète,
- hypertension.

Ces trois médicaments ont en commun l'absence de surveillance de l'anticoagulation en routine. Ils ne nécessitent pas de contrôle biologique. La dose à administrer est fixe.

On ne dispose pour l'instant d'aucun moyen de mesurer en pratique courante le degré d'anticoagulation qu'ils induisent. Les tests d'hémostase courants ne reflètent pas le niveau d'anticoagulation.

Du fait de la brièveté de leur demi-vie, plus courte que celle des AVK, leur action est très sensible à l'oubli d'une prise.

Il n'existe pour l'instant pas d'antidote en cas de surdosage.

Les AVK sont les anticoagulants oraux de référence. Il n'existe à l'heure actuelle aucun argument pour remplacer un traitement par antivitamine K efficace avec un INR bien équilibré, et bien toléré par un autre anticoagulant oral.

Les anticoagulants oraux non AVK sont une alternative. Ils sont, eux aussi, susceptibles d'induire des hémorragies graves. Le choix sera fait au cas par cas en tenant compte notamment de l'âge, du poids, de l'état de la fonction rénale, de la qualité prévisible de l'observance et du souhait du patient après information adaptée.

Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription des anticoagulants oraux non AVK est préconisée en deuxième intention, à savoir chez :

⁴¹ Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. ANSM, rapport, avril 2014.

⁴² Bouvenot G, Bounhoure JP, Montastruc JL, Vacheron A. Les anticoagulants oraux directs (AOD) (antérieurement appelés « nouveaux anticoagulants oraux » ou NACO). Rapport du 10 juin 2014 pour l'Académie nationale de médecine.

⁴³ Ce rapport se fonde sur des données cliniques d'efficacité et de tolérance, de pharmacovigilance. Il rappelle également les paramètres pharmacocinétiques (voies d'élimination...) et pharmacodynamiques (effet dose-réponse, délai d'action, antagonisation des effets anticoagulants, interactions médicamenteuses) des anticoagulants d'action directe (AOC).

- les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
- les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Lorsqu'un de ces trois médicaments est prescrit et lorsque le choix entre ces trois médicaments est possible (absence de contre-indications comme une insuffisance rénale par exemple), c'est l'apixaban (ELIQUIS) qui a le mieux démontré, en termes de niveau de preuve, son intérêt en comparaison à la warfarine (ce que suggèrent les recommandations nord-américaines (USA) récemment actualisées⁴⁴).

09.3 En traitement et prévention des récurrences des TVP et EP

La place de XARELTO telle que définie dans ces avis du 14 mars 2012 dans le traitement des thromboses profondes et du 12 juin 2013 dans celui des embolies pulmonaires et la prévention de leurs récurrences n'est pas modifiée.

Traitement des thromboses veineuses profondes

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) est une alternative dans cette indication.

XARELTO (rivaroxaban) est 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.

Traitement des embolies pulmonaires

Selon la gravité, la prise en charge est hospitalière (éventuellement en unité de soins intensifs) ou ambulatoire. Le traitement anticoagulant de référence est une HNF administrée par voie IV, quel que soit le degré de gravité. Un relais par anticoagulant oral est mis en œuvre rapidement. Chez les patients ayant une embolie pulmonaire non compliquée, sans défaillance hémodynamique, une HBPM (tinzaparine notamment) est une alternative aux HNF. En l'absence de risque hémorragique important (ce qui exclut les patients de petit poids, avec une insuffisance rénale modérée à sévère très âgé), le fondaparinux par voie SC (ARIXTRA) est une autre alternative. Les HBPM et le fondaparinux sont plus faciles d'emploi et ont un risque moindre de thrombopénie que l'HNF.

En cas d'embolie pulmonaire à haut risque d'instabilité hémodynamique, de risque hémorragique élevé, d'insuffisance rénale sévère et en péri-opératoire, l'HNF reste le traitement de choix^{45,46}.

⁴⁴ AHA/ASA Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack : a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. May 2014.

⁴⁵ Bertolotti L et Mismetti P. Traitement anticoagulant initial de l'embolie pulmonaire. Revue des maladies respiratoires. 2011;28 :216-26.

⁴⁶ Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Recommandations de bonne pratique. Afssaps, décembre 2009.

La durée du traitement, de 3 mois au moins, doit être définie au cas par cas en fonction de la situation clinique (survenue d'une HTAP, présence d'un facteur déclenchant majeur transitoire, forme idiopathique récidivante ...).

XARELTO est une alternative à un traitement par énoxaparine puis par AVK. La Commission souligne que les données disponibles (étude EINSTEIN-PE) portent sur des patients ayant [majoritairement] reçu à la phase aiguë avant la randomisation une HBPM, une HNF ou du fondaparinux pendant 24 à 36 heures. La place de XARELTO par rapport au fondaparinux n'est pas connue et l'expérience de son utilisation pour une durée de traitement supérieure à 12 mois est limitée.

