

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**rivaroxaban
XARELTO 2,5 mg,
comprimé
Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 21 septembre 2022

1

- Antithrombotique
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

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

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

Quel progrès ?

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

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

Dans le syndrome coronarien chronique (maladie coronarienne), le traitement médicamenteux de prévention secondaire comporte une association d'antithrombotiques, d'hypolipémiants, d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA-2). Le traitement antithrombotique est adapté à chaque patient coronarien en fonction du risque ischémique, du risque hémorragique et du contexte clinique. Chez le patient en rythme sinusal ayant un antécédent d'infarctus ou de revascularisation myocardique :

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

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

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

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

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

Place du médicament

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

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

- du bénéfice modeste de l'ajout de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) au traitement antiplaquettaire en termes de réduction des évènements ischémiques, essentiellement porté par

la diminution des ischémies aiguës du membre inférieur, sans gain sur la mortalité sur une durée de suivi médiane de 28 mois ;

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

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

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

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

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

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

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

Recommandations particulières

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu de :

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

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

→ **Autres demandes**

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

Motif de l'examen	Nouvelle demande d'inscription
Indication concernée	XARELTO, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques.
SMR	<p>FAIBLE dans la prévention des événements athérothrombotiques, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), uniquement chez les patients adultes présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) sévère ayant récemment justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur, chirurgicale ou endovasculaire, chez lesquels XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) est instauré dans les 10 jours suivant la revascularisation.</p> <p>INSUFFISANT dans les autres situations cliniques de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
ASMR	<p>Dans la prévention des événements athérothrombotiques, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), chez les patients adultes présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) sévère ayant récemment justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur, chirurgicale ou endovasculaire, chez lesquels XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) est instauré dans les 10 jours suivant la revascularisation :</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la quantité d'effet modeste du rivaroxaban 2,5 mg dans l'étude VOYAGER-PAD, en ajout à l'acide acétylsalicylique par rapport à l'acide acétylsalicylique seul, sur la prévention des événements vasculaires ischémiques majeurs avec une réduction absolue de 2,3 % du risque de survenue de ces événements (15,5 % versus 17,8 % ; HR=0,85 ; IC95 % [0,76 ; 0,96], p=0,0085) ; - d'un bénéfice du rivaroxaban non clairement établi sur la prévention des événements vasculaires ischémiques majeurs autres que ceux touchant les artères périphériques, avec un effet du rivaroxaban principalement attribuable à la diminution des ischémies aiguës des membres inférieurs, sans aucun bénéfice démontré sur la survenue des décès cardiovasculaires (HR=1,14, IC95 % [0,93 ; 1,40]) ou sur la mortalité toutes causes ; - d'un nombre de cas d'hémorragies majeures plus important dans le groupe rivaroxaban, sans qu'il y ait eu toutefois d'augmentation des hémorragies fatales ou intracrâniennes par rapport à l'aspirine seule ; - de l'absence d'étude comparant cette stratégie au clopidogrel seul, autre antiagrégant plaquettaire recommandé au long cours dans cette population ; <p>la Commission de la transparence considère que XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban), en association avec l'acide acétylsalicylique, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prévention des événements athérothrombotiques des patients adultes avec une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) sévère ayant récemment justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur.</p> <p>Autres situations de l'AMM :</p> <p>Sans objet.</p>

ISP	XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Pour rappel, sur la base des résultats de l'étude COMPASS, la Commission a considéré que XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique de prévention secondaire des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une maladie coronarienne et/ou une maladie artérielle périphérique à haut risque d'événement ischémique (cf. avis de la Commission du 9 octobre 2019).</p> <p>Compte tenu des résultats de la nouvelle étude VOYAGER-PAD ayant évalué XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) en association avec l'acide acétylsalicylique par rapport à l'acide acétylsalicylique seul, avec ou sans clopidogrel, chez des patients adultes présentant une AOMI sévère ayant récemment justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur, et notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du bénéfice modeste de l'ajout de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) au traitement antiplaquettaire en termes de réduction des événements ischémiques, essentiellement porté par la diminution des ischémies aiguës du membre inférieur, sans gain sur la mortalité sur une durée de suivi médiane de 28 mois ; - des incertitudes liées à un éventuel surrisque de décès cardio-vasculaires avec le rivaroxaban 2,5 mg chez les patients ayant eu une revascularisation endovasculaire, non suggéré par les données chez les patients ayant eu une revascularisation chirurgicale ; - du surrisque associé d'événements hémorragiques, majeurs et non majeurs, mais sans augmentation du risque d'hémorragies fatales ou intracrâniennes ; <p>La Commission considère que la prescription de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban), en prévention secondaire des événements athérothrombotiques, peut être envisagée uniquement chez les patients adultes présentant une AOMI sévère ayant récemment justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur, chirurgicale ou endovasculaire, uniquement si le clinicien juge que la balance bénéfice/risque de ce traitement est favorable.</p> <p>Si une bithérapie antiplaquettaire associant le clopidogrel à l'acide acétylsalicylique est justifiée, celle-ci doit être de courte durée (53,0 % des patients de l'étude VOYAGER-PAD ont reçu un traitement de fond par clopidogrel d'une durée médiane de 31 jours).</p> <p>On ne dispose actuellement d'aucune étude ayant évalué l'intérêt de l'association rivaroxaban 2,5 mg/acide acétylsalicylique en comparaison au clopidogrel seul, autre antiagrégant plaquettaire recommandé au long cours après revascularisation chez des patients avec AOMI sévère.</p> <p>XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) ne doit pas être utilisé chez les patients ayant récemment bénéficié de procédures de revascularisation et recevant déjà une bithérapie antiplaquettaire en raison d'antécédents d'AVC ou d'AIT, car non évalués dans l'étude VOYAGER-PAD.</p> <p>La Commission souhaite souligner l'importance d'une réévaluation régulière d'un traitement anticoagulant prolongé afin de prendre en compte tout nouvel élément clinique susceptible de remettre en cause la pertinence de son maintien. La durée du traitement sera déterminée au cas par cas pour chaque patient en tenant compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements. À noter qu'à ce jour on ne dispose pas de données documentant l'intérêt du maintien du rivaroxaban 2,5 mg au-delà de 3 ans de traitement (durée de suivi médiane de 28 mois dans VOYAGER-PAD).</p>

	XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) n'a pas de place dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne symptomatique à haut risque d'événements ischémiques.
Population cible	La population cible de XARELTO (rivaroxaban) est estimée au maximum à 58 500 patients.
Recommandations particulières	<p>→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la quantité d'effet modeste de la bithérapie par rivaroxaban et acide acétylsalicylique par rapport à la monothérapie par acide acétylsalicylique ; - du surrisque hémorragique associé à l'intensification du traitement antithrombotique ; - des difficultés d'identification des patients pouvant tirer un bénéfice de cette stratégie ; <p>la Commission préconise que la décision d'instauration du traitement par XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) après revascularisation du membre inférieur chez des patients avec AOMI sévère soit réservée à des médecins spécialisés en cardiologie, médecine vasculaire, chirurgie vasculaire ou anesthésie-réanimation.</p>

Sommaire

1. Contexte	9
2. Indications	10
3. Posologie	10
4. Besoin médical	10
5. Comparateurs cliniquement pertinents	14
5.1 Médicaments	14
5.2 Comparateurs non médicamenteux	16
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	16
7. Rappel des précédentes évaluations	17
8. Analyse des données disponibles	19
8.1 Efficacité	19
8.2 Qualité de vie	33
8.3 Tolérance	33
8.4 Résumé & discussion	42
9. Place dans la stratégie thérapeutique	45
10. Conclusions de la Commission	47
10.1 Service Médical Rendu	47
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	48
10.3 Population cible	49
11. Autres Recommandations de la Commission	50
12. Informations administratives et réglementaires	51

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – Septembre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une deuxième demande d'inscription de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban), comprimé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités **pour la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS).**

Pour rappel, le rivaroxaban est un anticoagulant oral direct qui inhibe la formation de thrombine en inhibant le facteur Xa. Ce faible dosage de rivaroxaban à 2,5 mg a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) le 22 mai 2013 dans les indications suivantes :

- co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes à la suite d'un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques ;
- co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques.

Dans son avis du 9 octobre 2019¹, la Commission avait octroyé à la spécialité XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) un service médical rendu (SMR) insuffisant dans les deux indications de l'AMM. La Commission a ainsi considéré que XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique de :

- prévention des événements athérombotiques à la suite d'un syndrome coronaire aigu (étude de phase III ATLAS)², et ;
- prévention secondaire des événements athérombotiques chez les patients présentant une maladie coronarienne et/ou une maladie artérielle périphérique à haut risque d'événement ischémique (étude de phase III COMPASS).

Ce faible dosage de rivaroxaban à 2,5 mg n'est actuellement pas disponible en France.

Dans le présent avis, seule l'indication « *prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques en co-administration avec de l'acide acétylsalicylique (AAS)* » est concernée. Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de cette indication, à savoir « *dans la population de l'étude VOYAGER-PAD, soit les patients présentant une **MAP symptomatique à haut risque d'événements ischémiques ayant récemment bénéficié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur, chirurgicale ou endovasculaire, chez lesquels XARELTO est instauré dans les 10 jours suivant la revascularisation*** ».

Le laboratoire n'ayant fourni aucune nouvelle donnée dans « la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques en co-administration avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine », **les conclusions de l'avis de la Commission du 9 octobre 2019¹ sont donc maintenues avec un SMR insuffisant dans cette indication.**

1 HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à XARELTO en date du 9 octobre 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3114491/fr/xarelto-rivaroxaban

2 À noter que lors de l'avis du 9 octobre 2019, le laboratoire n'avait pas demandé de remboursement dans cette indication.

2. Indications

« Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques.

Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques. »

3. Posologie

« La dose recommandée est de deux prises par jour de 2,5 mg.

[...]

- MC/MAP

Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS.

Chez les patients ayant bénéficié d'une procédure de revascularisation réussie (chirurgicale ou endovasculaire, procédures hybrides incluses) d'un membre inférieur suite à une MAP symptomatique, le traitement ne doit pas être instauré avant que l'hémostase soit obtenue (voir rubrique 5.1).

La durée du traitement sera déterminée au cas par cas pour chaque patient de façon régulière et elle tiendra compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements.

[...]. »

4. Besoin médical

Maladie coronarienne stable (MC) ou syndrome coronarien chronique (SCC)^{3,4,5,6}

La « maladie coronarienne stable », appelée désormais le « syndrome coronarien chronique (SCC) » est la manifestation clinique au long cours d'une cardiopathie ischémique, conséquence d'un processus dynamique d'athérosclérose et d'altération de la fonction artérielle (sténose fixe ou dynamique des artères coronaires épicaudiques ; dysfonction microvasculaire ; spasme coronaire épicaudique focal ou diffus – ces mécanismes peuvent coexister chez le même patient et changer au cours du temps). Cette maladie chronique peut donc être ponctuée d'événements aigus.

En 2019, 1 984 000 personnes ont été prises en charge pour un syndrome coronarien chronique, dont 30 % de femmes⁷. En France, il s'agit de la 4ème affection de longue durée (ALD) la plus fréquente

³ HAS. Guide du parcours de soins. Syndrome coronarien chronique. Avril 2021.

⁴ European Society of Cardiology. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020 Jan 14;41(3):407-477.

⁵ European Society of Cardiology, Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J 2020.

⁶ European society of Cardiology, Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2018;39(3):213-60.

⁷ Assurance Maladie. Fiche pathologie « Personnes prises en charge pour maladie coronaire chronique en 2019 ». Mise à jour le 15/10/2021.

après le diabète, les affections malignes et les maladies psychiatriques, avec une prévalence qui augmente avec l'âge.

On distingue deux catégories de cardiopathie ischémique : syndrome coronarien aigu (SCA) et syndrome coronarien chronique (SCC).

Les SCC sont définis par les différentes phases évolutives de la coronaropathie, à l'exclusion des situations dans lesquelles une thrombose coronarienne aiguë domine la présentation clinique (c'est-à-dire SCA). Cela conduit à une variété de parcours de soins. Les patients chez qui un angor a été diagnostiqué sont considérés à très haut risque de récurrence d'évènement cardiovasculaire.

Le pronostic du SCC s'améliore notamment avec la mise en œuvre des recommandations de bonnes pratiques de prise en charge de la maladie coronaire chronique et des syndromes coronariens aigus (SCA). Cependant la maladie athéromateuse reste évolutive. À 3 ans, près d'un tiers des patients ont présenté un décès d'origine cardiovasculaire, un syndrome coronarien aigu (SCA), un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une hospitalisation pour un autre évènement vasculaire.

La prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de syndrome coronarien chronique vise à :

- l'allongement de la survie (réduction de la survenue d'évènements cardiovasculaires graves et de la mortalité) ;
- l'amélioration de la qualité de vie, c'est-à-dire la réduction du handicap fonctionnel et l'augmentation du seuil de survenue de l'angor.

La mise en œuvre d'un mode de vie sain (sevrage tabagique, activité physique régulière, régime équilibré, contrôle du poids) diminue le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires et la mortalité et est complémentaire aux traitements de prévention secondaire. Le risque d'évènements futurs (mortalité totale annuelle) est évalué afin de sélectionner les patients qui peuvent bénéficier d'investigations invasives et de revascularisation. Cette stratification du risque repose sur de multiples facteurs. Elle est réalisée à partir de l'évaluation clinique et de la fonction ventriculaire, et selon la sévérité à partir des tests d'effort et de l'anatomie coronaire. La mort subite et l'insuffisance cardiaque sont les deux complications principales de la maladie coronarienne stable.

Dans le syndrome coronarien chronique⁸, le traitement médicamenteux de prévention secondaire comporte une association d'antithrombotiques, d'hypolipémiants, d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA-2). Le traitement antithrombotique est adapté à chaque patient atteint d'une maladie coronarienne en fonction du risque ischémique, du risque hémorragique et du contexte clinique et repose sur l'utilisation de l'acide acétylsalicylique à faible dose ou du clopidogrel.

Maladie artérielle périphérique (MAP)^{9,10}

La maladie artérielle périphérique (MAP) se définit comme un blocage partiel ou total d'une artère se situant en périphérie de l'aorte (membres supérieurs, membres inférieurs et cerveau). La cause la plus courante est l'athérosclérose, dans environ 95 % des cas.

La MAP la plus fréquente est celle touchant les artères des membres inférieurs dite artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI). L'AOMI est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères qui irriguent les membres inférieurs, se traduisant par une chute de l'index de pression systolique (IPS : rapport pression artérielle systolique à la cheville sur pression systolique humérale,

⁸ HAS. Guide du parcours de soins. Syndrome coronarien chronique. Avril 2021.

⁹ European Society of Cardiology. Aboyans, Ricco, E L Bartelink, et.al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. European Heart Journal (2018):39,763-816.

