

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS  
12 juin 2013

*L'avis adopté par la Commission de la Transparence le 15 mai 2013  
a fait l'objet d'observations de la part du laboratoire*

### XARELTO 15 mg, comprimé pelliculé

B/10 (CIP: 34009 219 228 0 6)

B/14 (CIP: 34009 219 225 1 6)

B/28 (CIP: 34009 219 226 8 4)

B/42 (CIP: 34009 219 227 4 5)

B/100 (CIP: 34009 581 416 7 6)

### XARELTO 20 mg, comprimé pelliculé

B/10 (CIP: 34009 219 231 1 7)

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

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

B/100 (CIP: 34009 581 419 6 6)

Laboratoire BAYER SANTE

DCI	rivaroxaban
Code ATC (2012)	B01AF01 (Antithrombotique)
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) : pour les boites de 10, 14, 28 et 42 <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2) : pour la boite de 100 uniquement.
Indication concernée	« <b>Traitement [...] des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (cf. Mises en garde et Précautions d'emploi pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).</b> »

SMR :	<p><b>Important.</b>  <b>La Commission souligne que les données disponibles (étude EINSTEIN-EP) portent sur des patients ayant majoritairement reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux à la phase aiguë (24-36ème heures) de l'embolie pulmonaire.</b></p>
ASMR :	<p><b>La Commission considère que XARELTO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement des embolies pulmonaires (EP) et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.</b></p>
Place dans la stratégie thérapeutique :	<p><b>traitement de 1<sup>ère</sup> intention.</b></p>
Recommandations	

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	AMM initiale (procédure européenne centralisée, pays rapporteur : Suède) : 9 décembre 2011 (en prévention des AVC et des embolies systémiques en cas de FA non valvulaire, et dans le traitement des thromboses veineuses profondes et la prévention de leurs récurrences sous forme de TVP ou embolies pulmonaires (EP)) Extension d'indication : 15 novembre 2012 (traitement des EP et prévention des récurrences sous forme d'EP ou de TVP)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2013 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Agents Antithrombotiques B01AF Inhibiteurs directs du facteur Xa B01AF01 Rivaroxaban

## 02 CONTEXTE

Le rivaroxaban (XARELTO) est un anticoagulant actif par voie orale qui inhibe directement le facteur Xa. Les dosages à 15 et 20 mg ont l'AMM dans le traitement des thromboses veineuses profondes (SMR important, ASMR V) et la prévention des embolies systémiques -AVC et EP- chez les patients en fibrillation auriculaire non valvulaire (SMR important, ASMR V). En 2012, ils ont obtenu une extension d'indication dans le traitement des embolies pulmonaires et dans la prévention des récurrences sous forme d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde.

Le dosage à 10 mg n'a l'AMM que dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« • Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels qu'insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge  $\geq$  75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

• **Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (cf. Mises en garde et Précautions d'emploi pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable<sup>1</sup>). »**

<sup>1</sup> « Patients présentant une EP hémodynamiquement instable ou patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire : XARELTO n'est pas recommandé comme alternative à l'héparine non

## 04 POSOLOGIE

« La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP :

	Posologie	Dose quotidienne maximale
Jours 1-21	2 prises par jour de 15 mg	30 mg
Jour 22 et suivants	1 seule prise par jour de 20 mg	20 mg

La durée du traitement doit être définie au cas par cas après évaluation du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) doit se baser sur la présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risques permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique.

Populations particulières :

### **Insuffisance rénale :**

- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) :
  - les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines.
  - Ensuite, la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour. Une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique.
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, XARELTO doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min.»

**Insuffisance hépatique :** XARELTO est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C.

**Personnes âgées :** aucun ajustement posologique.

**Poids corporel / Sexe :** aucun ajustement posologique.

**Recommandations posologiques avant et après des gestes invasifs et interventions chirurgicales :** « Si un geste invasif ou une intervention chirurgicale est nécessaire, l'administration de XARELTO doit être interrompue au moins 24 heures avant l'intervention si possible, et repose sur l'évaluation clinique du médecin. Si le geste ne peut être différé, la majoration du risque hémorragique doit être évaluée au regard de l'urgence de l'intervention. Le traitement par XARELTO doit être réinstauré dès que possible après le geste invasif ou l'intervention chirurgicale à condition que la situation clinique le permette et qu'une hémostase ait pu être obtenue. »

*fractionnée chez les patients présentant une embolie pulmonaire hémodynamiquement instable ou susceptibles de bénéficier d'une thrombolyse ou d'une embolectomie pulmonaire dans la mesure où la tolérance et l'efficacité de XARELTO n'ont pas été établies dans ces situations cliniques. »*

NB. L'extension d'indication dans l'embolie pulmonaire a conduit à supprimer du RCP la mention « l'expérience d'utilisation de XARELTO dans cette indication pour une durée supérieure à 12 mois est limitée » et chez l'insuffisant rénal modéré et sévère à préciser qu'une réduction de dose doit être envisagée « que si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

En France, malgré les progrès diagnostiques et la généralisation de la thromboprophylaxie, la maladie thromboembolique (TVP et EP) reste une cause majeure de morbidité et de décès par embolie pulmonaire, avec environ 10 000 décès attribuables chaque année, (3<sup>ème</sup> cause de décès d'origine vasculaire). En l'absence de traitement, elle expose les patients à un risque important de récurrences, estimées à environ 20% à trois mois, parfois à l'origine d'un tableau de cœur pulmonaire chronique post-embolique.

L'objectif thérapeutique est de réduire la morbi-mortalité immédiate puis le risque de récurrence (TVP, EP). A l'exclusion des embolies hémodynamiquement instables ou nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, le traitement repose sur un traitement anticoagulant, prescrit rapidement. Le traitement initial, en l'absence d'insuffisance rénale, fait appel à une héparine non fractionnée (HNF, voie SC ou IV), une héparine de bas poids moléculaire (HBPM voie SC) ou fondaparinux (ARIXTRA voie SC). Puis, la poursuite du traitement par HBPM ou par un anticoagulant antivitamine K (AVK) est à envisager avec une durée minimale de 3 mois de traitement. Au-delà, le contexte clinique de survenue de l'EP est le paramètre déterminant du risque de récurrence thromboembolique et de la durée du traitement anticoagulant. En cas d'insuffisance rénale, le traitement de référence reste une HNF.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
INNOHEP (tinzaparine) <i>Léo</i>	non  HBPM,	Traitement curatif des embolies pulmonaires sans signes de gravité, en l'absence de pathologie cardiopulmonaire préexistante et à l'exclusion de celles susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical. Lorsque des signes d'instabilité hémodynamique sont présents, l'héparine non fractionnée et éventuellement la thrombolyse ou l'embolectomie chirurgicale doivent être préférées. Ce traitement n'est pas indiqué chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale récente.	28 /03/ 2001	important	confirme le niveau d'ASMR accordé en 1996 (ASMR IV en termes de commodité d'emploi par rapport à CLIVARINE, FRAGMINE, FRAXIPARINE, LOVENOX)
LOVENOX (énoxaparine) <i>Sanofi</i>	non  HBPM	Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées, <b>avec ou sans embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique</b> , à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.	6 /07/ 2005	Important	ASMR V
CALCIPARINE (héparine calcique) <i>Sanofi</i>	non  HNF	Traitement des thromboses veineuses profondes constituées et de l'embolie pulmonaire, à la phase aiguë.	ND	important	ND
HEPARINE CHOAY (héparine sodique) <i>Sanofi</i>	non  HNF	Traitement des thromboses veineuses profondes constituées et de l'embolie pulmonaire, à la phase aiguë.	ND	important	ND
ARIXTRA (fondaparinux)	non	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës de l'adulte, à l'exclusion des	21 /09/ 2005	important	ASMR IV en termes de tolérance par rapport à la