Dans ces deux indications, l'atout théorique du rivaroxaban (XARELTO) est que le traitement anticoagulant est réalisable avec un seul médicament, sans mesure d'INR ni de 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 ou d'une embolie pulmonaire. 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. En cas d'hémorragie on ne dispose pas de moyen spécifique de corriger le trouble de l'hémostase. L'évaluation du rivaroxaban en pratique courante sera donc particulièrement utile pour mieux estimer les modalités de prise en charge et l'évolution des saignements en comparaison avec ceux survenant sous antivitamines K.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 En prévention des ETEV en chirurgie programmée

▀ La maladie thromboembolique veineuse est une maladie grave pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).

▀ Il s'agit d'un traitement à visée préventive.

▀ Il existe plusieurs alternatives médicamenteuses.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication reste important.

▀ Les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure pour mise en place programmée d'une prothèse totale de hanche ou du genou sont une population à risque thromboembolique élevé relevant d'une thromboprophylaxie. Chez ces patients, XARELTO 10 mg (rivaroxaban) est un traitement de 1^{ère} intention pour la prévention des événements thromboemboliques veineux.

▀ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique représenté par la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est important. Disposer, en prophylaxie des événements thromboemboliques veineux, de traitements efficaces et bien tolérés sur le plan hémorragique, en particulier chez les sujets à risque, constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectifs 69 et 72 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique).

Les données disponibles issues des essais cliniques et d'une étude observationnelle XAMOS de méthodologie acceptable, concourent à montrer que XARELTO 10 mg apporte un impact supplémentaire en termes de morbimortalité par rapport à la prise en charge thérapeutique par énoxaparine, puisque comme ELIQUIS (apixaban), il est plus efficace que l'énoxaparine sur le critère ETEV + décès. On ne peut exclure cependant que le risque hémorragique soit augmenté sous rivaroxaban en comparaison au traitement « standard » dans l'étude observationnelle. Par ailleurs, les résultats de l'étude post-inscription XAMOS, réalisée

partiellement en France (12% de l'effectif total), montrent que les conditions d'utilisation du XARELTO ne sont pas totalement conformes à l'AMM (RCP) : le délai d'administration dans les 6 à 10 heures après l'intervention n'est pas respecté pour 32% des patients (PTH/PTG), mais cette déviation atteint 34% des patients soumis au traitement standard. Les durées de la thromboprophylaxie sont aussi plus longues que celles recommandées dans le RCP, surtout après PTG, un quart des patients, quelle que soit la localisation de la prothèse, ayant une durée de traitement > 35 jours. L'impact de XARELTO sur l'organisation des soins, attendu du fait de l'absence de nécessité d'une surveillance biologique spécifique et de son administration orale semble exister (moindre recours aux soins infirmiers observé dans XAMOS) ; cet impact sera à confirmer par l'étude ERITHREA dont les résultats sont en attente.

Ainsi, on peut considérer que XARELTO participe à la réponse aux besoins de santé publique identifiés. En l'état actuel des connaissances, on peut attendre de XARELTO 10 mg un impact sur la santé publique dans cette indication, mais au mieux faible.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XARELTO reste important dans cette indication de l'AMM.

10.1.2 En prévention des AVC/ES chez les patients ayant une FANV

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

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive.

► Il existe des alternatives médicamenteuses, dont les AVK et deux anticoagulants non antivitamine K, l'apixaban (ELIQUIS) et le dabigatran (PRADAXA).

► Dans ces conditions, XARELTO dans cette indication est un médicament de 2ème intention lorsque la prescription d'un anticoagulant est envisagée.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du rivaroxaban en 2è intention dans cette indication est important.

► Intérêt de santé publique :

Dans l'attente des résultats des études post-inscription, l'appréciation de l'intérêt de santé publique reste inchangée par rapport à la dernière évaluation, où il n'était pas attendu d'impact de XARELTO sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XARELTO reste important dans cette indication de l'AMM.

10.1.3 En traitement et prévention des récurrences des TVP et EP

► La maladie thromboembolique veineuse est une des principales causes 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 à visée curative de la thrombose veineuse profonde ou de l'embolie pulmonaire et à visée préventive de leurs récurrences.

► Il existe plusieurs alternatives médicamenteuses.

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables reste important dans ces indications.

► **Intérêt de santé publique**

Le poids représenté par les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP) sur la santé publique est important. Disposer, en traitement des événements thromboemboliques veineux (TVP, EP) 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, EST un besoin de santé publique. En l'absence de données nouvelles, l'appréciation de l'intérêt de santé publique reste inchangée par rapport à la dernière évaluation, où il n'était pas attendu d'impact supplémentaire du rivaroxaban (XARELTO) sur la santé publique dans la prévention et le traitement des thromboses veineuses profondes ou de l'EP.

En conclusion, le service médical rendu par XARELTO reste important dans ces indications.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux Collectivités dans les indications de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65%

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Réévaluation

La Commission de la transparence souhaite réévaluer les anticoagulants d'action directe, dans un délai de 1 an, sur la base des études d'observations ainsi que des modifications éventuelles de la stratégie thérapeutique.