

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**XARELTO** (rivaroxaban), anticoagulant par voie orale**Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement de l'embolie pulmonaire et la prévention des récurrences****L'essentiel**

- ▶ XARELTO (15 mg et 20 mg) a désormais l'AMM dans le traitement des embolies pulmonaires et la prévention de leurs récurrences sous forme de thromboses veineuses profondes (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP).
- ▶ Son efficacité est non-inférieure à celle de l'énoxaparine relayée par la warfarine et son risque hémorragique est similaire. Il n'a pas été comparé au fondaparinux relayé par AVK.
- ▶ On ne dispose ni d'un moyen de surveillance de son efficacité biologique (ce qui peut compliquer la prise en charge de certains patients non observants), ni d'un antidote en cas d'hémorragie ou de nécessité d'interruption rapide de l'effet anticoagulant.

Indications préexistantes

- XARELTO(15 et 20 mg) avait déjà l'AMM dans : la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale avec un ou plusieurs facteurs de risque ;
 - le traitement et la prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes ;
 - la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale avec un ou plusieurs facteurs de risque ;
 - la prévention des événements thromboemboliques veineux après prothèse totale de hanche ou de genou.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement anticoagulant de référence à la phase aiguë d'une embolie pulmonaire est une héparine non fractionnée (HNF) administrée par voie IV.
 - En cas d'embolie pulmonaire non compliquée sans défaillance hémodynamique, une HBPM, notamment la tinzaparine, est une alternative à l'HNF. En l'absence de risque hémorragique important (ce qui exclut les patients très âgés, de petit poids ou ayant une insuffisance rénale modérée à sévère), le fondaparinux par voie SC (ARIXTRA) est également une alternative à l'HNF. Ces deux alternatives sont plus faciles d'emploi que l'HNF et exposent moins à un risque de thrombopénie.
 - En cas d'embolie pulmonaire à haut risque d'instabilité hémodynamique, de risque hémorragique élevé, d'insuffisance rénale sévère et en périopératoire, l'HNF reste le traitement de choix.
- En prévention des récurrences, un AVK est associé dès le premier jour, car il nécessite 2 à 4 jours pour être efficace. L'HNF, l'HBPM ou le fondaparinux pourront être arrêtés au bout de 5 jours, à condition que deux INR consécutifs à 24 heures d'intervalle soient > 2. La durée du traitement par AVK est de 3 mois au moins et définie en fonction de la situation clinique : survenue d'une HTAP, présence d'un facteur déclenchant majeur transitoire, forme récidivante.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

XARELTO est une alternative à l'énoxaparine/AVK mais, en l'absence de données comparatives, sa place par rapport au fondaparinux/AVK est inconnue.

Il ne nécessite pas de surveillance de la numération plaquettaire. Cependant, on ne dispose ni d'un moyen de surveillance de son efficacité biologique, ce qui peut compliquer la prise en charge de certains patients non observants, ni d'un antidote en cas d'hémorragie ou de nécessité d'interruption rapide de l'effet anticoagulant.

Données cliniques

Une étude ouverte a comparé le rivaroxaban (30 mg/j pendant 3 semaines, puis 20 mg/j) à l'énoxaparine suivie d'un AVK (warfarine ou acénocoumarol) chez 4 832 patients ayant une embolie pulmonaire (EP). L'administration d'héparine ou de fondaparinux était autorisée avant la randomisation. L'objectif était de démontrer la non-infériorité puis, éventuellement, la supériorité du rivaroxaban par rapport à énoxaparine/warfarine. La durée de traitement (3, 6 ou 12 mois), décidée par l'investigateur selon les facteurs de risque et les recommandations locales, a été le plus souvent (57,4 %) de 6 mois.

- Le rivaroxaban a été non-inférieur, mais pas supérieur, à l'énoxaparine/AVK sur les récurrences sous forme de TVP et d'EP fatale ou non : 1,7 % *versus* 1,6 %, $p = 0,0026$.
- La transposabilité de ces résultats n'est pas assurée :
 - dans une population plus âgée ou avec une fonction rénale altérée. En effet, les patients avaient une moyenne d'âge plus basse (58 ans, avec 20 % > 75 ans), un poids moyen et une clairance de la créatinine plus élevés que ceux attendus en pratique réelle.
 - dans une population ne recevant que le rivaroxaban. En effet, les résultats du groupe rivaroxaban sont ceux du rivaroxaban précédé d'une héparine ou de fondaparinux, puisque 92 % des patients randomisés avait reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux avant la randomisation pour traiter l'EP.
- L'incidence des hémorragies associées au rivaroxaban par rapport à énoxaparine/AVK :
 - a été plus faible pour les hémorragies majeures : 1,1 % vs 2,2 %, HR = 0,493 [0,308-0,789] ;
 - n'a pas été différente pour les hémorragies non majeures mais cliniquement significatives : 9,5 % vs 9,8 %.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par XARELTO (15 ou 20 mg) est important dans le traitement des embolies pulmonaires et la prévention de leurs récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. La Commission souligne que les données disponibles portent sur des patients ayant majoritairement reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux à la phase aiguë (24^e à 36^e heure) de l'embolie pulmonaire.
- XARELTO (15 ou 20 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans cette indication.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

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

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