GSK		patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.			prise en charge habituelle
SINTROM MINI-SINTROM (acénocoumarol) Novartis Pharma	non	Traitement des TVP et de l'EP ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine	ND	important	ND
PREVISCAN (Fluindione) Merck Santé	AVK			important	
COUMADINE (Warfarine) Bristol-Myers Squibb				important	

\*classe pharmaco-thérapeutique ; ND : non disponible

Tous ces médicaments sont pris en charge

#### ► Conclusion

**Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents, les anticoagulants oraux antivitamine K (AVK) n'étant prescrits qu'en relais d'une héparine (HNF ou HBPM).**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Données concernant la prise en charge ou non du médicament en Europe et en Amérique du nord :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Danemark	oui	AMM

La FDA a octroyé une AMM à XARELTO dans cette indication.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation du rivaroxaban (XARELTO) chez l'adulte dans le traitement de l'embolie pulmonaire (EP) et la prévention des récives sous forme de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'EP repose sur :

- une étude (EINSTEIN-PE) de non infériorité ayant comparé le rivaroxaban à l'énoxaparine suivie d'un AVK pendant 3,6 ou 12 mois chez des patients ayant une EP ;
- une étude ayant comparé le rivaroxaban au placebo dans le traitement d'entretien de l'EP (patients issus de l'étude EINSTEIN-PE<sup>2</sup>) ou de la TVP (patients issus de l'étude EINSTEIN-TVP), préalablement traités pendant 6 à 12 mois. Les résultats d'efficacité de cette étude ne seront présentés qu'à titre informatif, la durée d'un traitement prolongé par rivaroxaban n'ayant pas été validée par l'AMM.

### 08.1 Efficacité

#### Etude EINSTEIN-PE

##### Objectifs :

L'objectif de cette étude randomisée, ouverte a été de démontrer la non-infériorité (puis secondairement la supériorité) du rivaroxaban par rapport à un traitement par énoxaparine suivi d'un antivitamine K (warfarine ou acénocoumarol) dans le traitement de l'embolie pulmonaire (EP) avec ou sans thrombose veineuse profonde associée (TVP) et dans la prévention secondaire des récives des événements thromboemboliques veineux (ETEV).

Cette étude a eu aussi pour objectif de comparer le risque hémorragique des deux traitements sur l'incidence des hémorragies majeures ou non-majeures cliniquement significatives (critère principal de tolérance).

##### Plan d'étude (figure 1) :

##### Déroulement de l'étude :

Cette étude multicentrique a été réalisée dans 263 centres de 38 pays entre mars 2007 et décembre 2011. En France, 34 centres ont inclus 1 169 patients, soit 24% de l'effectif total.

<sup>2</sup> EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW et col. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012;366:1287-97.

Avant la randomisation, le protocole autorisait l'administration d'un traitement par HBPM, HNF ou fondaparinux (d'une durée maximale de 48 heures). Pendant l'étude, l'utilisation d'acide acétylsalicylique (< 100 mg/j) ou de clopidogrel (75 mg/j) était possible.

#### Critères d'inclusion :

Adultes ayant une EP symptomatique aiguë confirmée avec ou sans TVP.

#### Parmi les critères de non-inclusion :

- Insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine (Cl Cr) < 30 mL/min.
- Hémorragie active ou risque hémorragique important contre-indiquant le traitement par énoxaparine ou AVK.
- Maladie hépatique grave (hépatite aiguë, hépatite chronique active ou cirrhose) ou ALT > 3 x la limite supérieure de la normale (LSN).
- Utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4.

#### Posologie des médicaments évalués :

- Rivaroxaban : 15 mg x2/j pendant 3 semaines puis 20 mg/j en une prise quotidienne ;
- Enoxaparine : 1 mg/kg x2/j pendant au moins 5 jours en association avec un AVK (warfarine ou acénocoumarol) (chevauchement de 4 à 5 jours) puis traitement par AVK seul lorsque deux INR consécutifs à 24h d'intervalle étaient  $\geq 2$ . L'INR cible était de 2,5 (intervalle : 2,0-3,0).

Trois durées de traitement étaient possibles : 3, 6, 12 mois, selon les facteurs de risque des patients et les recommandations locales. La durée de traitement était décidée par l'investigateur au moment de la randomisation. Pour l'analyse des résultats, une stratification en sous-groupes selon les durées de traitement a été faite. La période de suivi prévue après la fin du traitement était de 30 jours.

#### Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal combinait les récurrences sous forme de TVP ou d'EP (fatales<sup>3</sup> ou non). La survenue du premier de ces événements a été comptabilisée pour l'évaluation de ce critère.

#### Critères secondaires d'efficacité :

- Chacun des événements constitutifs du critère principal de jugement (récidive, fatale ou non, sous forme de TVP ou d'EP)
- Mortalité toutes causes
- Récurrences de l'EP (TVP, EP) ou mortalité toutes causes
- Le bénéfice clinique net a été estimé sur la base du critère composite associant récurrences sous forme de TVP ou d'EP (fatales ou non) et hémorragies majeures.
- Un critère combinant les hémorragies majeures<sup>4</sup> et non majeures cliniquement significatives<sup>5</sup> a été le critère principal de tolérance.
- L'incidence des événements vasculaires.

#### Méthode et stratégie d'analyse des résultats :

Trois populations ont été définies pour l'analyse des résultats :

<sup>3</sup> L'embolie pulmonaire fatale était définie comme étant soit une embolie pulmonaire confirmée par des tests diagnostiques ou par autopsie, soit un décès de cause inconnue et/ou pour lequel une TVP/EP ne pouvait être exclue.

<sup>4</sup> Les hémorragies majeures étaient définies comme toute hémorragie fatale, tout saignement manifeste associé à une perte en hémoglobine  $\geq 2$  g/dl ou nécessitant une transfusion de 2 culots sanguins ou plus, toute hémorragie concernant un organe critique (hémorragie intracrânienne, intraspinale, intraoculaire, péricardique, intramusculaire avec un syndrome des loges, rétropéritonéale).

<sup>5</sup> Les saignements non majeurs cliniquement significatifs étaient définis comme tout saignement excessif qui n'entre pas dans la définition d'un événement hémorragique majeur mais qui est associé à une intervention médicale ou à contact non prévu avec un médecin ou à un arrêt (temporaire) du traitement ou à une gêne pour le patient (telle qu'une douleur) ou à une altération des activités de la vie quotidienne.