¹⁰ HAS. Guide ALD. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Mars 2007.

mesurées à l'aide d'une sonde Doppler). Un IPS inférieur à 0,9 permet de faire le diagnostic d'AOMI. L'AOMI se présente sous deux formes :

- l'ischémie d'effort, avec ou sans signes cliniques liés à l'ischémie, qui est chronique. Par rapport au risque local, le risque cardio-vasculaire domine largement le pronostic et la prise en charge ;
- l'ischémie permanente, qui peut être chronique ou aiguë : le risque local est pour un temps prépondérant, mais la prise en charge du risque cardio-vasculaire reste essentielle. L'ischémie critique chronique est le stade le plus sévère de l'ischémie permanente.

La prévalence des formes asymptomatiques de l'AOMI est diversement appréciée selon les études. Le rapport entre AOMI asymptomatique et symptomatique serait de l'ordre de 5 (Exp. coll. Inserm). Les accidents cardio-vasculaires surviennent souvent chez des sujets n'ayant ni antécédent, ni manifestation clinique préalable, et l'AOMI asymptomatique s'accompagnant d'un risque accru de morbi-mortalité cardio-vasculaire, le diagnostic précoce de l'AOMI chez les sujets à risque doit permettre d'identifier des sujets asymptomatiques ayant une autre atteinte cardiovasculaire et de mettre en œuvre les mesures adaptées de prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Dans les formes symptomatiques, l'AOMI peut se manifester par une douleur présente uniquement à l'effort et disparaissant rapidement au repos (claudication intermittente). À un stade plus avancé la douleur peut être permanente, même au repos. Le stade le plus grave se manifeste par l'apparition de troubles trophiques aboutissant à la destruction des tissus (ulcères voire gangrène), en raison d'un trop faible afflux sanguin, exposant le membre atteint à un risque d'amputation. La présentation la plus sévère de l'AOMI est l'ischémie critique, caractérisée par la souffrance d'un membre ou de son extrémité par manque brutal d'apport sanguin. Il s'agit d'une douleur brutale, avec refroidissement et pâleur et parfois même trouble de sa motricité et de sa sensibilité. C'est une urgence vasculaire avec nécessité d'une désobstruction de l'artère.

L'instauration d'un traitement médical optimal permettant la gestion des différents facteurs de risque cardiovasculaire avec la mise en place d'un contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, hypertension, dyslipidémie, diabète), de règles hygiéno-diététiques, de l'activité physique régulière et l'administration (si indiquée) de médicaments antihypertenseurs, hypolipémiants, antidiabétiques et antithrombotiques, représente le pilier du traitement des patients atteints d'artériopathies.

Dans la maladie artérielle périphérique symptomatique, pour la prévention secondaire des événements athérotrombotiques, un antiplaquettaire est indiqué chez les patients ayant une MAP symptomatique ou ayant bénéficié d'une procédure de revascularisation. D'après les différentes recommandations nationales¹¹ et internationales^{12,13}, dans l'AOMI, MAP la plus fréquente, un traitement antiagrégant plaquettaire au long cours par acide acétylsalicylique (75 à 325 mg/jour) ou par clopidogrel (75 mg/jour) doit être ajouté chez les patients symptomatiques (grade IA). Ce traitement est également recommandé chez les patients ayant subi une revascularisation. Après une revascularisation percutanée périphérique avec pose de stent, une bithérapie associant acide acétylsalicylique à faible dose et clopidogrel est recommandée pendant 1 mois. Au-delà, du fait de l'artériopathie et du risque cardiovasculaire élevé, le traitement antiagrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique ou clopidogrel) est poursuivi au long cours^{11,12}.

¹¹ HAS. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. Implant endovasculaire dit « stent », aortique, rénal, iliaque ou fémoral Mars 2016.

¹² European Society of Cardiology. Aboyans, Ricco, E L Bartelink, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *European Heart Journal* (2018);39,763-816.

¹³ Gerhard-Herman MD, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135:e726–e779.

Chez les patients porteurs d'une endoprothèse pour cause non athéromateuse, aucune recommandation n'a été établie^{14,15}.

En cas d'AOMI asymptomatique, il n'y a pas d'indication à la prescription d'un antiplaquettaire en 1^{ère} intention^{14,16}.

Dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients ayant un syndrome coronarien chronique ou une maladie artérielle périphérique, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (spécialités à base d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel). Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces et bien tolérés pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité dans ces pathologies.

¹⁴ ANSM/HAS. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE - Bon usage des agents antiplaquettaires. Juin 2012.

¹⁵ HAS. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. Implant endovasculaire dit « stent », aortique, rénal, iliaque ou fémoral Mars 2016.

¹⁶ HAS. Liste des actes et prestations pour l'ALD n°3 : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Juin 2018.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les CCP de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) en association à l'acide acétylsalicylique sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques.

5.1 Médicaments

Les médicaments utilisés actuellement en France pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques sont les antiplaquet-taires à base de clopidogrel et d'acide acétylsalicylique à faible dose.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
KARDEGIC 75 mg, 160 mg et 300 mg, (acide acétylsalicylique) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée.	24/03/2021 (évaluation dans l'AOMI)	Modéré	ASMR V « Compte-tenu : – De la démonstration dans une méta-analyse de la supériorité de l'acide acétylsalicylique par rapport au placebo en termes de réduction du risque d'événements vasculaires majeurs, critère combinant IDM non mortel, AVC non mortel ou décès d'origine vasculaire (OR=0,50, IC95% [0,29-0,88]), considéré comme cliniquement pertinent, Mais : – des faiblesses méthodologiques de cette méta-analyse au regard notamment des faibles effectifs des études incluses, – Des incertitudes sur la tolérance hémorragique dans cette indication, peu documentée, – De l'absence de démonstration d'un bénéfice en comparaison aux alternatives disponibles, notamment par rapport au clopidogrel, la Commission de la Transparence considère que KARDEGIC (acide acétylsalicylique) n'apporte pas d'amélioration du service	Oui

					médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de l'AOMI confirmée. »	
			11/01/2017 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	
PLAVIX (clopidogrel) et ses génériques Sanofi-Aventis	Non	Le clopidogrel est indiqué : – chez les patients adultes souffrant [...] d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie.	20/01/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet	Oui dans l'AOMI

*classe pharmaco-thérapeutique

En prévention des événements athérothrombotiques dans la maladie coronarienne stable, l'utilisation du clopidogrel (PLAVIX) est recommandée hors AMM^{17,18}.

Les spécialités orales à base d'acide acétylsalicylique déjà disponibles sont également considérées comme des CCP, bien que ne disposant pas d'une indication spécifique dans la prévention secondaire des événements cardiovasculaires chez les patients présentant une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique, car recommandées dans cette indication^{17,18,19}.

À noter que ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents :

- TICLID (ticlopidine) et ses génériques, antiagrégant plaquettaire indiqué en « Prévention des accidents ischémiques majeurs, en particulier coronariens, chez les patients souffrant d'une artérite chronique oblitérante des membres inférieurs au stade de claudication intermittente authentifiée », du fait qu'il ne soit plus cité par les dernières recommandations de bonnes pratique^{17,18,19} ;
- les autres médicaments pouvant être utilisés en association à une thérapie antiplaquettaire pour la prévention secondaire des événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'AOMI, tels que les statines et les antihypertenseurs (inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).

¹⁷ ESC Guidelines 2013. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.

¹⁸ ANSM/HAS. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE - Bon usage des agents antiplaquettaires. Juin 2012.

¹⁹ Aboyans V, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration With the European Society for Vascular Surgery (ESVS) : Document Covering Atherosclerotic Disease of Extracranial Carotid and Vertebral, Mesenteric, Renal, Upper and Lower Extremity Arteries. Eur Heart J.2017;00:1–60.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) en association à l'acide acétylsalicylique dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) sévère ayant récemment bénéficié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus ainsi que spécialités orales à base d'acide acétylsalicylique déjà disponibles.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable : « *Xarelto 2,5 mg is indicated :*

- *to reduce the risk of major cardiovascular events in patients with coronary artery disease (CAD)*
- *to reduce the risk of major thrombotic vascular events in patients with peripheral artery disease (PAD), including patients after recent lower extremity revascularization due to symptomatic PAD. »*

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Indication de l'AMM
Allemagne	Oui	Indication de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Indication de l'AMM
Belgique	Oui	MAP plus facteurs de risque supplémentaires : le patient respecte les critères cumulatifs suivants : 1. souffre d'une MAP symptomatique et présente un risque élevé d'événements ischémiques, respectant au moins 1 des critères suivants : a. antécédent de revascularisation (chirurgique ou endovasculaire) des membres inférieurs b. antécédent d'amputation d'un membre ou d'un pied due à une maladie artérielle c. maladie au stade III ou IV de la classification de Fontaine d. sténose artérielle périphérique significative (> ou = 50%), documentée par angiographie ou échographie duplex en

		association avec un diabète, une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale 2. clairance de la créatinine > ou = 15 ml/min 3. aucun AVC hémorragique ou lacunaire antérieur, ni aucun AVC au cours du mois précédent
Espagne	En cours d'évaluation	Indication de l'AMM
Italie	Oui	MAP remboursé dans l'indication de l'AMM MC en cours de remboursement

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis	9 octobre 2019 (inscription)
Indication	<p>Inscription sollicitée :</p> <p>XARELTO 2,5 mg, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques.</p> <p>Inscription non sollicitée :</p> <p>XARELTO, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques.</p>
SMR	<p>Maladie coronarienne ou maladie artérielle périphérique à haut risque d'événements ischémiques : insuffisant</p> <p>Syndrome coronarien aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques : insuffisant</p>
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><i>Maladie coronarienne ou maladie artérielle périphérique à haut risque d'événements ischémiques</i></p> <p>Associer un anticoagulant au traitement de référence actuel qu'est la monothérapie par aspirine pourrait représenter une nouvelle option à risque s'agissant d'intensifier le traitement antithrombotique. Dans l'étude COMPASS, qui a exclu les patients à risque hémorragique élevé, comme attendu les événements hémorragiques ont été plus fréquents parmi les patients traités par rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour en plus de l'aspirine en comparaison à ceux recevant uniquement de l'aspirine. Il a notamment été observé avec rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour/aspirine par rapport à l'aspirine seule un surcroît d'accidents hémorragiques définis comme majeurs du même ordre de fréquence que la réduction des accidents ischémiques.</p>

Au regard :

- des résultats de l'étude de phase III COMPASS ayant comparé rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour/aspirine par rapport à aspirine seule et des incertitudes associées qui ne permettent pas d'écarter le fait que le bénéfice modeste apporté par le rivaroxaban en termes de réduction des événements ischémiques (différence absolue de 1,3% sur le critère de jugement principal) puisse être totalement contrebalancé par l'augmentation du risque d'événements hémorragiques de même gravité,
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la mortalité, dans un contexte où l'étude a été arrêtée prématurément conformément aux règles prédéfinies dans le protocole pour l'analyse du critère principal d'efficacité,
- la Commission considère que XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prévention secondaire des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une maladie coronarienne et/ou une maladie artérielle périphérique à haut risque d'événement ischémique.

Syndrome coronarien aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques

Associer un anticoagulant à la bithérapie antiplaquettaire actuellement recommandée pourrait représenter une nouvelle option à risque s'agissant d'intensifier le traitement antithrombotique.

Dans l'étude ATLAS, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice à ajouter le rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour à la bithérapie antiplaquettaire aspirine/clopidogrel en termes de bénéfice clinique net, critère utilisé pour apprécier le bénéfice clinique en tenant compte du risque hémorragique. Dans la population de l'AMM, sous-groupe de la population totale incluse dans l'étude, les analyses exploratoires suggèrent également l'absence de différence entre ces deux stratégies sur ce critère.

Considérant :

- les résultats de l'étude de phase III ATLAS ayant comparé rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour/traitement antiplaquettaire à un traitement antiplaquettaire seul, qui ont montré un bénéfice modeste en termes de réduction des événements ischémiques et qui n'ont pas mis en évidence de différence entre ces deux stratégies après un suivi médian de 13,3 mois sur le bénéfice clinique net (critère combinant le critère de jugement principal d'efficacité et les saignements TIMI majeurs non liés à un pontage) dans la population de l'étude,
- et les données dans la population de l'AMM définie a posteriori issues d'analyses exploratoires,

la Commission considère que XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prévention des événements athérothrombotiques suite à un syndrome coronaire aigu.

8. Analyse des données disponibles

La deuxième demande d'inscription de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban), comprimé dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques, repose sur l'étude de phase III de supériorité (VOYAGER-PAD), contrôlée *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du rivaroxaban à prévenir les événements athérombotiques et sa tolérance chez des patients présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques ayant récemment bénéficié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur, chirurgicale ou endovasculaire.

Pour rappel, l'examen initial de la spécialité XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban), comprimé dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques avait principalement reposé sur une étude de phase III (COMPASS), de supériorité, en double aveugle, ayant comparé le rivaroxaban en association à l'aspirine *versus* l'aspirine seule. Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 9 octobre 2019²⁰ sont rappelés ci-après.

8.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 9 octobre 2019²⁰)

L'examen initial²⁰ de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban), comprimé, dans la prévention secondaire des événements athérombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne et/ou une maladie artérielle périphérique symptomatique à haut risque d'événements ischémiques avait reposé essentiellement sur l'étude de **phase III COMPASS**.

« L'objectif principal était d'évaluer chez ces patients l'efficacité et la tolérance d'un traitement par **rivaroxaban 2,5 mg en association à l'aspirine ou par rivaroxaban 5 mg en monothérapie, en comparaison à une monothérapie par aspirine (AAS)**. Cette étude avait également pour objectif d'évaluer si l'ajout d'un traitement par pantoprazole permettait de réduire l'incidence des saignements ou des autres événements gastro-intestinaux.

Pour être éligibles, les patients devaient répondre à la définition du haut risque d'événements ischémiques prévue au protocole. Ne pouvaient pas être inclus les patients nécessitant une bithérapie antiplaquettaire ou un autre antiplaquettaire autre que l'AAS ou un traitement par anticoagulant oral, les patients à haut risque de saignement, ceux présentant une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection < 30 % ou une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la *New York Heart Association* et les patients avec antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique ou lacunaire ou antécédent d'AVC ischémique non lacunaire survenu dans le mois précédent.

Au total, 27 395 patients ont été inclus. Les patients ne nécessitant pas un traitement continu par un inhibiteur de la pompe à protons étaient randomisés au pantoprazole ou au placebo, puis l'ensemble des patients a été randomisé dans l'un des trois groupes suivant : rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour plus aspirine 100 mg/j (n=9 152), rivaroxaban 5 mg x2/j (n=9 117), aspirine 100 mg seule (n=9 126).

²⁰ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à XARELTO en date du 9 octobre 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3114491/fr/xarelto-rivaroxaban

Les patients étaient âgés en moyenne de 68 ans (21% des patients ≥75 ans), avec 78% d'hommes. Environ **91% des patients étaient atteints d'une MC (MC seule : 72% des patients), 27% une MAP (MAP seule pour 9% des patients) et 18% des patients souffraient à la fois d'une MC et d'une MAP**. Les patients présentant une MC avaient le plus souvent une MC affectant plusieurs lits vasculaires et/ou un antécédent d'IDM. Les patients atteints d'une MAP avaient majoritairement une MAP des membres inférieurs, plus rarement une atteinte carotidienne.

