

**SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****XARELTO** (rivaroxaban), anticoagulant oral**Pas d'avantage clinique démontré par rapport aux AVK en prévention des AVC et des embolies systémiques associés à la fibrillation auriculaire****L'essentiel**

- ▶ XARELTO (15 et 20 mg) a l'AMM en prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire et au moins un autre facteur de risque d'AVC.
- ▶ Il est non-inférieur à la warfarine et son risque hémorragique semble similaire.
- ▶ L'absence de surveillance de l'hémostase des patients traités par rivaroxaban ne doit pas conduire à privilégier sa prescription par rapport à celle d'un AVK, en particulier chez les patients les plus âgés (au delà de 75 ans) et/ou en cas de risque hémorragique élevé. Il n'existe pas d'antidote au rivaroxaban.

**Indications préexistantes**

- XARELTO (15 et 20 mg) avait déjà l'AMM dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et en prévention de leur récurrence sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire.
- XARELTO (10 mg) avait déjà l'AMM en prévention des événements thromboemboliques veineux au décours de la pose programmée d'une prothèse de hanche ou de genou.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

**Stratégie thérapeutique**

- Les AVK sont efficaces pour prévenir le risque thromboembolique associé à la fibrillation auriculaire (FA), mais au prix d'un risque d'hémorragie majeure, notamment intracrânienne. Ils ont une marge thérapeutique étroite. Ils doivent être pris à heure fixe et une surveillance régulière du niveau d'anticoagulation par la mesure de l'INR est nécessaire. PRADAXA (dabigatran) est une alternative à un AVK en cas de FA non valvulaire associée à au moins un autre facteur de risque d'AVC. Il est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine < 30 mL/min et son utilisation doit être prudente en cas de clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min. La fonction rénale doit être surveillée attentivement, notamment chez les patients fragilisés. La posologie doit être réduite après 75 ans.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
XARELTO est une nouvelle alternative à un AVK.
  - Comme PRADAXA :
    - il a une activité anticoagulante dose-dépendante plus prédictible que celle des AVK ;
    - il ne nécessite pas d'ajustement posologique ;
    - on ne dispose pas d'antidote, ce qui pose problème en cas d'hémorragie ou lorsque l'effet anticoagulant doit être interrompu rapidement ;
    - il expose à un sur-risque de saignement chez les patients traités par un médicament inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp).
  - En revanche, alors que PRADAXA est contre-indiqué lorsque la clairance de la créatinine est < 30 ml/min, XARELTO n'est pas recommandé, sans être contre-indiqué, en cas de clairance de la créatinine < 15 ml/min.
  - Les patients qui seraient le plus susceptibles de bénéficier de XARELTO comme de PRADAXA sont ceux ayant un risque thromboembolique important ou chez lesquels le contrôle de l'INR n'est pas obtenu sous AVK. Ces patients requièrent alors une surveillance clinique étroite, puisqu'on ne dispose pas de possibilité de surveillance biologique du degré d'anticoagulation avec ces produits.
  - Ces deux médicaments ne doivent pas être utilisés dans le cadre de la FA des patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques.

## Données cliniques

Le rivaroxaban a été comparé en double aveugle à la warfarine ajustée sur un INR cible compris entre 2 et 3 dans une étude randomisée qui avait pour objectif de démontrer la non-infériorité (puis éventuellement la supériorité) du rivaroxaban par rapport à la warfarine chez des adultes ayant une fibrillation auriculaire non valvulaire associée à au moins un autre facteur de risque d'AVC. Les 14 264 patients randomisés ont été traités pendant au moins 18 mois pour la majorité d'entre eux.

- La non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine a été démontrée sur la survenue du premier AVC ou embolie systémique hors SNC (critère principal) : 1,71/100 patients-année dans le groupe rivaroxaban vs 2,16/100 patients-année dans le groupe warfarine ( $p < 0,001$ ), mais la supériorité du rivaroxaban sur la warfarine n'a pas été démontrée. La mortalité globale n'a pas été différente entre rivaroxaban et warfarine.
  - Le pourcentage d'arrêts de traitement liés aux effets indésirables (environ 15 %) et l'incidence des hémorragies majeures ou « non majeures mais cliniquement significatives » ont été similaires entre rivaroxaban et warfarine. Les hémorragies fatales (0,24 vs 0,48/100 patients-année), intracrâniennes (0,49 vs 0,74/100 patient-année) et concernant des organes critiques (0,82 vs 1,18/100 patients-année) ont été moins fréquentes avec rivaroxaban qu'avec warfarine. Par contre, les hémorragies, principalement gastro-intestinales, nécessitant des transfusions et/ou avec chute du taux d'hémoglobine ont été plus fréquentes avec rivaroxaban.
- La tolérance hépatique a été similaire dans les deux groupes.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par XARELTO, comprimés de 15 ou 20 mg, est important.
- XARELTO 15 et 20 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR V) par rapport aux AVK en prévention de l'AVC et de l'embolie systémique des patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire et au moins un autre facteur de risque d'AVC.
- 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 ».