- Population ITT : ensemble des patients randomisés.
- Population per-protocole (PP) : patients de la population ITT en excluant ceux ayant au moins une violation majeure du protocole.
- Population de tolérance (population traitée) : patients randomisés ayant reçu au moins une dose d'anticoagulant (énoxaparine, warfarine, acénocoumarol, rivaroxaban).

Une incidence moyenne de survenue de TVP ou d'EP de 3% pour les deux groupes de traitement était attendue. L'hypothèse nulle était que le rivaroxaban était équivalent au traitement de référence. Afin de réfuter celle-ci, avec une puissance d'essai de 90% et un risque  $\alpha$  de 5% et une marge de non infériorité de 2 du hasard ratio, une taille d'échantillon d'au moins 1 465 patients par groupe a été jugée nécessaire pour avoir un nombre d'événements de 88. Le protocole prévoyait que le recrutement pouvait être interrompu si le comité de pilotage estimait que le nombre total d'au moins 88 événements thromboemboliques récurrents pouvait être atteint. Dans ce cas, les patients devaient terminer la durée de traitement prévue, à l'exception des patients de la cohorte 12 mois qui avaient atteints une durée de traitement d'au moins 6 mois.

Le temps écoulé entre la randomisation et la survenue du premier événement du critère principal d'efficacité a été analysé en utilisant un modèle à risques proportionnel de Cox, stratifié sur la durée de traitement prévue (3, 6 ou 12 mois) et ajusté pour la présence d'un cancer à l'inclusion. Le hazard ratio rivaroxaban/comparateur a été calculé avec un intervalle de confiance bilatéral à 95%.

Sur la base de ce modèle, le rivaroxaban était considéré comme au moins aussi efficace que le comparateur si la limite supérieure de l'intervalle de confiance du hasard ratio était inférieure à 2,0. Des valeurs limites similaires ont été retenues dans des essais cliniques récents : limite = 2 dans les études Van Gogh<sup>6</sup> (2007) et Thrive 2<sup>7</sup> (2005) ; limite = 1,7 pour l'étude Matisse<sup>8</sup> (2004).

Si la non-infériorité sur le critère principal d'efficacité était démontrée, la supériorité était testée (dans la population ITT et PP). De plus, si la non-infériorité sur le critère principal d'efficacité était établie, une procédure de tests séquentiels dans la population de tolérance a été réalisée de la façon suivante :

- a) test de supériorité pour le critère principal de tolérance (hémorragies majeures et non majeures cliniquement significatives),
- b) test de supériorité pour les seules hémorragies majeures.

#### Analyses en sous-groupes :

Des analyses du critère principal de jugement d'efficacité prévues a priori et du critère principal de tolérance dans différents sous-groupes ont été réalisées ; elles ont mesuré l'influence des covariables suivantes : cancer actif, TVP idiopathique, antécédents de TVP ou d'EP, thrombophilie connue, genre (homme versus femme) âge (<60 versus >60 ans et <65 ans versus 65-75 ans versus >75 ans), poids (<90kg versus >90kg), fonction rénale (ClCr <50ml/min, comprise entre 50 et 80, ou >80 ml/min), présence ou non d'une maladie pulmonaire, d'une maladie cardiaque, immobilisation ou non au moment de la randomisation, localisation de la TVP (fémorale ou proximale versus poplitée ou distale). Les résultats selon la durée de traitement (3, 6 ou 12 mois) et dans le bras énoxaparine/AVK en fonction de l'INR ont aussi été analysés. Les résultats dans la population des patients fragiles, définis comme ayant au moins une des caractéristiques suivantes : âge > 75 ans ou poids corporel < 50 kg ou clairance de la créatinine < 50 ml/min, ont fait l'objet d'une analyse post-hoc.

6 Van Gogh investigators. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. N Engl J Med 2007;357 :1094-1104.

7 Fiessinger JN. Ximelagatran versus low-molecular-weight heparin and warfarin for treatment of deep vein thrombosis. JAMA 2005;293 :681-89.

8 Matisse investigators, Fondaparinux or enoxaparin for initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. Ann Intern Med 2004;140 :867-73.

## Résultats :

### Populations d'analyse

**Tableau 1 : Effectifs des patients selon les populations d'analyse**

	Rivaroxaban	Énoxaparine/AVK	Total
Randomisés	2 420	2 413	4 833
Population ITT	2 419	2 413	4 832
Population de tolérance	2 412	2 405	4 817
Population per protocole (PP)	2 224	2 238	4 462

### Caractéristiques de la population évaluée

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion ont été similaires dans les 2 groupes de traitement avec un âge moyen de 58 ans (près de 31 % avaient entre 60 et 75 ans et près de 20% plus de 75 ans), un poids moyen de 83 kg (IMC de 28 kg/m<sup>2</sup>), une majorité étant de sexe masculin (51-54%) et caucasiens (66 %). Parmi les patients avec une fonction rénale altérée (environ 1/3 de l'effectif global), près de 26 % avaient une insuffisance rénale légère (Cl Cr comprise entre 50 et 80 mL/min), 8-9 % une insuffisance rénale modérée (Cl Cr entre 30 et 50 mL/min), moins de 0,5% une insuffisance rénale sévère (Cl Cr < 30 mL/min).

La distribution des patients en fonction de la durée de traitement prédéterminée par l'investigateur est présentée dans le tableau 2.

**Tableau 2. Distribution des patients selon la durée de traitement**

N (%)	Rivaroxaban N = 2 420	Énoxaparine/AVK N = 2 413	Total N = 4 833
3 mois	127 (5,2)	122 (5,1)	249 (5,2)
6 mois	1 388 (57,4)	1 387 (57,5)	2 775 (57,4)
12 mois	905 (37,4)	904 (37,5)	1 809 (37,4)

Les caractéristiques démographiques des patients ont été comparables entre les 2 bras de traitement pour une même durée de traitement.

A l'inclusion, le diagnostic d'EP a été confirmé pour 99% des patients (population ITT). L'EP a été considérée comme secondaire<sup>9</sup> chez environ 35% des patients. Une TVP était associée à l'EP chez un quart des patients, la TVP étant proximale dans 9 cas sur 10. Vingt pour cent (20%) des patients avaient un antécédent de MTEV. La durée médiane entre la survenue des symptômes de l'EP et la randomisation a été de 4 jours dans les deux groupes. Les deux groupes ont été comparables tant en ce qui concerne le caractère spontané ou non de l'EP qu'en ce qui concerne la nature du facteur déclenchant (Tableau 3).