Les résultats disponibles sont issus de la première **analyse intermédiaire**, prévue au protocole, après un suivi médian de 22,5 mois. À cette date, **une réduction de l'incidence du critère principal de jugement de l'efficacité, premier événement parmi décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IDM) et AVC, a été observée** dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour/aspirine par rapport au groupe aspirine seule. Un événement a ainsi été rapporté chez respectivement 4,1% et 5,4% des patients, soit une différence absolue de 1,3% (HR = 0,76 ; IC95% [0,66 ; 0,86]). Les résultats ont été cohérents dans les différents sous-groupes selon la pathologie initiale (MC, MAP ou MC/MAP).

Conformément aux règles prédéfinies dans le protocole, ces résultats démontrant la supériorité de l'association rivaroxaban 2,5 mg x 2 par jour/aspirine par rapport à l'aspirine seule ont conduit le Comité de suivi à recommander l'arrêt prématuré de l'étude. »

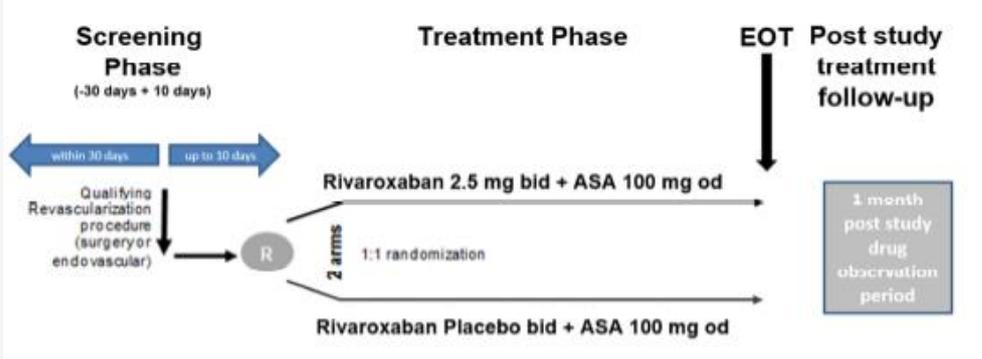
8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette nouvelle demande d'inscription

Référence	Étude VOYAGER-PAD ^{21,22}
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02504216
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du rivaroxaban en association à l'aspirine par rapport à l'aspirine seule en termes de survenue d'un 1 ^{er} événement vasculaire ischémique majeur et évaluer sa tolérance chez des patients ayant récemment bénéficié d'une procédure de revascularisation réussie (chirurgicale ou endovasculaire, procédures hybrides incluses) d'un membre inférieur à la suite d'une AOMI symptomatique .
Type de l'étude	Étude de phase III de supériorité, contrôlée <i>versus</i> placebo, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, stratifiée sur le type de procédure de revascularisation et le traitement par clopidogrel (chirurgicale / endovasculaire avec traitement par clopidogrel / endovasculaire sans clopidogrel).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient randomisé) : 18 août 2015 Date de déclaration de la fin du traitement de l'étude : 8 septembre 2019 Date de la dernière visite du dernier patient : 27 novembre 2019 Étude conduite dans 542 centres dans 34 pays (dont 19 centres en France ayant inclus 107 patients)
Principaux critères d'inclusion	– Patients âgés de 50 ans ou plus, – Maladie artérielle périphérique du membre inférieur symptomatique, modérée à sévère , documentée par l'ensemble des critères suivants :

²¹ Capell WH, Bonaca MP, Nehler MR et col. Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER-PAD). Am Heart J 2018;199:83-91.

²² Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS et col. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. N Engl J Med 2020;382(21):1994-2004.

Référence	Étude VOYAGER-PAD ^{21,22}
	<ul style="list-style-type: none"> - critère clinique : limitations fonctionnelles de la marche, douleur ischémique au repos ou ulcérations d'origine ischémique, - critère anatomique : maladie artérielle périphérique située en aval de l'artère iliaque externe (jambe index) documentée radiologiquement le jour de la revascularisation ou pendant les 12 mois la précédant, - critère hémodynamique : dans l'une ou l'autre jambe et le jour de la revascularisation ou pendant les 12 mois la précédant : <ul style="list-style-type: none"> • chez les patients sans antécédent de revascularisation du membre : indice de pression systolique cheville /bras (IPS à la cheville) $\leq 0,80$ ou indice de pression systolique orteil /bras (IPS à l'orteil) $\leq 0,60$, <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • chez les patients avec antécédent de revascularisation du membre : IPS à la cheville $\leq 0,85$ ou IPS à l'orteil $\leq 0,65$. <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de revascularisation, chirurgicale et/ou endovasculaire, réussie techniquement, en dessous de l'artère iliaque externe, en raison d'une artériopathie du membre inférieur, symptomatique, pendant les 10 jours précédant la randomisation.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de revascularisation de la jambe index en raison : <ul style="list-style-type: none"> - d'une maladie artérielle périphérique asymptomatique ou d'une claudication intermittente légère sans limitations fonctionnelles, - ou d'une resténose asymptomatique ou peu symptomatique d'un pontage ou de la lésion cible, - Antécédent de revascularisation de la jambe index pendant les 10 jours précédant la revascularisation index, - Antécédent d'ischémie aiguë du membre inférieur pendant les 2 semaines précédant la revascularisation index, - Perte tissulaire majeure, définie par une ulcération / gangrène significative en situation proximale de la tête des métatarsiens (talon ou milieu du pied) de l'une ou l'autre jambe, - Patient nécessitant un traitement par aspirine à une dose supérieure à 100 mg, - Bithérapie antiplaquettaire (clopidogrel + aspirine) programmée pour une durée de plus de 6 mois après la revascularisation index, - Traitement programmé par un antiagrégant plaquettaire supplémentaire autre que le clopidogrel et l'aspirine après la revascularisation index, - Toute situation clinique nécessitant un traitement anticoagulant par voie générale après la revascularisation, - Traitement par inhibiteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P (P-gp), par inhibiteur de la protéase du VIH ou par inducteur puissant du CYP 3A4, - Antécédent ou épisode de saignement cliniquement significatif en cours, de lésion ou d'affection jugée à risque d'hémorragie majeure pendant les 6 mois précédant la randomisation, - Affection hépatique susceptible d'être associée à un risque de saignement ou à une anomalie de la coagulation,

Référence	Étude VOYAGER-PAD ^{21,22}
	<ul style="list-style-type: none"> – Insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire < 15 ml/min/1,73 m²), – Antécédant de syndrome coronaire aigu pendant 30 jours précédant la randomisation, – Antécédent d'hémorragie intracrânienne, d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire, – Tumeur active (en dehors des tumeurs cutanées localisées), – Diabète mal contrôlé, hypertension sévère non contrôlée.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	<ul style="list-style-type: none"> – Décision du patient, retrait du consentement ; – Grossesse ; – Décision de l'investigateur.
Schéma de l'étude	 <p>L'étude a comporté :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une phase de pré-sélection devant être réalisée pendant les 30 jours précédant la revascularisation et jusqu'à 10 jours après suivie d'une randomisation ; - une phase de traitement avec des visites à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois après la randomisation, puis tous les 6 mois jusqu'à la visite de fin du traitement ; - une phase de suivi pendant laquelle les patients ont été contactés 1 mois après l'arrêt du traitement pour le suivi de la tolérance.
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :</p> <p>Groupe rivaroxaban :</p> <ul style="list-style-type: none"> – rivaroxaban 2,5 mg x 2/jour per os + aspirine 100 mg x 1/jour per os ; <p>Groupe placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> – placebo x 2/jour + aspirine 100 mg x 1/jour. <p>Les patients devaient débuter le traitement de l'étude pendant les 10 jours suivant la randomisation et ils ont été traités jusqu'à l'obtention du nombre d'événements prévus par le protocole et nécessaires à l'évaluation du critère principal de jugement.</p> <p>Traitement concomitant : un traitement par clopidogrel (en ouvert), pour une durée ne dépassant pas 6 mois, était autorisé à la discrétion de l'investigateur, notamment dans le contexte d'un nouvel événement clinique survenant après la randomisation (par exemple dans le cadre d'une intervention coronarienne percutanée).</p>

Référence	Étude VOYAGER-PAD ^{21,22}
Critère de jugement principal	<p>Délai de survenue du premier événement vasculaire ischémique majeur (confirmé en aveugle par un comité d'adjudication indépendant) parmi les suivants : infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, décès d'origine cardiovasculaire, ischémie aiguë d'un membre inférieur²³ et amputation majeure d'étiologie vasculaire²⁴.</p> <p>L'analyse a été réalisée sur la population ITT (<i>Intention To Treat</i>).</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</p> <p>En cas de démonstration de la supériorité du rivaroxaban sur le critère de jugement principal de l'efficacité, les 7 critères suivants devaient être testés successivement dans l'ordre présenté ci-dessous.</p> <p>Délai de survenue du premier événement, confirmé par un comité d'adjudication indépendant ou déclaré par l'investigateur en cas d'absence d'évaluation par le comité indépendant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. IDM, AVC ischémique, décès d'origine coronarienne, ischémie aiguë du membre inférieur et amputation majeure d'étiologie vasculaire, 2. Revascularisations non programmées de la jambe index en raison d'une récurrence de l'ischémie, 3. Hospitalisations en raison d'un événement thrombotique coronarien ou d'un membre inférieur, 4. IDM, AVC ischémique, décès toutes causes, ischémie aiguë du membre inférieur et amputation majeure d'étiologie vasculaire, 5. IDM, AVC de tout type, décès d'origine cardiovasculaire, ischémie aiguë du membre inférieur et amputation majeure d'étiologie vasculaire, 6. Décès toutes causes, 7. Événements thrombo-emboliques veineux. <p>Autres critères de jugement secondaires exploratoires (sans gestion de l'inflation du risque alpha) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – variation des paramètres hémodynamiques (IPS à la cheville et IPS à l'orteil) ; – qualité de vie (évaluée sur le domaine « mobilité » de l'échelle <i>European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D]</i>²⁵ et sur le questionnaire <i>Walking Impairment Questionnaire [WIQ]</i>²⁶. <p>En l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne seront pas présentés car ils ne permettent pas d'évaluer l'efficacité du rivaroxaban.</p>

²³ L'ischémie majeure d'un membre inférieur était définie par un épisode clinique d'aggravation significative et soudaine de la perfusion du membre inférieur nécessitant une hospitalisation, accompagnée d'une nouvelle altération du pouls associée à une douleur au repos, une pâleur, des paresthésies ou une paralysie et la présence d'au moins l'un des deux critères suivants : confirmation de l'obstruction par radiologie, par les paramètres hémodynamiques, par les observations pendant l'opération ou l'évaluation clinique OU recours à une thrombolyse, une thrombectomie ou une revascularisation en urgence.

²⁴ L'amputation majeure était définie par toute amputation au-dessus de la cheville (ou proximale du poignet pour le membre supérieur) non traumatique et d'étiologie vasculaire (incluant une aggravation de la perfusion du membre inférieur, mais excluant une infection comme indication principale de l'amputation).

²⁵ Le score du domaine « mobilité » du questionnaire EQ-5D varie de 1 (pas de problème de marche) à 5 (impossible de marcher).

²⁶ Le questionnaire *Walking Impairment Questionnaire (WIQ)* est composé de 9 items évaluant la difficulté de marche et le handicap qui en résulte des patients présentant une artériopathie périphérique.

Référence	Étude VOYAGER-PAD ^{21,22}
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Afin de mettre en évidence l'observation d'un événement du critère de jugement principal chez 15 % des patients inclus (durée de suivi « <i>event-driven</i> »), avec une puissance de 90 % et un risque alpha unilatéral de 0,025 et en considérant les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – un hazard ratio de 0,80 ; – une incidence annualisée des événements du critère de jugement principal de 7,5 % dans le groupe placebo (évaluée avec l'appui des résultats de l'étude TRA2P-TIMI 50 ayant étudié le vorapaxar) ; – un pourcentage de patients arrêtant le traitement de l'étude estimé à 5,5 % la 1^{ère} année, à 8,0 % la 2^{ème} année, à 12,0 % la 3^{ème} année (4 % pendant le 1^{er} semestre et 8% pendant le 2nd semestre) et à 8,0 % chaque semestre suivant ; – un pourcentage de patients perdus de vue ou décédés d'une cause non cardiovasculaire estimé à 1,5 % par an ; – une période d'inclusion de 18 mois, et un suivi du dernier patient randomisé de 2 ans ; <p>le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 6 500.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Analyse du critère de jugement principal et des critères de jugements secondaires hiérarchisés</p> <p>La comparaison du rivaroxaban au placebo a été réalisée à l'aide d'un test du log-rank stratifié (critères de stratification de la randomisation) avec le traitement comme effet fixe. Le délai de survenue des événements a été estimé par un estimateur de Kaplan Meier. La réduction relative du risque d'événement a été estimée par un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié (critères de stratification de la randomisation), avec le traitement comme seule covariable.</p> <p>En cas de démonstration de la supériorité du rivaroxaban sur le critère de jugement principal, les 7 critères de jugements secondaires ont été testés successivement selon une procédure hiérarchisée.</p> <p>Analyse intermédiaire</p> <p>Il était prévu au protocole une analyse intermédiaire après l'observation de 67 % des événements attendus du critère de jugement principal. En cas d'observation d'une efficacité du rivaroxaban supérieure à celle attendue (p bilatéral $< 0,001$), il était prévu d'arrêter l'étude.</p> <p>Une analyse intermédiaire a été réalisée le 17 septembre 2018, à l'issue de laquelle la décision a été prise de poursuivre l'étude. Compte-tenu de la très faible consommation du risque à l'occasion de cette analyse intermédiaire (méthode de Haybittle-Peto), aucun ajustement du risque alpha n'a été réalisé au moment de l'analyse finale.</p> <p>Analyses en sous-groupes</p> <p>Des analyses en sous-groupes étaient prévues au protocole, notamment selon le type de revascularisation, le délai entre revascularisation et randomisation, les antécédents d'amputation du membre inférieur et certaines</p>

Référence	Étude VOYAGER-PAD ^{21,22}
	<p>comorbidités. Des tests d'interaction ont été réalisés sur les facteurs de stratification.</p> <p>Ces analyses en sous-groupes ont été réalisées sans gestion de l'inflation du risque alpha, les résultats de ces analyses présentés dans cet avis sont donc à visée descriptive.</p> <p>Populations d'analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> - population ITT (<i>Intention To Treat</i>) : ensemble des patients randomisés, les patients ont été affectés au groupe dans lequel ils avaient été randomisés ; - population de tolérance : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. <p>À noter que les analyses ont également pris en compte l'horizon temporel : les analyses principales de l'efficacité ont été réalisées en prenant en compte les événements enregistrés entre la date de randomisation et la date à laquelle le nombre d'événements requis a été déclaré et la fin du traitement de l'étude annoncée (8 septembre 2019).</p>

Résultats :

→ Effectifs

Au total, **6 564** patients ont été randomisés dans l'étude :

- 3 286 dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » ;
- 3 278 dans le groupe « placebo + aspirine ».