**Tableau 3. Etiologie de l'EP (population ITT)**

N (%)	Rivaroxaban N = 2 419	Énoxaparine/AVK N = 2 413
EP spontanée	1 566 (64,7)	1 551 (64,3)
EP secondaire	853 (35,3)	862 (35,7)
chirurgie ou traumatisme récent	415 (17,2)	398 (16,5)
immobilisation	384 (15,9)	380 (15,7)
utilisation de médicaments contenant des œstrogènes	207 (8,6)	223 (9,2)
cancer actif	114 (4,7)	109 (4,5)
post-partum	6 (0,2)	5 (0,2)

**Tableau 4. Facteurs de risque thromboembolique( (Population ITT)**

N (%)	Rivaroxaban (N = 2 419)	Énoxaparine/AVK (N = 2 413)
TVP/EP idiopathique	1 196 (49,4)	1 186 (49,2)
Antécédent(s) de TVP/EP	455 (18,8)	489 (20,3)
Chirurgie ou traumatisme récent	415 (17,2)	398 (16,5)

<sup>9</sup> La TVP a été considérée comme secondaire si au moins un des facteurs suivants était présent au moment du diagnostic : chirurgie ou traumatisme récent, immobilisation, traitement par estrogène, post-partum, cancer actif.

Immobilisation	384 (15,9)	380 (15,7)
Utilisation de médicaments contenant des œstrogènes	207 (8,6)	223 (9,2)
Etat thrombophilique connu constitutionnel	138 (5,7)	121 (5,0)
Cancer actif	114 (4,7)	109 (4,5)
Obésité	95 (3,9)	97 (4,0)

**Tableau 5. Facteurs de risque thromboembolique selon la durée de traitement – Population ITT**

	Rivaroxaban N (%)	Énoxaparine/AVK N (%)
<b>Durée de traitement prévue = 3 mois</b>	(N = 127)	(N = 122)
Chirurgie ou traumatisme récent	55 (43,3)	58 (47,5)
TVP/EP idiopathique	43 (33,9)	33 (27,0)
Immobilisation	30 (23,6)	37 (30,3)
Utilisation de médicaments contenant des œstrogènes	12 (9,4)	14 (11,5)
Cancer actif	7 (5,5)	6 (4,9)
Antécédent(s) de TVP/EP	8 (6,3)	3 (2,5)
<b>Durée de traitement prévue = 6 mois</b>	(N = 1 387)	(N = 1 387)
TVP/EP idiopathique	684 (49,3)	699 (50,4)
Chirurgie ou traumatisme récent	272 (19,6)	259 (18,7)
Immobilisation	254 (18,3)	266 (19,2)
Utilisation de médicaments contenant des œstrogènes	151 (10,9)	152 (11,0)
Antécédent(s) de TVP/EP	142 (10,2)	147 (10,6)
Cancer actif	68 (4,9)	62 (4,5)
Etat thrombophilique connu	65 (4,7)	47 (3,4)
<b>Durée de traitement prévue = 12 mois</b>	(N = 905)	(N = 904)
TVP/EP idiopathique	469 (51,8)	454 (50,2)
Antécédent(s) de TVP/EP	305 (33,7)	339 (37,5)
Immobilisation	100 (11,0)	77 (8,5)
Chirurgie ou traumatisme récent	88 (9,7)	81 (9,0)
Etat thrombophilique connu	72 (8,0)	71 (7,9)
Utilisation de médicaments contenant des œstrogènes	44 (4,9)	57 (6,3)
Obésité	42 (4,6)	46 (5,1)
Cancer actif	39 (4,3)	41 (4,5)

Durée de traitement : près de la moitié des patients (44% dans le groupe rivaroxaban et 41% dans le groupe énoxaparine/AVK) a été traitée entre 6 et 9 mois. La durée médiane de traitement dans la population d'analyse en ITT a été de 183 jours (179-352) dans le groupe rivaroxaban et de 182 jours (178-351) dans le groupe énoxaparine/AVK.

#### Autres médicaments reçus

Dans la population ITT, 92% des patients randomisés dans les deux groupes de traitement avaient déjà reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux avant la randomisation pour le traitement de leur EP. Après la randomisation, 30% des patients du groupe rivaroxaban et 36% des patients du groupe énoxaparine/AVK ont reçu d'autres antithrombotiques (entre autres à l'occasion d'un geste chirurgical). Les plus fréquemment utilisés ont été l'énoxaparine (groupe rivaroxaban : 8% ; groupe énoxaparine/AVK : 14%) et la warfarine (groupe rivaroxaban : 4,5% ; groupe énoxaparine/AVK : 3,6%). Un antiagrégant plaquettaire a été administré chez 15,7% des patients du groupe rivaroxaban et 14,4% de ceux du groupe énoxaparine/AVK (respectivement 14,3% et 13,3% des patients ont ainsi reçu de l'acide acétylsalicylique).

La durée médiane de traitement initial de l'EP par HBPM chez les patients randomisés dans le groupe énoxaparine/AVK a été de 8 jours.

#### Contrôle de l'INR

Le pourcentage moyen de temps ajusté passé dans l'intervalle thérapeutique ciblé a été de 62,7% sur la durée totale de l'étude. En conditions réelles d'utilisation, d'après une étude transversale faite en France par le Service Médical de l'Assurance Maladie de la région Limousin-Poitou-

Charentes en 2002<sup>10</sup>, ce pourcentage serait de 54%.

### Résultats d'efficacité :

#### Critère principal de jugement

Dans la population PP, l'incidence des récurrences de TVP et d'EP, fatales ou non, a été de 1,7% dans le groupe rivaroxaban et de 1,6% dans le groupe énoxaparine/AVK, HR = 1,045 (IC 95% : [0,662-1,648]), p=0,0026. La limite de non infériorité a été calculée pour garantir une préservation de 66% de l'efficacité du traitement standard (énoxaparine+AVK). La borne supérieure de l'intervalle de confiance observé est de 1,648 (population PP) ce qui correspond à une préservation d'au moins 78,4% de l'efficacité du comparateur ( $1 + (1 - 0,784) * (1/0,25 - 1) = 1,648$ ). Les résultats ont été similaires dans la population ITT avec une incidence du critère principal d'efficacité de 2,1% dans le groupe rivaroxaban et de 1,8% dans le groupe énoxaparine/AVK, HR = 1,123 (IC 95% : [0,749-1,684]) dans la population ITT. La limite supérieure de l'intervalle de confiance étant inférieure à la marge de non-infériorité, la non-infériorité du rivaroxaban par rapport au traitement énoxaparine/AVK a été démontrée.

**Tableau 6 : Résultats pour le critère principal d'efficacité**

Population	ITT <sup>a</sup>	PP <sup>b</sup>
Rivaroxaban	50/2 419 (2,1%)	38/2 224 (1,7%)
Énoxaparine/AVK	44/2 413 (1,8%)	36/ 2238 (1,6%)
Modèle à risques proportionnels de Cox pour rivaroxaban versus. énoxaparine/AVK		
Hazard ratio	1,123	1,045
Intervalle de confiance	0,749-1,684	0,662-1,648
P <sub>non-infériorité</sub>	0,0026	0,0026
P <sub>supériorité</sub>	0,5737	0,8504

<sup>a</sup> : événements jusqu'à la fin de la durée de traitement prévue, indépendamment de la prise du médicament (pour la population ITT),

<sup>b</sup> : événements sous traitement jusqu'à la dernière prise de médicament documentée + 2 jours (pour la population PP).

Entre le 1er et le 21ème jour de traitement, période pendant laquelle le risque de récurrence est majeur et le rivaroxaban administré à la posologie de 15 mg 2 fois par jour, les taux cumulatifs d'événements du critère de jugement principal (méthode de Kaplan Meier) ont été similaires dans le groupe rivaroxaban (18 événements (0,7%)) et dans le groupe énoxaparine/AVK (21 événements (0,9%)).

La supériorité du rivaroxaban sur le traitement énoxaparine/AVK n'a pas été démontrée (p = 0,5737 dans la population ITT).

<sup>10</sup> Chastagner M, Gault M, Aboyans V, Lacroix P. A long-term follow-up quality evaluation of patients taking oral anticoagulant therapy. Arch Mal Coeur Vaiss 2005;98:199-204.

## **Analyses en sous-groupes (population ITT)**

Les résultats sur le critère principal de jugement ont été homogènes dans les différents sous-groupes présélectionnés, notamment en fonction de la durée de traitement (3, 6 ou 12 mois, cf Tableau 7), chez les patients fragiles (cf Tableau 8), et selon l'âge, un pré traitement par HBPM ou fondaparinux avant la randomisation, la présence ou l'absence d'antécédents de TVP ou d'EP, la présence d'un cancer ou d'une insuffisance rénale.

**Tableau 7 : incidence du critère principal d'efficacité selon la durée de traitement (population ITT)**

Durée de traitement	Rivaroxaban n/N (%)	Énoxaparine/AVK n/N (%)	Hazard ratio (IC 95%)	Valeur de p pour le test d'interaction
3 mois	6/127 (4,7%)	2/122 (1,6%)	2,909 (0,587-14,414)	0,440
6 mois	27/1 387 (1,9%)	24/1 387 (1,7%)	1,116 (0,644-1,933)	
12 mois	17/905 (1,9%)	18/904 (2,0%)	0,939 (0,484-1,822)	

**Tableau 8 : incidence du critère principal d'efficacité dans le sous-groupe patients fragiles (population ITT)**

	Rivaroxaban n/N (%)	Énoxaparine/AVK n/N (%)	Hazard Ratio	IC 95%
Patients fragiles	14/510 (2,7%)	17/477 (3,6%)	0,748	0,369-1,519
Patients non fragiles	36/1 909 (1,9%)	27/1 936 (1,4%)	1,345	0,816-2,215

## **Critères secondaires d'efficacité**

Événements du critère de jugement principal :

**Tableau 9 : incidence des événements du critère principal (populations ITT et PP)**

N (%)	Population ITT		Population PP	
	Rivaroxaban N = 2 419	Enox./AVK N = 2 413	Rivaroxaban N = 2 224	Enox./AVK N = 2 238
Critère principal d'efficacité	50 (2,1)	44 (1,8)	38 (1,7)	36 (1,6)
Décès (EP)	3 (0,1)	1 (<0,1)	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Décès (EP ne peut être exclue)	8 (0,3)	6 (0,2)	7 (0,3)	5 (0,2)
EP et TVP symptomatique	0	2 (<0,1)	0	2 (<0,1)
EP récurrente symptomatique uniquement	23 (1,0)	20 (0,8)	16 (0,7)	16 (0,7)
TVP récurrente symptomatique uniquement	18 (0,7)	17 (0,7)	15 (0,7)	14 (0,6)

Mortalité toutes causes : cf. chapitre effets indésirables.

Critère combinant les récurrences de TVP, EP fatales ou non et la mortalité toutes causes :

L'incidence de ces événements a été de 4,0% (97/2 419) dans le groupe rivaroxaban et de 3,4% (82/2 413) dans le groupe énoxaparine/AVK pour la population ITT, HR = 1,156 (IC 95% : [0,862-1,552]) selon le modèle à risques proportionnels de Cox. Les résultats sont comparables en population PP, HR = 1,022 (IC 95% : [0,691-1,513]).

**Tableau 10 : incidence des événements du critère secondaire**

N (%)	Population ITT		Population PP	
	Rivaroxaban N = 2 419	Enox./AVK N = 2 413	Rivaroxaban N = 2 224	Enox./AVK N = 2 238
Critère secondaire d'efficacité (prédéfini)	97 (4,0)	82 (3,4)	51 (2,3)	49 (2,2)
Décès (EP)	3 (0,1)	1 (<0,1)	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Décès (EP ne peut être exclue)	8 (0,3)	6 (0,2)	7 (0,3)	5 (0,2)
Décès (hémorragique)	5 (0,2)	4 (0,2)	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Décès (cardiovasculaire)	10 (0,4)	3 (0,1)	3 (0,1)	1 (<0,1)
Décès (autre)	32 (1,3)	36 (1,5)	9 (0,4)	10 (0,4)
EP et TVP symptomatique	0	2 (<0,1)	0	2 (<0,1)
EP récurrente symptomatique uniquement	23 (1,0)	20 (0,8)	16 (0,7)	16 (0,7)
TVP récurrente symptomatique uniquement	18 (0,7)	17 (0,7)	15 (0,7)	14 (0,6)

Estimation du bénéfice clinique net : l'incidence des récurrences de TVP ou d'EP et des hémorragies majeures jusqu'à la fin de traitement a été de 3,4% (83/2 419) dans le groupe rivaroxaban et de 4,0% (96/2 413) dans le groupe énoxaparine/AVK pour la population en ITT, HR = 0,849 (IC 95% [0,633 - 1,139]) selon le modèle à risques proportionnels de Cox. Dans la population PP, cette incidence a été de 2,3% (62/2 224) dans le groupe rivaroxaban et de 3,5% (79/2 238) dans le groupe énoxaparine/AVK.

## 08.2 Effets indésirables

### 08.2.1 Effets indésirables dans l'étude EINTEIN-PE

Dans l'étude EINSTEIN-PE, 2 412 patients ont été traités par rivaroxaban (durée médiane : 182 jours) et 2 405 patients par énoxaparine/AVK (durée médiane : 181 jours). La fréquence des arrêts de traitement en raison d'un événement indésirable a été du même ordre selon les 2 groupes : 123 (5,1%) dans le groupe rivaroxaban et 99 (4,1%) dans le groupe énoxaparine/AVK. L'incidence des effets indésirables survenus pendant le traitement a été similaire entre les 2 groupes (32% des patients) et celles des effets indésirables graves, également (près de 19 %).

#### Risque hémorragique

La survenue du critère principal de tolérance, définie par les hémorragies majeures et non majeures cliniquement significatives, a été similaire entre les deux groupes : 10,3% (249/2 412) sous rivaroxaban versus 11,4% (274/2 405) sous énoxaparine/AVK, soit un HR de 0,900 (IC 95% [0,758-1,069]), p=0,2305.

Résultats des analyses en sous-groupes :

#### Événements du critère principal de tolérance :

La non-infériorité sur le critère principal de jugement ayant été établie, conformément au protocole, des tests de supériorité sur les critères de tolérance ont été réalisés.