Dans chacun des groupes, 30 patients n'ont reçu aucune dose du traitement de l'étude (déviation majeure du protocole).

La durée médiane de suivi des patients a été de 28 mois. La durée moyenne du traitement de l'étude (rivaroxaban ou placebo) a été de 730,7 jours dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » (médiane de 782,0 jours) et de 745,7 jours dans le groupe « placebo + aspirine » (médiane de 796,0 jours), plus de la moitié des patients ont reçu le traitement pendant plus de 24 mois (59,5 % dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » et 61,0 % dans le groupe « placebo + aspirine »).

Dans la population ITT, le traitement de l'étude a été arrêté prématurément chez 1 080 (33,2 %) des patients du groupe « rivaroxaban + aspirine » et chez 1 011 (31,1 %) des patients du groupe « placebo + aspirine ». Les motifs d'arrêt du traitement de l'étude ont été comparables dans les deux groupes à l'exception des arrêts en raison d'un saignement qui ont été plus fréquents dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » que dans le groupe « placebo + aspirine ».

A la date d'analyse (8 septembre 2019), le statut vital était connu chez 99,7 % des patients du groupe « rivaroxaban + aspirine » et chez 99,5 % des patients du groupe « placebo + aspirine » (voir Figure 1).

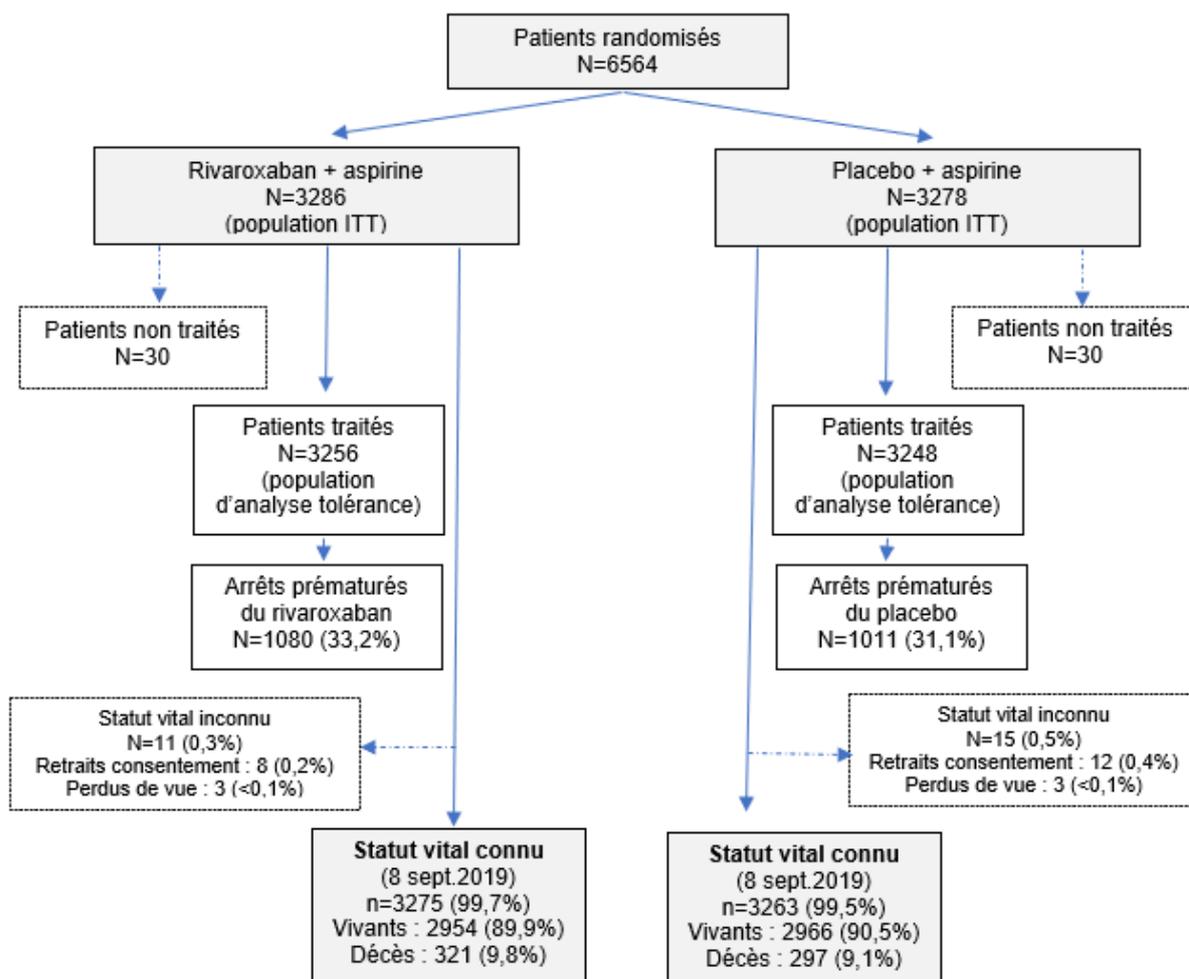


Figure 1 : Étude VOYAGER-PAD : diagramme du flux des patients

➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes de traitement (voir

Tableau 1). La majorité des patients de l'étude étaient des hommes (74 %), majoritairement en provenance de pays d'Europe et étaient âgés en moyenne de 67 ans (20 % d'entre eux étaient âgés de 75 ans ou plus). Les patients ont été randomisés dans l'étude en moyenne 5 jours après la revascularisation, le plus souvent pratiquée par voie endovasculaire avec un traitement par clopidogrel (groupe « rivaroxaban + aspirine » : 46,8 % ; groupe « placebo + aspirine » : 47,0 %). Avant la revascularisation, la claudication était sévère chez 51,6 % des patients (stade 3 de la classification de Rutherford, i.e. patients marchant moins de 200 mètres ou moins de 4 minutes sans arrêt) et légère à modérée chez 22,5 % des patients avec limitation du périmètre de marche (stade 2, i.e. patients capables de marcher au moins 200 mètres ou au moins 4 minutes sans arrêt).

Tableau 1 : Étude VOYAGER-PAD : caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion

	Groupe rivaroxaban + aspirine (N = 3 286)	Groupe placebo + aspirine (N = 3 278)
Age, ans		
Moyenne	66,9 (8,5)	67,1 (8,5)
Médiane	67,0	67,0
Groupes d'âges, n (%)		
< 65 ans	1349 (41,1)	1273 (38,8)
65 à < 75 ans	1264 (38,5)	1348 (41,1)
≥ 75 ans	673 (20,5)	657 (20,0)
Sexe		
Homme, n (%)	2439 (74,2)	2421 (73,9)
Région géographique, n (%)		
Amérique du Nord	347 (10,6)	347 (10,6)
Europe occidentale	914 (27,8)	912 (27,8)
Europe de l'Est	1301 (39,6)	1298 (39,6)
Asie/Pacifique	481 (14,6)	480 (14,6)
Amérique du Sud	243 (7,4)	241 (7,4)
Poids, kg, n (%)		
Non documenté	36 (1,1)	31 (0,9)
≤ 60 kg	534 (16,3)	547 (16,7)
> 60 kg	2716 (82,7)	2700 (82,4)
Délai entre la revascularisation et la randomisation, jours		
Moyenne (ET)	5,0 (2,8)	5,1 (2,8)
Médiane	5,0	5,0
Type de revascularisation (stratification au moment de la randomisation)		
Chirurgicale	1133 (34,5)	1138 (34,7)
Endovasculaire avec clopidogrel	1539 (46,8)	1541 (47,0)
Endovasculaire sans clopidogrel	614 (18,7)	599 (18,3)
Comorbidités n (%)		
Hypertension	2684 (81,7)	2658 (81,1)
Hyperlipidémie	1971 (60,0)	1968 (60,0)
Tabagisme		
Donnée non renseignée	2 (< 0,1%)	1 (< 0,1%)
Jamais fumé	662 (20,1%)	689 (21,0%)
Ancien fumeur	1475 (44,9%)	1456 (44,4%)
Fumeur	1147 (34,9%)	1132 (34,5%)
Diabète	1313 (40,0)	1316 (40,1)
Affection carotidienne	282 (8,6)	293 (8,9)

Affection coronarienne	1052 (32,0)	1015 (31,0)
Antécédent d'infarctus du myocarde	365 (11,1)	349 (10,6)
Fonction rénale, débit de filtration glomérulaire, mL/min/1,73m²		
Moyenne (ET)	78,6 (25,8)	78,2 (23,4)
Médiane	77,180	78,000
Catégories		
Donnée manquante, n (%)	126 (3,8)	119 (3,6)
< 15 mL/min/1,73m ²	2 (< 0,1)	0
15 to < 30 mL/min/1,73m ²	13 (0,4)	28 (0,9)
30 to < 60 mL/min/1,73m ²	646 (19,7)	638 (19,5)
≥ 60 mL/min/1,73m ²	2499 (76,0)	2493 (76,1)
Caractéristiques de la maladie artérielle périphérique		
IPS à la cheville, n	3167	3164
Moyenne (ET)	0,54 (0,19)	0,54 (0,20)
Médiane	0,56	0,560
IPS à l'orteil, n	72	67
Moyenne (ET)	0,36 (0,18)	0,35 (0,19)
Médiane	0,37	0,34
Antécédent d'amputation en raison d'une ischémie	174 (5,3)	168 (5,1)
Antécédent de claudication pendant les 12 mois précédant	3119 (94,9)	3126 (95,4)
Antécédent d'ischémie critique (douleur au repos ou ulcère ischémique)	999 (30,4)	969 (29,6)
Antécédent de revascularisation du membre inférieur	1181 (35,9)	1155 (35,2)
Principaux traitements concomitants (de 30 jours avant la randomisation à la dernière visite)		
Anti-angineux	248 (7,5%)	239 (7,3%)
Antiarythmiques	95 (2,9%)	101 (3,1%)
Anti-hypertenseurs ou traitements de l'insuffisance cardiaque		
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	1298 (39,5%)	1219 (37,2%)
Alfa-bloquants	311 (9,5%)	333 (10,2%)
Antagonistes du récepteur de l'angiotensine II	868 (26,4%)	914 (27,9%)
Bêta-bloquants	1371 (41,7%)	1381 (42,1%)
Antagonistes calciques	1179 (35,9%)	1206 (36,8%)
Diurétiques	1056 (32,1%)	1069 (32,6%)
Antagonistes du récepteur des minéralocorticoïdes	44 (1,3%)	50 (1,5%)
Agents hypolipémiants		
Statines	2628 (80,0%)	2661 (81,2%)
Traitements du tractus gastro-intestinal	1067 (32,5%)	1063 (32,4%)
Traitements de la maladie artérielle périphérique	951 (28,9%)	977 (29,8%)

→ **Critères de jugement principal évalué par l'investigateur et un comité d'adjudication indépendant (population ITT)**

Après un suivi médian de 896 jours (soit environ 30 mois), la survenue d'un premier événement vasculaire ischémique majeur (IDM, AVC ischémique, décès cardiovasculaire, ischémie aiguë du membre inférieur ou amputation majeure d'étiologie vasculaire) a été significativement réduite dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » par rapport au groupe « placebo + aspirine » (HR=0,85 ; IC95 % [0,76 ; 0,96], $p_{\text{test bilatéral}}=0,0085$), avec respectivement la survenue d'un événement chez 508 patients (15,5 % ; incidence de 6,81 pour 100 années-patient) et chez 584 patients (17,8 % ; incidence de 8,01 pour 100 années-patient) soit une réduction absolue de 2,3 % du risque de survenue de ces événements.

En prenant en compte l'ensemble des événements, ce sont les ischémies aiguës du membre inférieur qui ont été les événements les plus fréquents et sur lesquels le bénéfice du traitement par rivaroxaban a été le plus important (HR=0,67, IC95 % [0,55 ; 0,82]). Aucun bénéfice du rivaroxaban n'a été démontré sur la survenue des décès cardiovasculaires (HR=1,14, IC95 % [0,93 ; 1,40]) (voir Tableau 2).

À noter que dans l'ensemble, 53,0 % des patients ont reçu un traitement de fond par clopidogrel de courte durée, avec une durée médiane de 31 jours.

Tableau 2 : Étude VOYAGER-PAD : critère de jugement principal, survenue d'un premier événement vasculaire ischémique majeur (IDM, AVC ischémique, décès cardiovasculaire, ischémie aiguë du membre inférieur et amputation majeure d'étiologie vasculaire), jusqu'à la date du 8 septembre 2019 (population ITT)

	Groupe rivaroxaban + aspirine N = 3286		Groupe placebo + aspirine N = 3278		Comparaison rivaroxaban + aspirine vs placebo + aspirine		
	n (%)	Incidence/ 100AP IC95%	n (%)	Incidence/ 100AP IC95%	HR IC95%	p (test unilatéral)	p (test bilatéral)
Critère principal*	508 (15,5)	6,81 (6,23 ; 7,43)	584 (17,8)	8,01 (7,37 ; 8,69)	0,85 (0,76 ; 0,96)	0,0043	0,0085
Composants du critère principal (nombre de patients ayant présenté au moins 1 des événements)							
IDM	131 (4,0)	1,68 (1,40 ; 1,99)	148 (4,5)	1,90 (1,61 ; 2,23)	0,88 (0,70 ; 1,12)	--	--
AVC ischémique	71 (2,2)	0,90 (0,71 ; 1,14)	82 (2,5)	1,04 (0,83 ; 1,30)	0,87 (0,63 ; 1,19)	--	--
Décès CV**	199 (6,1)	2,47 (2,14 ; 2,84)	174 (5,3)	2,15 (1,85 ; 2,50)	1,14 (0,93 ; 1,40)	--	--
Ischémie aiguë du membre inférieur	155 (4,7)	2,01 (1,71 ; 2,36)	227 (6,9)	3,01 (2,63 ; 3,42)	0,67 (0,55 ; 0,82)	--	--
Amputation majeure	103 (3,1)	1,32 (1,08 ; 1,60)	115 (3,5)	1,48 (1,22 ; 1,77)	0,89 (0,68 ; 1,16)	--	--

* 1er évènement ; ** Décès cardiovasculaires et décès de cause inconnue ;

IDM : infarctus du myocarde, AVC : accident vasculaire cérébral, CV : cardiovasculaire, AP : années-patient, HR : hazard ratio.

Entre la date de randomisation et le 8 septembre 2019, le risque de survenue du premier de l'un des événements étudiés (analyse par une courbe de Kaplan Meier - Figure 2) a été :

- à 1 an : de 8,30 % (IC95 % [7,40 ; 9,31]) dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » et de 10,31 % (IC95 % [9,31 ; 11,41]) dans le groupe « placebo + aspirine » ;

- à 2 ans : de 13,13 % (IC95 % [12,01 ; 14,36]) dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » et de 15,62 % (IC95 % [14,40 ; 16,92]) dans le groupe « placebo + aspirine » ;
- à 2,5 ans : de 15,44 % (IC95 % [14,19 ; 16,80]) dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » et de 17,43 % (IC95 % [16,11 ; 18,83]) dans le groupe « placebo + aspirine » ;
- à 3 ans : de 17,30 % (IC95 % [15,87 ; 18,86]) dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » et de 19,90 % (IC95 % [18,37 ; 21,53]) dans le groupe « placebo + aspirine ».