L'incidence des hémorragies majeures<sup>11</sup> a été moindre chez les patients du groupe rivaroxaban (26 patients, 1,1%) que chez ceux du groupe énoxaparine/AVK (52 patients, 2,2%), HR = 0,493 IC95% [0,308-0,789], p=0,0032. Ce résultat n'est qu'à visée exploratoire en raison de l'interruption de l'analyse hiérarchique.

Sept hémorragies majeures non fatales ont concerné un organe critique dans le groupe rivaroxaban versus 26 dans le groupe énoxaparine/AVK.

<sup>11</sup> Résultat à visée exploratoire compte tenu de l'interruption de l'analyse hiérarchique.

Deux hémorragies majeures ont eu une issue fatale dans le groupe rivaroxaban, et 3 dans le groupe de référence.

**Tableau 11 : hémorragies majeures survenues pendant le traitement (Population de tolérance)**

n (%)	Rivaroxaban N=2 412	Énoxaparine/AVK N=2 405
<b>Événements hémorragiques majeurs</b>	26 (1,1)	52 (2,2)
Hémorragie fatale	2 (<0,1)	3 (0,1)
<i>Intracrânienne</i>	2 (<0,1)	2 (<0,1)
<i>Rétropéritonéale</i>	0	1 (<0,1)
Hémorragie concernant un organe critique	7 (0,3)	26 (1,1)
<i>Non codée</i>	0	1 (<0,1)
<i>Intracrânienne</i>	1 (<0,1)	10 (0,4)
<i>Rétropéritonéale</i>	1 (<0,1)	7 (0,3)
<i>Intra-oculaire</i>	2 (<0,1)	2 (<0,1)
<i>Péricardique</i>	0	2 (<0,1)
<i>Intra-articulaire</i>	0	3 (0,1)
<i>Surrénalienne</i>	1 (<0,1)	0
<i>Pulmonaire</i>	1 (<0,1)	0
<i>Abdominale</i>	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Hémorragie non fatale ne concernant pas un organe critique (diminution du taux d'Hb $\geq$ 2 g/dL et/ou transfusions $\geq$ 2 culots)	17 (0,7)	25 (1,0)
<i>Site chirurgical</i>	0	3 (0,1)
<i>Cutanée (hors point d'injection)</i>	1 (<0,1)	2
<i>Urogénitale</i>	1 (<0,1)	1
<i>Gastro-intestinale</i>	9 (0,4)	16 (0,7)
<i>Nasale</i>	1	0
<i>Rectale</i>	1	0
<i>Au point d'injection/prise de sang</i>	0	1 (<0,1)
<i>Utérine</i>	3 (0,1)	0
<i>Pulmonaire</i>	1 (<0,1)	0
<i>Intramusculaire</i>	0	2 (<0,1)
<i>Abdominale</i>	0	1 (<0,1)
Autre : rectale*	0	1 (<0,1)

\* : un patient a eu un saignement gastro-intestinal associé à une diminution du taux d'Hb  $\geq$  2 g/dL et transfusions  $\geq$  2 culots, cependant la diminution du taux d'HB et la transfusion n'avaient pas été documentées dans la base de données et le codage du site n'a pas été corrigé en gastro-intestinal.

L'incidence des hémorragies non majeures cliniquement significatives a été similaire entre les 2 groupes de traitement : 9,5% (228/2 412) sous rivaroxaban versus 9,8% (235/2 405) sous énoxaparine/AVK.

Analyse du critère principal de tolérance selon la durée prédéterminée de traitement :

Dans les deux groupes de traitement, l'incidence des hémorragies majeures et non majeures cliniquement significatives (critère principal de tolérance) a été légèrement augmentée chez les patients du sous-groupe 12 mois par rapport au sous-groupe 6 mois, pouvant suggérer une augmentation du risque hémorragique avec la durée du traitement anticoagulant.

**Tableau 12. Incidence du critère principal de tolérance en fonction de la durée prédéterminée de traitement (population de tolérance)**

n/N (%)	Rivaroxaban	Énoxaparine/AVK
Durée de traitement = 3 mois	9/125 (7,2)	13/122 (10,7)
Durée de traitement = 6 mois	129/1383 (9,3)	142/1382 (10,3)
Durée de traitement = 12 mois	111/904 (12,3)	119/901 (13,2)

Analyse dans le sous-groupe des patients fragiles :

Selon une analyse post-hoc, l'incidence du critère principal de tolérance chez les patients âgés de plus de 75 ans et/ou avec un poids corporel  $\leq$  50 kg et/ou une clairance de la créatinine  $<$  50 ml/min a été similaire entre les deux groupes. Aucune interaction n'a été établie ( $p$  d'interaction = 0,118).

**Tableau 13 : Incidence des hémorragies majeures et non majeures cliniquement significatives selon la fragilité des patients**

n/N (%)	Incidence		Hazard Ratio	IC 95%	p d'interaction
	Rivaroxaban	Énoxaparine/AVK			
Patients non fragiles	184/1904 9,7	194/1 929 10,1	0,969	0,792-1,185	0,118
Patients fragiles	64/508 12,6	80/476 16,8	0,716	0,515-0,994	

Analyse en fonction des caractéristiques des patients et la présence de facteurs de risque hémorragique :

Il n'y a pas d'hétérogénéité des résultats dans ces sous-groupes avec ceux de la population globale, notamment selon l'âge (<65 ans ou >75 ans), la présence d'un cancer, l'état de la fonction rénale (clairance de la créatinine  $\geq 80$  ml/min, 50 à <80 ml/min et <50 ml/min) ou un prétraitement par héparine ou fondaparinux avant la randomisation.

*Antidote au rivaroxaban*

Aucun antidote spécifique du rivaroxaban n'est disponible en cas de complications hémorragiques<sup>12</sup>. Etant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

*Surveillance de la coagulation*

Selon le RCP, il n'est pas nécessaire de surveiller en routine les paramètres de la coagulation pendant le traitement par rivaroxaban. Cependant, si cela est cliniquement indiqué, les concentrations plasmatiques en rivaroxaban peuvent être mesurées à l'aide de tests quantitatifs anti-facteur Xa étalonnés (examen réalisé dans des laboratoires spécialisés ou hospitaliers).

**Décès**

Un total de 114 décès (rivaroxaban : 63 [2,6%] ; énoxaparine/AVK : 51 [2,1%]) a été rapporté dans la population de tolérance. Les 4 causes de décès rapportées le plus fréquemment dans les deux groupes de traitement ont été : cancer (rivaroxaban : 0,9% ; énoxaparine/AVK : 1,0%), maladie infectieuse (rivaroxaban : 0,4% ; énoxaparine/AVK : 0,2%), décès inexpliqué pour lequel l'EP ne pouvait être exclue (rivaroxaban : 0,3% ; énoxaparine/AVK : 0,2%), et hémorragie (rivaroxaban : 0,2% ; énoxaparine/AVK : 0,2%).

**Tolérance hépatique**

Aucun signal de toxicité hépatique n'a été détecté. Une augmentation du taux des ALAT de plus de 3 fois la valeur normale a été observée chez 1,9% (45/2 351) des patients traités par rivaroxaban et chez 3,0% de ceux traités par énoxaparine/AVK (70/2 324).

Pour rappel, le RCP précise que XARELTO est contre-indiqué « en cas d'atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C.

NB. Le laboratoire a fourni les résultats groupés des études EINSTEIN EP et TVP, qui en termes de tolérance confirment les résultats de l'étude EINSTEIN EP, une baisse des événements

<sup>12</sup> Selon le RCP, la conduite à tenir en cas de complications hémorragiques comprend les mesures suivantes : utilisation de charbon actif afin de limiter l'absorption en cas de surdosage au rivaroxaban I ; retarder l'administration suivante du rivaroxaban ou interrompre le traitement, selon les besoins, sachant que la demi-vie terminale moyenne du rivaroxaban est de 7 à 11 heures ; traitement symptomatique adapté, par ex. compression mécanique, intervention chirurgicale, remplissage vasculaire et correction hémodynamique, transfusion sanguine ou de produits sanguins. Si ces mesures ne suffisent pas et en cas de risque vital pour le patient, l'administration de facteur VIIa recombinant pourra être envisagée bien que cette recommandation soit basée sur des données non cliniques limitées, l'utilisation du facteur VIIa recombinant chez les personnes traitées par le rivaroxaban n'étant pas documentée à ce jour.

hémorragique majeur sous XARELTO et un taux similaire d'événements sur le critère principal de tolérance combinant les hémorragies majeures et non majeures cliniquement significatives.

### 08.2.2 Données issues du RCP

-Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour.

Le RCP précise qu'une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. Mais la dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique.

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, XARELTO doit donc être utilisé avec prudence.

L'utilisation du rivaroxaban n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min.

### 08.2.3 Données de pharmacovigilance

XARELTO 10 mg est commercialisé en France depuis le 6 mai 2009 dans l'indication « prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou) ». XARELTO 15 mg et 20mg ont obtenu une AMM européenne dans les indications « thrombose veineuse profonde (TVP) » et « fibrillation auriculaire non valvulaire (SPAF) » le 9 décembre 2011 et sont commercialisés en France depuis le 17 août 2012.

Entre le 1er octobre 2008 (début de la commercialisation) et le 15 septembre 2012, selon les données du laboratoire, XARELTO 10, 15 ou 20 mg a été prescrit, dans le monde, à environ 3 800 000 patients et pour une durée moyenne estimée de 24,5 jours. Au cours de cette période, 7 762 nouveaux cas de pharmacovigilance médicalement confirmés ont été rapportés, soit une incidence de notification de 2/1 000. Une thrombopénie a été rapportée chez 96 patients, soit une incidence de 0,0025%. Un total de 89 cas d'altération de la fonction rénale a été rapporté soit une incidence de 2,3 cas pour 100 000 patients (données cumulées). Cinquante-sept cas d'angio-œdème (notification cumulée) ont été rapportés, la majorité d'entre eux (30) étaient graves.

## 08.3 Résumé & discussion

### Résultats de l'étude clinique EINSTEIN-PE

#### Efficacité :

Une étude (EINSTEIN-PE), randomisée de non-infériorité a comparé « en ouvert » rivaroxaban 30 mg/j pendant 3 semaines puis 20 mg/j) à énoxaparine suivi d'un antivitamine K (warfarine ou acénocoumarol) chez 4 832 patients ayant une EP. Avant la randomisation, le protocole autorisait l'administration d'un traitement par héparine ou fondaparinux. La durée de traitement était (3, 6, 12 mois) décidée par l'investigateur selon les facteurs de risque des patients et les recommandations locales.

La non-infériorité du rivaroxaban a été démontrée versus énoxaparine/AVK sur le critère principal d'efficacité (survenue de récurrence sous forme de TVP et d'EP fatale ou non).

- Dans la population PP, l'incidence du critère principal a été de 1,7% dans le groupe rivaroxaban et de 1,6% dans le groupe énoxaparine/AVK (HR 1,045 [0,662-1,648]). La limite supérieure de l'intervalle de confiance est inférieure à la marge prédéfinie de non-infériorité fixée à 2,0 (p non-infériorité (test unilatéral) = 0,0026). Les résultats obtenus garantissent la préservation d'au moins 78,4% de l'efficacité du traitement énoxaparine/AVK.
- Dans la population ITT.

- En revanche, la supériorité du rivaroxaban par rapport à énoxaparine/AVK n'a pas été établie,  $p = 0,5737$ .

Les résultats ont été concordants et homogènes quelle que soit la durée de traitement prédéfinie (3, 6 ou 12 mois) et dans tous les sous-groupes analysés prenant en compte les facteurs âge, poids corporel, clairance de la créatinine, antécédents de TVP ou d'EP, cancer, ainsi que dans le sous-groupe patients fragiles (âge > 75 ans, poids < 50 kg ou clairance de la créatinine < 50 ml/mn).

L'incidence dans la population ITT du critère associant les événements du critère principal d'efficacité et la mortalité globale a été de 4,0% (97/2 419) dans le groupe rivaroxaban et de 3,4% (82/2 413) dans le groupe énoxaparine/AVK (HR = 1,156 ; [0,862-1,552]).

### Tolérance

Dans le groupe rivaroxaban par rapport au groupe énoxaparine/AVK l'incidence

- des hémorragies majeures et non majeures cliniquement significatives n'a pas été différente : 10,3% vs 11,4% (HR = 0,900, p de supériorité = 0,2305).
- des hémorragies majeures a été plus faible : 1,1% vs 2,2%. Cette différence est à considérer avec prudence du fait de l'interruption de l'analyse hiérarchique.
- des hémorragies non majeures cliniquement significatives n'a pas été différente : 9,5% vs 9,8%.

Les résultats ont été homogènes dans les sous-groupes prédéfinis selon les caractéristiques démographiques et la présence de facteurs de risque hémorragiques. Aucun signal de toxicité cardiovasculaire ou hépatique ne ressort dans cette étude.

Le bénéfice clinique net, évalué par un critère combinant récurrences de TVP ou d'EP et hémorragies majeures selon le modèle à risque proportionnels de Cox (HR = 0,849, IC 95% [0,633-1,139]) ne montre pas de supériorité du rivaroxaban par rapport énoxaparine/AVK

## **Principaux points de discussion à propos des données de l'étude EINSTEIN-PE**

### 1) Méthodologie:

Elle ne soulève pas de problème particulier en dehors de l'absence de double-insu.

### 2) Transposabilité

Les patients inclus ayant une moyenne d'âge moins élevée, un poids moyen plus important, et une clairance de la créatinine plus élevée que ceux attendus en pratique réelle, la transposabilité des résultats à une population plus âgée et/ou à fonction rénale altérée n'est pas assurée. De plus, 92% des patients randomisés ayant reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux avant la randomisation pour le traitement de l'EP, les résultats du groupe rivaroxaban sont en réalité ceux du rivaroxaban précédé d'une héparine ou de fondaparinux. La transposabilité des résultats à une population de patients ne recevant que le rivaroxaban n'est pas assurée.