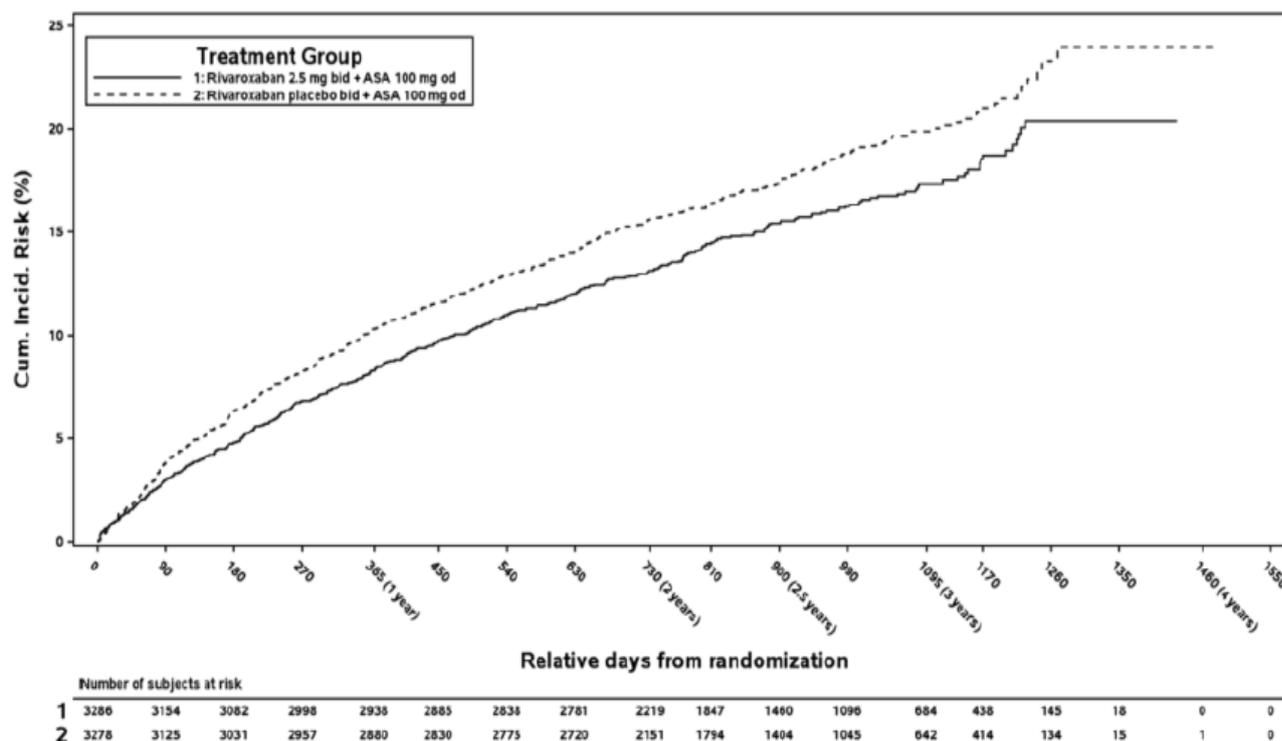


Figure 2 : Étude VOYAGER-PAD : risque cumulé de survenue du premier événement vasculaire ischémique majeur (IDM, AVC ischémique, décès cardiovasculaire, ischémie aiguë du membre inférieur ou amputation majeure d'étiologie vasculaire) selon un estimateur de Kaplan Meier (jusqu'à la date du 8 septembre 2019, population ITT).

Les résultats des analyses de sensibilité ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale, notamment en ne prenant en compte que la période de traitement + 2 jours ou la totalité de l'étude (c'est-à-dire jusqu'à la dernière visite ou contact).

L'analyse en sous-groupes selon les facteurs de stratification, à savoir selon le type de revascularisation et le recours à un traitement par clopidogrel, est détaillée dans le

Tableau 3. Il est à noter qu'en l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats de cette analyse en sous-groupes ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

Tableau 3 : Étude VOYAGER-PAD : critère de jugement principal, survenue d'un premier événement vasculaire ischémique majeur (IDM, AVC ischémique, décès cardiovasculaire, ischémie aiguë du membre inférieur et amputation majeure d'étiologie vasculaire), selon les facteurs de stratification (type de procédure et traitement par clopidogrel), jusqu'à la date du 8 septembre 2019, population ITT.

	Groupe rivaroxaban + aspirine N = 3286		Groupe placebo + aspirine N = 3278		Comparaison rivaroxaban + aspirine vs placebo + aspirine	
	n (%)	Incidence/ 100AP IC95%	n (%)	Incidence/ 100AP IC95%	HR IC95%	
Facteurs de stratification tels que déclarés par l'investigateur au moment de la randomisation						
Procédure chirurgicale (1133/1138*)	203 (17,9)	8,10 (7,02 ;9,29)	249 (21,9)	10,33 (9,09 ;11,70)	0,79 (0,66 ;0,95)	
Procédure endovasculaire + clopidogrel (1539/1541*)	207 (13,5)	5,86 (5,09 ;6,72)	236 (15,3)	6,79 (5,95 ;7,72)	0,86 (0,72 ;1,04)	
Procédure endovasculaire sans clopidogrel (614/599*)	98 (16,0)	6,89 (5,59 ;8,39)	99 (16,5)	7,03 (5,72 ;8,56)	0,98 (0,74 ;1,29)	

* : nombre de patients dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » / nombre de patients dans le groupe « placebo + aspirine » ; AP : années-patient ; HR : hazard ratio.

Ces résultats suggèrent que la réduction obtenue au niveau du critère principal semble principalement due à l'effet du rivaroxaban chez les patients ayant eu une procédure chirurgicale de revascularisation alors qu'aucun effet du rivaroxaban n'est suggéré dans les groupes de patients ayant eu une revascularisation endovasculaire avec ou sans clopidogrel.

De plus, une hétérogénéité de l'effet du traitement sur les décès cardio-vasculaires en fonction des types de procédures de revascularisation et de l'utilisation ou non du clopidogrel a été mise en évidence par un test d'interaction : la strate « revascularisation par procédure chirurgicale » a montré un résultat plus favorable (HR=0,74, IC 95 % [0,53 ; 1,03] par rapport aux strates « revascularisation par procédure endovasculaire avec clopidogrel » (HR=1,50, IC 95 % [1,07 ; 2,09]) et « revascularisation par procédure endovasculaire sans clopidogrel » (HR=1,54, IC 95 % [1,00 ; 2,39]).

➔ **Critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion de la multiplicité des analyses évalués par l'investigateur et un comité d'adjudication indépendant (population ITT)**

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés sont détaillés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Étude VOYAGER-PAD : critères de jugement secondaires hiérarchisés, jusqu'à la date du 8 septembre 2019, population ITT.

	Groupe rivaroxaban + aspirine N = 3286		Groupe placebo + aspirine N = 3278		Comparaison rivaroxaban + aspirine vs placebo + aspirine		
	n (%)	Incidence/ 100AP IC95%	n (%)	Incidence/ 100AP IC95%	HR IC95%	p (test unilatéral)	p (test bilatéral)
IDM, AVC ischémique, décès d'origine coronarienne, ischémie aiguë du membre inférieur et amputation majeure d'étiologie vasculaire	433 (13,2)	5,82 (5,28 ; 6,39)	528 (16,1)	7,26 (6,66 ; 7,91)	0,80 (0,71 ; 0,91)	0,0004	0,0008

	Groupe rivaroxaban + aspirine N = 3286		Groupe placebo + aspirine N = 3278		Comparaison rivaroxaban + aspirine vs placebo + aspirine		
	n (%)	Incidence/ 100AP IC95%	n (%)	Incidence/ 100AP IC95%	HR IC95%	p (test unilatéral)	p (test bilatéral)
Revascularisations non programmées de la jambe index en raison d'une récurrence de l'ischémie	584 (17,8)	8,37 (7,71 ; 9,08)	655 (20,0)	9,53 (8,81 ; 10,29)	0,88 (0,79 ; 0,99)	0,0140	0,0280
Hospitalisations en raison d'un événement thrombotique coronarien ou d'un membre inférieur	262 (8,0)	3,47 (3,06 ; 3,92)	356 (10,9)	4,83 (4,34 ; 5,36)	0,72 (0,62 ; 0,85)	< 0,0001	< 0,0001
IDM, AVC ischémique, décès toutes causes, ischémie aiguë du membre inférieur et amputation majeure d'étiologie vasculaire	614 (18,7)	8,22 (7,59 ; 8,90)	679 (20,7)	9,31 (8,62 ; 10,03)	0,89 (0,79 ; 0,99)	0,0145	0,0289
IDM, AVC de tout type, décès d'origine cardiovasculaire, ischémie aiguë du membre inférieur et amputation majeure d'étiologie vasculaire	514 (15,6)	6,89 (6,31 ; 7,51)	588 (17,9)	8,07 (7,43 ; 8,75)	0,86 (0,76 ; 0,96)	0,0051	0,0103
Décès toutes causes	321 (9,8)	3,98 (3,56 ; 4,44)	297 (9,1)	3,68 (3,27 ; 4,12)	1,08 (0,92 ; 1,27)	0,8322	0,3356
Événements thrombo-emboliques veineux	25 (0,8)	0,32 (0,20 ; 0,47)	41 (1,3)	0,52 (0,37 ; 0,70)	0,61 (0,37 ; 1,00)	0,0235	0,0469

Une réduction statistiquement significative dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » par rapport au groupe « placebo + aspirine » a été observée pour les 5 premiers critères de jugement secondaires de l'analyse hiérarchique mais il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur le 6^{ème} critère de la hiérarchie qui était la mortalité toutes causes : à la date d'analyse, 321 patients (9,8 %) du groupe « rivaroxaban + aspirine » et 298 patients (9,1 %) du groupe « placebo + aspirine » étaient décédés (HR=1,08 ; IC95 % [0,92 ; 1,27], p=0,8322). Aucune conclusion ne peut être tirée des résultats du 7^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé (effet sur la survenue des événements thrombo-emboliques veineux).

➔ **Critères de jugement secondaires exploratoires sans gestion de la multiplicité des analyses (évalués par l'investigateur et un comité d'adjudication indépendant (population ITT))**

L'effet du rivaroxaban sur la survenue des MACE (événements cardiovasculaires majeurs : IDM, AVC ischémique, décès cardiovasculaire), critère de jugement habituellement retenu dans les études déjà conduites en prévention secondaire dans la MAP, a été évalué à titre exploratoire.

A 3 ans, le risque cumulé de survenue d'un premier événement cardiovasculaire majeur (MACE) a été de 11,95% dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » et de 12,17% dans le groupe « placebo + aspirine » (HR=0,97 ; IC95 % [0,76 ; 0,96]), soit une incidence de 4,35/100 patient-années versus 4,47/100 patient-années.

8.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude VOYAGER-PAD à l'aide de l'échelle *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D) et du questionnaire *Walking Impairment Questionnaire* (WIQ). La qualité de vie a été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle, de ce fait, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

8.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Rappel des données de tolérance précédemment examinées par la Commission (avis du 9 octobre 2019²⁷)

L'examen initial de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban)²⁷, comprimé, dans la prévention secondaire des événements athérotrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne et/ou une maladie artérielle périphérique symptomatique à haut risque d'événements ischémiques avait reposé essentiellement sur l'étude de phase III COMPASS. Voici un rappel des conclusions de la Commission sur les données de tolérance :

« A la date de cette analyse intermédiaire, l'incidence des événements hémorragiques majeurs selon la classification modifiée de l'ISTH (critère principal de tolérance – premier événement pris en compte) a été supérieure dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg x 2 par jour/aspirine 100 mg par rapport au groupe aspirine seule : 3,1 % versus 1,9 % (HR = 1,70 ; IC95 % [1,40 ; 2,05]), soit une différence absolue de 1,2 %. Les hémorragies conduisant à une hospitalisation ont représenté 72 % des événements hémorragiques dans le groupe rivaroxaban/aspirine et 64% dans le groupe aspirine, en notant que la grande majorité de ces événements (environ 80 %) ont entraîné au moins une nuit à l'hôpital. Les hémorragies majeures les plus fréquentes ont été les hémorragies gastrointestinales (population tolérance : 1,3 % dans le groupe rivaroxaban/aspirine et 0,6 % dans le groupe aspirine). L'incidence des hémorragies intracrâniennes a été de 0,3 % dans le groupe rivaroxaban/aspirine et 0,2 % dans le groupe aspirine. **D'après le rapport d'étude, les hémorragies majeures « d'intensité sévère » ont été plus fréquentes dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour/aspirine que dans le groupe aspirine seule (23,7 % versus 18,5 % dans la population tolérance).**

Les saignements mineurs ont également été plus fréquents sous rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour/aspirine que sous aspirine seule (population tolérance : 9,0 % (n=821/9134) versus 5,3 % (n=485/9107)). Les plus fréquents ont été les saignements gastro-intestinaux. Un saignement, majeur ou mineur, a motivé l'arrêt prématuré de l'étude pour 3,4 % des patients dans le groupe rivaroxaban/aspirine et 2,6 % des patients dans le groupe aspirine. Cette étude n'a pas permis d'identifier de nouvel effet indésirable non connu du rivaroxaban. »

8.3.1.2 8.3.2 Nouvelles données issues de l'étude VOYAGER-PAD

Critère principal de tolérance : hémorragies majeures (définition TIMI)

Un critère principal de tolérance était défini dans le protocole de l'étude VOYAGER-PAD, à savoir le délai de survenue du premier événement hémorragique majeur, selon la définition TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction study group*), répondant à au moins l'un des critères suivants :

- Hémorragie non liée à un pontage aorto-coronarien :

²⁷ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à XARELTO en date du 9 octobre 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3114491/fr/xarelto-rivaroxaban

- Hémorragie fatale (c'est-à-dire entraînant le décès dans les 7 jours),
 - Tout saignement intracrânien (exclusion faite des microsaignements < 10 mm visibles uniquement en séquences IRM en écho de gradient),
 - Hémorragie manifeste associée à une baisse de l'hémoglobine ≥ 5 g/dl, ou si l'hémoglobine n'est pas documentée, une diminution de l'hématocrite $\geq 15\%$ (après correction, si patient traité par transfusion : 1 culot de concentré de globules rouges ou 1 unité de sang total = 1 g/dl pour l'hémoglobine et 3% pour l'hématocrite).
- Hémorragie liée à un pontage aorto-coronarien :
- Hémorragie fatale (entraînant directement le décès),
 - Hémorragie intracrânienne péri-opératoire,
 - Réintervention après la fermeture de la sternotomie afin de contrôler une hémorragie,
 - Transfusion ≥ 5 unités de sang total ou de concentré de globules rouges pendant une période de 48 heures,
 - Drainage thoracique de plus de 2 litres en 24 heures.

Ces événements étaient confirmés par un comité d'adjudication indépendant.

Les événements pris en compte pour l'analyse principale ont été ceux observés entre la randomisation et jusqu'à 2 jours après l'arrêt du traitement dans la population de tolérance (ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude).