3) Des données dans les conditions réelles d'utilisation du rivaroxaban (XARELTO) sont nécessaires du fait notamment de l'absence d'antidote (en cas de nécessité d'interruption rapide de l'effet anticoagulant) et de surveillance de l'hémostase.

## **08.4 Programme d'études**

### Plan de gestion des Risques (PGR)

Le PGR européen s'appuie principalement sur les études cliniques en cours, une étude de suivi des prescriptions et les données d'utilisation provenant des bases de données européennes. Il a été actualisé suite à l'extension d'indication dans le traitement de l'embolie pulmonaire. Le risque « augmentation de la bilirubine et des enzymes hépatiques » a été supprimé du PGR.

En France, un suivi national de pharmacovigilance est également assuré par le Centre Régional de Pharmacovigilance d'Angers.

Les données attendues par le PGR concernent :

- Les « risques importants identifiés » : hémorragie.
- Les « risques importants potentiels » : toxicité embryo-fœtale.
- Les « informations manquantes » concernent :
  - d'une part, les patients :
    - bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure autre que PTH ou PTG,
    - ayant une fibrillation auriculaire et prothèse valvulaire,
    - ayant une altération sévère de la fonction hépatique,
    - âgés de moins de 18 ans.
  - d'autre part, l'utilisation du rivaroxaban au long cours, dans les conditions de la pratique courante, dans le traitement de la TVP, EP et SPAF dans la vraie vie.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

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

Les HBPM et le fondaparinux sont plus faciles d'emploi et ont un risque moindre de thrombopénie que l'HNF.

En cas d'embolie pulmonaire à haut risque d'instabilité hémodynamique, de risque hémorragique élevé, d'insuffisance rénale sévère et en périopératoire, l'HNF reste le traitement de choix<sup>13,14</sup>.

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

### Place du rivaroxaban (XARELTO) dans la prise en charge de l'embolie pulmonaire

XARELTO représente une alternative à un traitement associant énoxaparine/AVK. La Commission souligne que les données disponibles (étude EINSTEIN-PE) portent sur des patients ayant [majoritairement] reçu à la phase aiguë avant la randomisation une HBPM, une HNF ou du fondaparinux pendant 24 à 36 heures.

La place de XARELTO par rapport au fondaparinux n'est pas connue et l'expérience de son utilisation pour une durée de traitement supérieure à 12 mois est limitée.

L'avantage théorique du rivaroxaban (XARELTO) est qu'il ne nécessite pas de relais par les AVK ni de numération plaquettaire.

L'absence de possibilité de surveillance de son efficacité biologique en routine peut compliquer la prise en charge de certains patients, non observants par exemple. En cas d'hémorragie on ne dispose pas d'antidote.

L'évaluation du rivaroxaban en pratique courante sera donc particulièrement utile pour mieux estimer l'incidence des saignements et leur prise en charge, en particulier en l'absence d'antidote<sup>15</sup>.

---

<sup>13</sup> Bertoletti L et Mismetti P. Traitement anticoagulant initial de l'embolie pulmonaire. Revue des maladies respiratoires. 2011;28 :216-226.

<sup>14</sup> Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Recommandations de bonne pratique. Afssaps, décembre 2009.

<sup>15</sup> Avis de la Commission du 14 mars 2012 rendu pour XARELTO dans le traitement de la TVP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP.

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

### 010.1 Service Médical Rendu

► La maladie thromboembolique veineuse est une des principales cause de décès de cause cardiovasculaire (avec l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux) : il s'agit d'une pathologie grave pouvant engager le pronostic vital par embolie pulmonaire potentiellement fatale et/ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).

► XARELTO (rivaroxaban) est un traitement à visée curative de l'embolie pulmonaire et à visée préventive des récives sous forme de TVP ou d'EP.

► Il s'agit d'un médicament de 1ère intention.

► Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par la maladie thromboembolique veineuse est important. Celui représenté par les embolies pulmonaires (EP) est aussi considéré comme important.

Disposer, en traitement des embolies pulmonaires et en prophylaxie secondaire des événements thromboemboliques veineux et des embolies pulmonaires, de traitements efficaces et bien tolérés sur le plan hémorragique, en particulier chez les sujets à risque, constitue un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, notamment un essai randomisé en ouvert montrant une non infériorité de XARELTO versus énoxaparine suivi d'un AVK (sans supériorité démontrée) en termes d'efficacité, avec une tolérance similaire, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de XARELTO sur la morbi-mortalité liée aux embolies pulmonaires par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle. L'impact sur la qualité de vie n'est pas documenté.

La transposabilité des données de cet essai à la pratique courante n'est pas assurée, en particulier du fait de son schéma en ouvert et du profil des patients inclus différent de celui attendu en pratique réelle (âge inférieur, poids plus élevé et meilleure fonction rénale pour les patients inclus). De plus, il existe une incertitude sur les conséquences de l'absence de suivi biologique et de l'absence d'antidote.

Un impact sur l'organisation des soins pourrait être attendu, du fait notamment de l'absence de nécessité de surveillance biologique spécifique et l'absence de phase d'adaptation posologique, contrairement aux AVK. Ce possible impact mériterait d'être documenté.

Ainsi, la spécialité XARELTO ne semble pas en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité XARELTO dans cette indication en traitement des embolies pulmonaires et en prévention des récives (TVP et EP) suite à une EP aiguë chez l'adulte.

► Le rapport efficacité/effet indésirables du rivaroxaban est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses : HNF suivi d'un AVK, HBPM avec relais ou non par AVK, fondaparinux (ARIXTRA) avec relais par AVK.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par XARELTO est important dans cette extension d'indication. La Commission souligne que les données disponibles (étude EINSTEIN-EP) portent sur des patients ayant majoritairement reçu une HBPM, une HNF ou du fondaparinux à la phase aiguë (24-36ème heures) de l'embolie pulmonaire.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que XARELTO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement des embolies pulmonaires (EP) et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.

## 010.3 Population cible

La population cible de XARELTO 15 et 20 mg est définie par les patients adultes ayant une embolie pulmonaire non hémodynamiquement instable ou non susceptible de bénéficier d'une thrombolyse ou d'une embolectomie pulmonaire.

### Estimation

Le nombre de patients ayant une embolie pulmonaire peut être évalué par les données 2011 du PMSI : un total de 64 413 patients adultes ont été hospitalisés en 2011 avec un diagnostic principal, associé ou relié d'embolie pulmonaire :

- 53 137 patients adultes avec un diagnostic principal, associé ou relié d'embolie pulmonaire sans mention de cœur pulmonaire aigu (code I26.9),
- 11 276 patients adultes avec un diagnostic principal, associé ou relié d'embolie pulmonaire avec mention de cœur pulmonaire aigu (code I26.0), ne rentrant pas dans le champ des indications du rivaroxaban (XARELTO).

**Conclusion** : en faisant l'hypothèse que toutes les embolies pulmonaires sont traitées en milieu hospitalier en France, la population cible de XARELTO peut être estimée chaque année à 53 000 patients.

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

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