Après un suivi médian de 28 mois, une hémorragie majeure (définition TIMI) a été rapportée pendant le traitement (et jusqu'à 2 jours après son arrêt) chez 62 patients (1,9 %) du groupe « rivaroxaban + aspirine » et chez 44 patients (1,4 %) du groupe « placebo + aspirine » (HR = 1,43 ; IC95 % : [0,97 ; 2,10], p=0,0695).

Dans le groupe « rivaroxaban + aspirine », aucune hémorragie n'a été liée à un pontage, dans le groupe « placebo + aspirine », un cas d'hémorragie majeure était lié à un pontage, il s'agissait d'une hémorragie ayant nécessité une transfusion. Des hémorragies associées à une baisse du taux d'hémoglobine ≥ 5 g/dl ou de l'hématocrite $\geq 15\%$ ont été rapportées chez 46 patients (1,4%) du groupe « rivaroxaban + aspirine » et chez 24 patients (0,7 %) du groupe « placebo + aspirine ».

Des hémorragies fatales ont été rapportées chez 6 patients (0,2 %) de chaque groupe et des hémorragies intracrâniennes ont été rapportées chez 13 patients (0,4%) du groupe « rivaroxaban + aspirine » et chez 17 patients (0,5 %) du groupe « placebo + aspirine ».

Les hémorragies majeures ont été le plus fréquemment d'origine :

- gastro-intestinale (10 patients [0,3 %] du groupe « rivaroxaban + aspirine » et 7 patients [0,2 %] du groupe « placebo + aspirine ») ;
- vasculaire/liées à une procédure vasculaire (8 patients (0,2 %) dans chaque groupe)
- et intracrânienne/intra-parenchymateuse (5 patients (0,2 %) du groupe « rivaroxaban + aspirine » et 7 patients (0,2 %) du groupe « placebo + aspirine »).

Pendant la durée totale du suivi (y compris après l'arrêt du traitement de l'étude), une hémorragie majeure (définition TIMI) a été rapportée chez 97 patients (3,0 %) du groupe « rivaroxaban + aspirine » et chez 67 patients (2,1 %) du groupe « placebo + aspirine ».

L'incidence des hémorragies majeures (définition TIMI) semblait moindre chez les patients ayant eu une procédure de revascularisation chirurgicale ; leur incidence dans les 3 sous-groupes selon la procédure de revascularisation est détaillée dans le Tableau 5.

Tableau 5 - :Étude VOYAGER-PAD : critère principal de tolérance (hémorragies majeures selon la définition TIMI) selon les facteurs de stratification (type de procédure et traitement par clopidogrel), population de tolérance.

	Groupe rivaroxaban + aspirine N = 3256		Groupe placebo + aspirine N = 3248		Comparaison rivaroxaban + aspirine vs placebo + aspirine
	n (%)	Incidence/ 100AP IC95%	n (%)	Incidence/ 100AP IC95%	HR IC95%
Procédure chirurgicale (1072/1099*)	11 (1,0%)	0,51 (0,25 ;0,91)	13 (1,2%)	0,58 (0,31 ;1,00)	0,88 (0,39, 1,95)
Procédure endovasculaire + clopidogrel (1495/1481*)	31 (2,1%)	1,05 (0,72 ;1,49)	22 (1,5%)	0,75 (0,47 ;1,14)	1,40 (0,81, 2,42)
Procédure endovasculaire sans clopidogrel (685/663*)	20 (2,9%)	1,47 (0,90 ;2,27)	9 (1,4%)	0,63 (0,29 ;1,20)	2,31 (1,05, 5,06)

* nombre de patients dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » / nombre de patients dans le groupe « placebo + aspirine »

Hémorragies majeures selon les définitions ISTH et BARC

L'analyse des hémorragies majeures selon les définitions de l'ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*)²⁸ ou du BARC²⁹ (*Bleeding Academic Research Consensus*) avec un grade \geq 3b sont détaillées dans le Tableau 6.

²⁸ L'ISTH a établi des critères précis de définition des hémorragies majeures concernant tous les médicaments anti thrombotiques en dehors de la chirurgie. Ces critères validés de façon internationale sont les suivants : apparition d'une hémorragie entraînant le décès ou, saignement d'un organe critique (intracrânien, intra-spinal, intraoculaire, rétropéritonéal, intra-articulaire, péricardique, intramusculaire avec syndrome des loges), ou perte de 2g/dl d'hémoglobine et plus, ou la transfusion de deux culots globulaires ou plus.

²⁹ Les événements hémorragiques ont été classés selon les recommandations BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) en 6 grands groupes et 5 sous-groupes pour les type 3 et 5, de la façon suivante :

- BARC 0 : pas de saignement ;
- BARC 1 : saignement qui ne modifie pas la prise en charge médicale et sur lequel aucune action médicale n'est entreprise (pas de consultation d'un professionnel de santé, pas d'hospitalisation en rapport). Des épisodes d'arrêts de la thérapie par le patient sans consultation d'un professionnel de santé sont possibles ;
- BARC 2 : saignement extériorisé qui conduit à une évaluation médicale par un professionnel de santé ou entraîne un traitement non chirurgical ou mène à une hospitalisation ;
- BARC 3 : saignements plus sévères : BARC 3a : saignement extériorisé associé à une chute de l'hémoglobine de 3 à 5 points (g/dl) ou nécessitant une transfusion de globules rouges (quels que soient le degré et l'importance de la transfusion) ; BARC 3b : saignement extériorisé associé à une chute de l'hémoglobine d'au moins 5 points, ou à une transfusion ou nécessitant une hémostase chirurgicale (hormis saignement dentaire, cutané, nasal et hémorroïdaire) ou l'emploi d'amines vasoconstrictrices ; BARC 3c : hémorragie intracrânienne (n'incluant pas les microsaignements ou les transformations hémorragiques) ou intraoculaire affectant la vision ;
- BARC 4 : saignements concernant la chirurgie de pontage aorto-coronarien. Saignement intracrânien dans les 48 heures, réintervention dans le but de contrôler l'hémorragie, transfusion d'au moins 5 unités de sang total ou de concentrés de globules rouges dans les 48 heures, drainage thoracique d'au moins 2 litres dans les 24 heures ;
- BARC 5 : saignements mortels : BARC 5a : suspicion clinique de saignement mortel (en l'absence d'autopsie ou de confirmation par imagerie) ; BARC 5b : saignement mortel certain confirmé par autopsie ou imagerie.

Tableau 6 : Étude VOYAGER-PAD : hémorragies majeures selon les définitions de l'ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) ou du BARC (*Bleeding Academic Research Consensus*) avec un grade $\geq 3b$, population de tolérance.

	Groupe rivaroxaban + aspirine N = 3256		Groupe placebo + aspirine N = 3248		Comparaison rivaroxaban + aspirine vs placebo + aspirine
	n (%)	Incidence/ 100AP IC95%	n (%)	Incidence/ 100AP IC95%	HR IC95%
Hémorragie majeure ISTH	140 (4,3)	2,18 (1,84 ;2,58)	100 (3,1)	1,53 (1,24 ;1,86)	1,42 (1,10 ;1,84)
Hémorragie ISTH fatale	6 (0,2)	0,09 (0,03 ;0,20)	8 (0,2)	0,12 (0,05 ;0,24)	0,76 (0,26 ;2,19)
Hémorragie fatale intracrânienne	2 ($< 0,1$)	0,03 (0,00 ;0,11)	6 (0,2)	0,09 (0,03 ;0,20)	0,34 (0,07 ;1,67)
Hémorragie non fatale affectant un site ou un organe critique	29 (0,9)	0,45 (0,30 ;0,64)	26 (0,8)	0,39 (0,26 ;0,58)	1,14 (0,67 ;1,93)
Hémorragie ni fatale, ni affectant un site ou organe critique, ayant entraîné une diminution de l'hémoglobine ≥ 2 g/dl ou de l'hématocrite ≥ 6 % et/ou transfusion ≥ 2 unités	105 (3,2)	1,63 (1,34 ;1,98)	69 (2,1)	1,05 (0,82 ;1,33)	1,54 (1,14 ;2,09)
Hémorragies majeures BARC (grade $\geq 3b$)	93 (2,9)	1,45 (1,17 ;1,77)	73 (2,2)	1,11 (0,87 ;1,40)	1,29 (0,95 ;1,76)
Grade 3b	70 (2,1)	1,09 (0,85 ;1,37)	48 (1,5)	0,73 (0,54 ;0,97)	1,48 (1,02 ;2,13)
Grade 3c	17 (0,5)	0,26 (0,15 ;0,42)	17 (0,5)	0,26 (0,15 ;0,41)	1,03 (0,53 ;2,02)
Grade 4	0	0 (0,00 ;0,06)	1 ($< 0,1$)	0,02 (0,00 ;0,08)	--
Grade 5a	1 ($< 0,1$)	0,02 (0,00 ;0,09)	1 ($< 0,1$)	0,02 (0,00 ;0,08)	1,02 (0,06 ;16,34)
Grade 5b	5 (0,2)	0,08 (0,02 ;0,18)	7 (0,2)	0,11 (0,04 ;0,22)	0,72 (0,23 ;2,28)

En conclusion, bien que l'évaluation de la survenue du premier événement hémorragique majeur, évaluée selon la classification TIMI, n'ait pas suggéré de différence entre les 2 groupes de traitement (HR : 1,43 ; IC 95 % : [0,97-2,10] ; $p = 0,07$), le nombre de cas d'hémorragies majeures rapportés dans l'étude VOYAGER-PAD était plus important dans le groupe « rivaroxaban + aspirine », sans qu'il y ait eu toutefois d'augmentation des hémorragies fatales ou intracrâniennes. Les résultats selon la classification BARC ont été similaires à ceux évalués par l'échelle TIMI (HR : 1,29 ; IC 95 % : [0,95-1,76] ; $p = 0,0979$). Cependant, l'échelle ISTH a suggéré plus de saignements majeurs dans le groupe rivaroxaban que dans le groupe placebo (HR : 1,42 ; IC 95 % : [1,10-1,84] ; $p = 0,007$).

Hémorragies non majeures

Les cas d'hémorragies non majeures selon les définitions TIMI³⁰, ISTH et BARC sont détaillés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Étude VOYAGER-PAD : hémorragies non majeures selon les définitions du TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction study group*), de l'ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*) ou du BARC (*Bleeding Academic Research Consensus*) avec un grade de 1 à 3a, population de tolérance.

	Groupe rivaroxaban + aspirine N = 3256		Groupe placebo + aspirine N = 3248		Comparaison rivaroxaban + aspirine vs placebo + aspirine	
	n (%)	Incidence/ 100AP IC95%	n (%)	Incidence/ 100AP IC95%	HR IC95%	
Hémorragies non majeures selon la définition TIMI						
Hémorragies TIMI mineures	46 (1,4)	0,71 (0,52 ;0,95)	31 (1,0)	0,47 (0,32 ;0,67)	1,50 (0,95 ;2,37)	
Hémorragies TIMI nécessitant un recours médical	316 (9,7)	5,11 (4,56 ;5,71)	192 (5,9)	3,00 (2,59 ;3,46)	1,69 (1,41 ;2,02)	
Hémorragies TIMI minimales	138 (4,2)	2,19 (1,84 ;2,59)	91 (2,8)	1,41 (1,13 ;1,73)	1,54 (1,18 ;2,01)	
Hémorragies non majeures selon la définition ISTH						
Hémorragies ISTH non majeures cliniquement pertinentes	246 (7,6)	3,93 (3,45 ;4,45)	139 (4,3)	2,16 (1,81 ;2,55)	1,81 (1,47 ;2,23)	
Hémorragies ISTH mineures non cliniquement pertinentes	166 (5,1)	2,65 (2,27 ;3,09)	114 (3,5)	1,77 (1,46 ;2,13)	1,48 (1,17 ;1,88)	
Hémorragies non majeures selon la définition BARC						
BARC type 1 à 3a	422 (13,0)	7,02 (6,36 ;7,72)	257 (7,9)	4,09 (3,61 ;4,63)	1,69 (1,45 ;1,98)	
BARC type 1	173 (5,3)	2,75 (2,36 ;3,20)	109 (3,4)	1,69 (1,39 ;2,04)	1,62 (1,27 ;2,05)	
BARC type 2	242 (7,4)	3,88 (3,40 ;4,40)	135 (4,2)	2,10 (1,76 ;2,48)	1,83 (1,49 ;2,26)	< 0,0001
BARC type 3a	57	0,88	39	0,59	1,48	0,0577

³⁰Selon la définition du TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction study group*) :

- *hémorragies mineures* :

- hémorragie cliniquement manifeste (y compris à l'imagerie), entraînant une chute de l'hémoglobine de 3 à moins de 5 g/dl ou une diminution de l'hématocrite de $\geq 10\%$;
- aucune perte de sang observée (diminution de la concentration d'hémoglobine $\geq 4\text{g/dl}$ ou diminution de l'hématocrite $\geq 12\%$) ;
- tout signe d'hémorragie manifeste répondant à l'un des critères suivants et ne répondant pas aux critères d'un événement hémorragique majeur ou mineur, tels que définis ci-dessus :
 - o nécessite une intervention médicale (traitement médical ou chirurgical guidé par un médecin pour arrêter ou traiter un saignement, y compris l'arrêt temporaire ou définitif ou la modification de la dose d'un médicament ou d'un médicament à l'étude).
 - o conduit ou prolonge une hospitalisation.
 - o nécessitant une évaluation médicale rapide (visite imprévue auprès d'un professionnel de santé, recours à des tests de diagnostic, en laboratoire ou en imagerie).

- *hémorragies minimales* :

- tout saignement manifeste ne répondant pas aux critères ci-dessus.
- tout signe d'hémorragie manifeste (y compris par imagerie) associé à une diminution de l'hémoglobine $> 3\text{g/dl}$ ou à une diminution $> 9\%$ de l'hématocrite.

	Groupe rivaroxaban + aspirine N = 3256		Groupe placebo + aspirine N = 3248		Comparaison rivaroxaban + aspirine vs placebo + aspirine	
	n (%)	Incidence/ 100AP IC95%	n (%)	Incidence/ 100AP IC95%	HR IC95%	
	(1,8)	(0,67 ;1,14)	(1,2)	(0,42 ;0,81)	(0,98 ;2,22)	

Tolérance générale

Il est à noter que dans l'étude VOYAGER-PAD, les événements relatifs aux critères d'efficacité (par exemple les amputations) et aux critères de sécurité (hémorragies) n'ont pas fait l'objet d'une déclaration en tant qu'événement indésirable ; les données de tolérance détaillées ci-dessous ne sont donc pas représentatives du profil de tolérance global du rivaroxaban. Seul le Japon, pour des raisons réglementaires, a exigé que ces événements fassent l'objet d'une déclaration en tant qu'événement indésirable. Ainsi, les données de tolérance ci-dessous regroupent celles des patients de tous les pays participants sauf le Japon.

L'exposition moyenne au traitement de l'étude a été de 713 jours dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » et de 728 jours dans le groupe « placebo + aspirine » et a été d'au moins 2 ans chez environ 60 % des patients inclus.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI pendant le traitement (et jusqu'à 2 jours après son arrêt) a été de 45,6 % (n=1 485/3256) dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » et de 45,9 % (1 491/3248) dans le groupe « placebo + aspirine ». Les EI les plus fréquemment rapportés ont été une claudication intermittente (groupe « rivaroxaban + aspirine » : 2,5 % ; groupe « placebo + aspirine » : 3,0 %) et une maladie artérielle périphérique occlusive (groupe « rivaroxaban + aspirine » : 3,2 % ; groupe « placebo + aspirine » : 3,1 %) (voir Tableau 8).

Tableau 8 : Étude VOYAGER-PAD : effets indésirables (EI) rapportés pendant le traitement les plus fréquents (chez au moins 1 % des patients de l'un des groupes), population de tolérance (hors Japon).

n (%)	Groupe rivaroxaban + aspirine N = 3027	Groupe placebo + aspirine N = 3248
Patients ayant présenté au moins 1 EI	1331 (44,0%)	1352 (44,8%)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	37 (1,2%)	29 (1,0%)
Affections cardiaques		
Fibrillation atriale	45 (1,5%)	61 (2,0%)
Infections et infestations		
Pneumonie	40 (1,3%)	54 (1,8%)
Infection post-opératoire sur la plaie	32 (1,1%)	31 (1,0%)
Infection des voies urinaires	31 (1,0%)	31 (1,0%)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	17 (0,6%)	32 (1,1%)
Douleur dorsale	24 (0,8%)	31 (1,0%)
Douleur des extrémités	52 (1,7%)	64 (2,1%)

n (%)	Groupe rivaroxaban + aspirine N = 3027	Groupe placebo + aspirine N = 3248
Affections du système nerveux		
Sensations vertigineuses	25 (0,8%)	29 (1,0%)
Affections vasculaires		
Hypertension	49 (1,6%)	53 (1,8%)
Claudication intermittente	76 (2,5%)	91 (3,0%)
Maladie artérielle périphérique occlusive	98 (3,2%)	94 (3,1%)
Ischémie périphérique	31 (1,0%)	23 (0,8%)

Les EI ont été jugés liés au traitement chez 3,8 % des patients du groupe « rivaroxaban + aspirine » et chez 3,3 % des patients du groupe « placebo + aspirine » et ont entraîné l'arrêt du traitement de l'étude chez 0,6 % des patients dans les deux groupes. Les EI jugés liés au traitement les plus fréquents ont été des anémies (groupe « rivaroxaban + aspirine » : 0,4 % ; groupe « placebo + aspirine » : 0,2 %), des éruptions cutanées (groupe « rivaroxaban + aspirine » : 0,3 % ; groupe « placebo + aspirine » : 0,4 %) et des diarrhées (groupe « rivaroxaban + aspirine » : 0,2 % ; groupe « placebo + aspirine » : 0,1 %).

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave pendant le traitement a été de 26,7 % (n=809/3256) dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » et de 26,6 % (n=803/3248) dans le groupe « placebo + aspirine ». Les EI graves les plus fréquents ont été :

- des maladies artérielles périphériques occlusives (groupe « rivaroxaban + placebo » : 78 patients [2,6%] ; groupe « placebo + aspirine » : 75 patients [2,5%]),
- des claudications intermittentes (groupe « rivaroxaban + placebo » : 41 patients [1,4%] ; groupe « placebo + aspirine » : 50 patients [1,7%])
- et des pneumonies (groupe « rivaroxaban + placebo » : 33 patients [1,1%] ; groupe « placebo + aspirine » : 42 patients [1,4%]).

Les EI graves ont été jugés liés au traitement chez 19 patients (0,6 %) du groupe « rivaroxaban + aspirine » et chez 12 patients (0,4 %) du groupe « placebo + aspirine ». Le seul EI grave considéré comme lié au traitement et rapporté chez plus de 2 patients a été l'anémie (6 patients [0,2 %] du groupe « rivaroxaban + aspirine » et 3 patients [< 0,1 %] du groupe « placebo + aspirine »).

Les décès ont été rapportés en tant que critères de jugement de l'efficacité (décès cardiovasculaires et mortalité toutes causes) et sont décrits dans le chapitre Efficacité. En ce qui concerne les EI ayant entraîné le décès, 145 cas (4,5 %) ont été rapportés dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » et 143 cas (4,4 %) dans le groupe « placebo + aspirine ».

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de XARELTO (rivaroxaban) (version 12.4 datée du 3 novembre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Hémorragies
Risques importants potentiels	– Toxicité embryofœtale – Erreurs médicamenteuses liées à la reconstitution de la suspension buvable et au dosage de la forme pharmaceutique 1 mg/mL de granulés pour suspension buvable
Informations manquantes	– Patients avec une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) – Patients recevant de façon concomitante des inhibiteurs systémiques du CYP 3A4 et P-gp autres que les azolés antimycotiques (ex : kétokonazole) et inhibiteurs de la protéase (ex : ritonavir) – Traitement pro-coagulant curatif en cas d'excès de saignements – Grossesse ou allaitement chez la femme – Patients avec une fibrillation atriale (FA) et une valve cardiaque prothétique – Traitement de longue durée avec rivaroxaban pour le traitement des TVP, EP, prévention AVC en FA et SCA en « vraie-vie » – Patients avec des pathologies hépatiques significatives (insuffisance hépatique sévère/Child Pugh C)

TVP : thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire, AVC : accident vasculaire cérébral, FA : fibrillation atriale, SCA : syndrome coronaire aigu.

À noter que la version 13 du PGR a été soumise à l'EMA et est en cours d'évaluation à la date de publication de cet avis.

8.3.3 Données issues des PSUR

Les données de pharmacovigilance les plus récentes disponibles pour l'ensemble des dosages de XARELTO (rivaroxaban) sont issues du PBRER/PSUR n°20 couvrant la période du 16 septembre 2020 au 15 mars 2021.

Un signal confirmé de sécurité concernant le risque de saignement chez les patients atteints d'un cancer a été identifié et a conduit à la mise à jour du CCDS et du RCP avec l'ajout de la mention suivante : « Les patients atteints d'une maladie maligne peuvent présenter simultanément un risque plus élevé de saignements et de thrombose. Le bénéfice individuel du traitement antithrombotique doit être mis en balance avec le risque de saignement chez les patients atteints d'un cancer actif en fonction de la localisation de la tumeur, du traitement antinéoplasique et du stade de la maladie. Les tumeurs localisées dans les voies gastro-intestinales ou génito-urinaires ont été associées à un risque accru de saignements pendant le traitement par le rivaroxaban. Chez les patients atteints de néoplasmes malins à haut risque de saignements, l'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée (voir rubrique 4.3 [du RCP]) ».

Aucun autre signal de sécurité n'a été identifié.

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

La tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études pivots de phase III (voir Tableau 1 [du RCP]).

Au total, 69 608 patients adultes inclus dans 19 études de phase III et 488 patients pédiatriques inclus dans deux études de phase II et deux études de phase III ont été exposés au rivaroxaban.

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (Tableau 2 [du RCP]) (voir aussi rubrique 4.4. et « Description de certains effets

indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ont été l'épistaxis (4,5 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (3,8 %).

Description de certains effets indésirables

En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie (voir rubrique 4.9 « Prise en charge des saignements » [du RCP]). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c.-à-d. épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée.

Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir rubrique 4.4 « Risque hémorragique » [du RCP]). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexplicables, de dyspnée et d'état de choc inexplicable. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés.

Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant.

Population pédiatrique

Traitement des ETEV et prévention des récurrences d'ETEV

L'évaluation de la sécurité chez les enfants et les adolescents repose sur les données de sécurité issues de deux études de phase II et d'une étude de phase III ouvertes, contrôlées par un comparateur actif, menées chez des patients pédiatriques âgés de 0 à moins de 18 ans. Les résultats obtenus quant à la sécurité étaient généralement similaires entre le rivaroxaban et le comparateur dans les différents groupes d'âges pédiatriques. Globalement, le profil de sécurité chez les 412 enfants et adolescents traités par rivaroxaban était semblable à celui observé dans la population adulte et cohérent entre les sous-groupes d'âges, bien que l'évaluation soit limitée par le faible nombre de patients.

Chez les patients pédiatriques, le mal de tête (très fréquent, 16,7 %), la fièvre (très fréquent, 11,7 %), l'épistaxis (très fréquent, 11,2 %), les vomissements (très fréquent, 10,7 %), la tachycardie (fréquent, 1,5 %), l'augmentation de la bilirubine (fréquent, 1,5 %) et l'augmentation de la bilirubine conjuguée (peu fréquent, 0,7 %) ont été rapportés plus fréquemment que chez les adultes. Comme cela a été le cas dans la population adulte, une ménorragie a été observée chez 6,6 % (fréquent) des adolescentes après l'apparition de leurs premières règles. La thrombocytopénie telle qu'observée pendant la période post-marketing dans la population adulte était fréquente (4,6 %) dans les études cliniques menées en pédiatrie. Les effets indésirables médicamenteux observés chez les patients pédiatriques étaient principalement d'intensité légère à modérée. »

8.4 Résumé & discussion

Pour rappel, l'examen initial de la spécialité XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban), comprimé dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques avait principalement reposé sur une étude de phase III (COMPASS), de supériorité, en double aveugle, ayant comparé le rivaroxaban en association à l'aspirine *versus* l'aspirine seule. Les principaux résultats de cette étude ont déjà été examinés par la Commission qui a octroyé un SMR insuffisant dans cette indication, au vu d'un bénéfice modeste apporté en termes de réduction des événements ischémiques au prix d'un surcroît d'hémorragies graves, sans démonstration d'un gain sur la mortalité³¹.

La deuxième demande d'inscription de la spécialité XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban), comprimé, faisant l'objet de cet avis repose sur l'étude de phase III de supériorité internationale (VOYAGER-PAD), contrôlée *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 6 564 patients présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques ayant récemment bénéficié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur, chirurgicale ou endovasculaire. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité du rivaroxaban à prévenir les événements athérothrombotiques et sa tolérance.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Les patients inclus dans l'étude VOYAGER-PAD devaient avoir plus de 50 ans et présenter une AOMI documentée, c'est-à-dire une maladie symptomatique limitant les activités quotidiennes, une confirmation par imagerie de la maladie et un indice tibio-brachial inférieur ou égal à 0,80 ou un indice brachial à l'orteil inférieur ou égal à 0,60. Ils devaient avoir bénéficié d'une revascularisation endovasculaire ou chirurgicale d'une artère périphérique, réalisée avec succès dans les 10 derniers jours. Les patients étaient exclus si leur maladie était asymptomatique, si leur état clinique était instable avant l'intervention, s'ils avaient un antécédent d'AVC ou d'ischémie cérébrale transitoire, s'ils étaient à haut risque de saignements ou si la prise de clopidogrel pour plus de six mois ou de tout autre antiplaquettaire, peu importe la durée, était envisagée. Les patients éligibles ont été recrutés dans les 10 jours suivant la chirurgie et randomisés selon un ratio 1 :1 dans les groupes rivaroxaban et placebo. Les patients du groupe rivaroxaban ont reçu 2,5 mg par voie orale deux fois par jour et tous les patients répartis aléatoirement ont reçu de l'aspirine 100 mg par voie orale une fois par jour durant l'étude.

Au total, d'août 2015 à janvier 2018, 6 564 patients ont été randomisés dans l'étude VOYAGER-PAD (3 286 patients dans le groupe rivaroxaban + aspirine et 3 278 patients dans le groupe placebo + aspirine). La majorité des patients de l'étude étaient des hommes (74 %), majoritairement en provenance de pays d'Europe et étaient âgés en moyenne de 67 ans (20 % d'entre eux étaient âgés de 75 ans ou plus). Les patients ont été randomisés dans l'étude en moyenne 5 jours après la revascularisation, la plus souvent pratiquée par voie endovasculaire avec un traitement par clopidogrel (groupe « rivaroxaban + aspirine » : 46,8 % ; groupe « placebo + aspirine » : 47,0 %).

Après un suivi médian de 896 jours (soit environ 30 mois), la survenue d'un premier événement vasculaire ischémique majeur (IDM, AVC ischémique, décès cardiovasculaire, ischémie aiguë du membre inférieur ou amputation majeure d'étiologie vasculaire) a été significativement réduite dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » par rapport au groupe « placebo + aspirine » (HR=0,85 ; IC95 % [0,76 ; 0,96], p=0,0085), avec respectivement une réduction chez 508 patients (15,5 % ; incidence de 6,81

³¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à XARELTO en date du 9 octobre 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3114491/fr/xarelto-rivaroxaban

pour 100 années-patient) et chez 584 patients (17,8 % ; incidence de 8,01 pour 100 années-patient) **soit une réduction absolue de 2,3 % du risque de survenue de ces événements.**

En prenant en compte l'ensemble des événements, on note que ce sont les ischémies aiguës du membre inférieur qui ont été les événements les plus fréquents et sur lesquels le bénéfice du traitement par rivaroxaban a été le plus important (HR=0,67, IC95 % [0,55 ;0,82]). Aucun bénéfice du rivaroxaban n'a été démontré sur la survenue des décès cardiovasculaires (HR=1,14, IC95 % [0,93 ;1,40]).

Il est à noter que des effets hétérogènes du traitement sur les décès d'origine cardiovasculaire ont été observés entre les différentes strates de procédures de revascularisation et d'utilisation du clopidogrel suggérant une augmentation du risque de décès dans le groupe test mené par les strates « revascularisation par procédure endovasculaire ».

En ce qui concerne les critères de jugement secondaires, conformément au protocole, une analyse séquentielle hiérarchisée de ces critères de jugement a été réalisée. Une réduction statistiquement significative dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » par rapport au groupe « placebo + aspirine » a été observée pour les 5 premiers critères de jugement secondaires mais il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur le 6^{ème} critère de la hiérarchie qui était la mortalité toutes causes : à la date d'analyse, 321 patients (9,8 %) du groupe « rivaroxaban + aspirine » et 298 patients (9,1 %) du groupe « placebo + aspirine » étaient décédés (HR=1,08 ; IC95 % [0,92 ;1,27], p=0,8322). Aucune conclusion ne peut être tirée des résultats du 7^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé (effet sur la survenue des événements thrombo-emboliques veineux).

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude VOYAGER-PAD à l'aide de l'échelle *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D) et du questionnaire *Walking Impairment Questionnaire* (WIQ). La qualité de vie ayant été un critère exploratoire, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

→ Tolérance

Un critère principal de tolérance était défini dans le protocole de l'étude VOYAGER-PAD, à savoir le délai de survenue du premier événement hémorragique majeur, selon la définition TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction study group*).

Bien que l'évaluation de la survenue du premier événement hémorragique majeur, évaluée selon la classification TIMI, n'ait pas suggéré de différence entre les 2 groupes de traitement (HR : 1,43 ; IC 95 % : [0,97-2,10] ; p = 0,07), le nombre de cas d'hémorragies majeures était plus important dans le groupe « rivaroxaban + aspirine », sans qu'il y ait eu toutefois d'augmentation des hémorragies fatales ou intracrâniennes. Les résultats selon la définition de l'échelle BARC ont été similaires à ceux évalués par l'échelle TIMI (HR : 1,29 ; IC 95 % : [0,95-1,76] ; p = 0,0979). Cependant, l'échelle ISTH a suggéré plus de saignements majeurs dans le groupe rivaroxaban que dans le groupe placebo (HR : 1,42 ; IC 95 % : [1,10-1,84] ; p = 0,007).

Plus globalement, les saignements majeurs ou non majeurs cliniquement pertinents ont été plus fréquents dans le groupe rivaroxaban (selon la définition ISTH : 15,4 % *versus* 9,8 % ; HR=1,63 (IC95 % [1,42-1,88])). Les arrêts de traitement en raison d'un saignement ont ainsi été plus fréquents dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg que dans le groupe placebo (4,1 % *versus* 1,6%).

En ce qui concerne la tolérance générale, le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI pendant le traitement (et jusqu'à 2 jours après son arrêt) a été de 45,6 % (n=1 485/3256) dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » et de 45,9 % (1 491/3248) dans le groupe « placebo + aspirine ». Les EI les plus fréquemment rapportés ont été une claudication intermittente (groupe « rivaroxaban + aspirine » : 2,5 % ; groupe « placebo + aspirine » : 3,0 %) et une maladie artérielle périphérique occlusive (groupe « rivaroxaban + aspirine » : 3,2 % ; groupe « placebo + aspirine » : 3,1 %).

→ Discussion

L'étude VOYAGER-PAD a démontré la supériorité du rivaroxaban en ajout à l'aspirine par rapport à l'aspirine seule sur la prévention des événements vasculaires ischémiques majeurs chez les patients ayant une AOMI à la suite d'une revascularisation (réduction du risque relatif de 15 %).

La portée des résultats de l'étude VOYAGER-PAD doit néanmoins être appréciés en tenant compte des éléments suivants :

- la quantité d'effet du rivaroxaban sur la prévention des événements vasculaires ischémiques majeurs reste modeste avec une réduction absolue de 2,3 % du risque de survenue de ces événements (HR=0,85 ; IC95 % [0,76 ; 0,96], p=0,0085) ;
- la réduction du risque de survenue d'événements vasculaires ischémiques majeurs est principalement attribuable à la diminution des ischémies aiguës des membres inférieurs ; aucun bénéfice du rivaroxaban n'a été démontré sur la survenue des décès cardiovasculaires (HR=1,14, IC95 % [0,93 ; 1,40]). Ceci est conforté par l'analyse des événements cardiovasculaires majeurs (MACE), donc l'incidence est apparue similaire dans les 2 groupes (critère exploratoire). Le bénéfice du rivaroxaban sur la prévention des événements vasculaires ischémiques majeurs, autres que ceux touchant les artères périphériques, n'est donc pas clairement établi ;
- bien que les résultats des analyses en sous-groupes soient à interpréter avec précaution compte tenu de leur nature exploratoire, on note une augmentation du risque de décès dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » dans les strates « revascularisation par procédure endovasculaire » ;
- en ce qui concerne les critères de jugement secondaires, les 5 premiers éléments constitutifs étaient tous statistiquement plus faibles dans le groupe « rivaroxaban + aspirine » mais l'effet du traitement par rivaroxaban n'a pas pu être démontré sur la mortalité toutes causes confondues (6^{ème} critère de jugement secondaire) ;
- bien qu'il y ait eu peu de pertes au niveau du suivi des patients initialement inclus dans l'étude (moins de 1 %), un nombre d'arrêts de traitement plus important que prévu (environ 30 % dans les 2 groupes) pouvant induire un biais dans la quantification de l'effet du traitement ;

En matière de tolérance, une attention particulière devra être accordée aux patients à risque de saignements, les patients jugés à haut risque de saignements ayant été exclus de l'étude. Les saignements ont été globalement plus fréquents dans le groupe rivaroxaban que dans le groupe placebo. L'incidence et la différence entre les groupes en termes de saignements majeurs sont apparus moindres selon l'échelle TIMI (1,9 % sous rivaroxaban *versus* 1,4 % sous placebo), critère principal de tolérance dans l'étude VOYAGER-PAD, que selon l'échelle ISTH (4,3 % *versus* 3,1 %), utilisée comme critère principal de tolérance dans l'étude COMPASS.

Du fait du gain modeste d'efficacité, et du risque augmenté d'hémorragies majeures, on peut regretter l'absence d'évaluation comparative du bénéfice clinique net au travers d'un critère associant les événements d'efficacité et de tolérance de même gravité.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) sur la morbidité, essentiellement en termes de réduction des événements ischémiques aiguës des membres inférieurs, mais il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la mortalité et sur la qualité de vie.

En conséquence, XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

9. Place dans la stratégie thérapeutique

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

Dans le syndrome coronarien chronique (maladie coronarienne)³², le traitement médicamenteux de prévention secondaire comporte une association d'antithrombotiques, d'hypolipémiants, d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA-2). Le traitement antithrombotique est adapté à chaque patient coronarien en fonction du risque ischémique, du risque hémorragique et du contexte clinique. Chez le patient en rythme sinusal ayant un antécédent d'infarctus ou de revascularisation myocardique :

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

Chez les patients à haut risque ischémique ou à risque modéré, l'association d'un deuxième antithrombotique (antiplaquettaire ou anticoagulant oral direct³³) à l'aspirine pour la prévention secondaire à long terme doit être envisagée chez les patients qui ont un risque élevé d'évènements ischémiques et en l'absence de risque élevé de saignement.

Dans la maladie artérielle périphérique symptomatique, pour la prévention secondaire des évènements athérotrombotiques, un antiplaquettaire est indiqué chez les patients ayant une MAP symptomatique ou ayant bénéficié d'une procédure de revascularisation. Dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), MAP la plus fréquente, les différentes recommandations nationales³⁴ et internationales^{35,36} préconisent un traitement antiagrégant plaquettaire au long cours par aspirine (75 à 325 mg/jour) ou par clopidogrel (75 mg/jour) chez les patients symptomatiques (grade IA). Ce traitement est également recommandé chez les patients ayant subi une revascularisation. Après une revascularisation percutanée périphérique avec pose de stent, une bithérapie associant aspirine à faible dose et clopidogrel est recommandée pendant 1 mois. Au-delà, du fait de l'artériopathie et du risque cardiovasculaire élevé, le traitement antiagrégant plaquettaire (aspirine ou clopidogrel) est poursuivi au long cours^{34,35}.

Chez les patients porteurs d'une endoprothèse pour cause non athéromateuse, aucune recommandation n'a été établie^{37,38}.

³² HAS. Guide du parcours de soins. Syndrome coronarien chronique. Avril 2021.

³³ European Society of Cardiology. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337.

³⁴ HAS. Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux. Implant endovasculaire dit « stent », aortique, rénal, iliaque ou fémoral Mars 2016.

³⁵ European Society of Cardiology. Aboyans, Ricco, E L Bartelink, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. European Heart Journal (2018):39,763-816.

³⁶ Gerhard-Herman MD, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2017;135:e726-e779.

³⁷ ANSM/HAS. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE - Bon usage des agents antiplaquetitaires. Juin 2012.

³⁸ 5 HAS. Liste des actes et prestations pour l'ALD n°3 : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Juin 2018.

En cas d'AOMI asymptomatique, il n'y a pas d'indication à la prescription d'un antiplaquettaire en 1ère intention^{37,39}.

Place de XARELTO (rivaroxaban) dans la stratégie thérapeutique :

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

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

- du bénéfice modeste de l'ajout de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) au traitement antiplaquettaire en termes de réduction des événements ischémiques, essentiellement porté par la diminution des ischémies aiguës du membre inférieur, sans gain sur la mortalité sur une durée de suivi médiane de 28 mois ;
- des incertitudes liées à un éventuel surrisque de décès cardio-vasculaires avec le rivaroxaban 2,5 mg chez les patients ayant eu une revascularisation endovasculaire, non suggéré par les données chez les patients ayant eu une revascularisation chirurgicale ;
- du surrisque associé d'événements hémorragiques, majeurs et non majeurs, mais sans augmentation du risque d'hémorragies fatales ou intracrâniennes ;

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

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

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

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

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

³⁹ HAS. Liste des actes et prestations pour l'ALD n°3 : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Juin 2018.

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

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 Service Médical Rendu

- La maladie coronarienne et la maladie artérielle périphérique symptomatique sont des pathologies graves entraînant une morbi-mortalité significative liée à la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs.
- XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban), en association à l'aspirine, est un traitement à visée préventive (prévention secondaire).
- Le rapport efficacité/effets indésirables de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) est à ce jour mal établi dans la maladie coronarienne et la maladie artérielle périphérique symptomatique :
 - une quantité d'effet modeste du rivaroxaban en ajout à l'aspirine par rapport à l'aspirine seule a été démontrée dans l'étude VOYAGER-PAD uniquement sur la prévention des événements vasculaires ischémiques majeurs, avec une réduction absolue de 2,3 % du risque de survenue chez des patients adultes présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) sévère ayant récemment justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur (HR=0,85 ; IC95 % [0,76 ; 0,96]) ;
 - et par ailleurs, il existe des incertitudes liées à un éventuel surrisque de décès cardio-vasculaires chez les patients ayant eu une revascularisation endovasculaire ($p_{\text{interaction}}=0,0038$) et à des hémorragies, mineures et majeures, globalement plus fréquentes dans le groupe rivaroxaban que dans le groupe placebo (l'incidence et la différence entre les groupes en termes de saignements majeurs sont apparus moindres selon l'échelle TIMI (1,9 % sous rivaroxaban versus 1,4 % sous placebo), critère principal de tolérance dans l'étude VOYAGER-PAD, que selon l'échelle ISTH (4,3 % versus 3,1 %), utilisée comme critère principal de tolérance dans l'étude COMPASS).
- Existence d'alternative : en prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une AOMI sévère, le clopidogrel et l'aspirine à faible dose représentent les traitements de référence.
- La Commission considère que la prescription initiale de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban), en prévention secondaire des événements athérothrombotiques, peut être envisagée chez les patients adultes présentant une AOMI sévère ayant récemment justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur, chirurgicale ou endovasculaire, **uniquement si** le clinicien juge que la balance bénéfique/risque de ce traitement est favorable.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de maladie coronarienne et de la maladie artérielle périphérique symptomatique,
- de leurs prévalences élevées,
- du besoin médical partiellement couvert,
- du bénéfice modeste apporté en termes de réduction des événements ischémiques, au prix d'un surcroît d'hémorragies graves, sans démonstration d'un gain sur la mortalité, **uniquement** chez les patients adultes présentant une AOMI sévère ayant récemment justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins,

XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban), en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques est :

- **FAIBLE** uniquement chez les patients adultes présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) sévère ayant récemment justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur, chirurgicale ou endovasculaire, chez lesquels XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) est instauré dans les 10 jours suivant la revascularisation ;
- **INSUFFISANT** dans les autres situations cliniques de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prévention des événements athérotrombotiques, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), uniquement chez les patients adultes présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) sévère ayant récemment justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur, chirurgicale ou endovasculaire, chez lesquels XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) est instauré dans les 10 jours suivant la revascularisation et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 15 %

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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

Compte tenu :

- de la quantité d'effet modeste du rivaroxaban 2,5 mg dans l'étude VOYAGER-PAD, en ajout à l'acide acétylsalicylique par rapport à l'acide acétylsalicylique seul, sur la prévention des événements vasculaires ischémiques majeurs avec une réduction absolue de 2,3 % du risque de survenue de ces événements (15,5 % versus 17,8 % ; HR=0,85 ; IC95 % [0,76 ; 0,96], p=0,0085) ;
- d'un bénéfice du rivaroxaban non clairement établi sur la prévention des événements vasculaires ischémiques majeurs autres que ceux touchant les artères périphériques, avec un effet du rivaroxaban principalement attribuable à la diminution des ischémies aiguës des membres inférieurs, sans aucun bénéfice démontré sur la survenue des décès cardiovasculaires (HR=1,14, IC95 % [0,93 ;1,40]) ou sur la mortalité toute cause ;
- d'un nombre de cas d'hémorragies majeures plus important dans le groupe rivaroxaban, sans qu'il y ait eu toutefois d'augmentation des hémorragies fatales ou intracrâniennes par rapport à l'aspirine seule ;
- de l'absence d'étude comparant cette stratégie au clopidogrel seul, autre antiagrégant plaquettaire recommandé au long cours dans cette population,

La Commission de la transparence considère que XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban), en association avec l'acide acétylsalicylique, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prévention des événements athérombotiques des patients adultes présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) sévère ayant récemment justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur.

Autres situations de l'AMM : Sans objet.

10.3 Population cible

La population cible de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) correspond aux patients adultes présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) sévère ayant justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur, chirurgicale ou endovasculaire.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la prévalence de l'AOMI en France n'a été retrouvée. On estimait en 2018 que près d'un million de français présentait cette maladie⁴⁰.

Le laboratoire a fourni les données d'une étude, réalisée à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), qui avait pour objectif de quantifier le nombre de patients avec une AOMI ayant bénéficié d'une revascularisation d'un membre inférieur entre 2016 et 2019 et, parmi ces patients, ceux qui présentaient des caractéristiques comparables aux patients de l'étude VOYAGER-PAD.

D'après les données de cette étude du PMSI, le nombre annuel de patients atteints d'une AOMI ayant bénéficié d'une revascularisation d'un membre inférieur a progressé de 55 151 à 58 493 entre 2016 et 2019. Conformément au Résumé des Caractéristiques (RCP) de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban), les contre-indications au traitement par rivaroxaban 2,5 mg sont représentées par les patients ayant un saignement évolutif cliniquement significatif, les patients ayant une lésion ou une maladie considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur ou les patients ayant un traitement concomitant

⁴⁰ Aboyans V, Sevestre MA, Désormais I, Lacroix P, Fowkes G, Criqui MH. Epidémiologie de l'artériopathie des membres inférieurs. Presse Med. 2018 Jan;47:38-46.

avec un autre anticoagulant. Aucune donnée permettant d'évaluer le nombre de patients susceptibles de présenter une contre-indication au traitement par rivaroxaban 2,5 mg n'a été retrouvée.

Par conséquent, selon ces données, la population cible de XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) chez les patients adultes avec une AOMI sévère ayant justifié d'une procédure réussie de revascularisation d'un membre inférieur, chirurgicale ou endovasculaire, peut être estimée au maximum à 58 500 patients.

11. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu de :

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

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

→ Autres demandes

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

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 7 avril 2022. Date d'examen : 14 septembre 2022. Date d'adoption : 21 septembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	XARELTO 2,5 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 56 comprimés (CIP : 34009 275 654 1 0) – Boîte de 100 comprimés (CIP : 34009 585 633 2 4)
Demandeur	BAYER HEALTHCARE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22/05/2013 AMM modifiée le 26 août 2021 (prise en compte des résultats de l'étude VOYAGER-PAD, objet du présent dossier). AMM modifiée en juin 2022 (actualisation données cliniques pédiatriques).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	B01AF01

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire.

XARELTO 2,5 mg, 21 septembre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr