



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 janvier 2009

XARELTO 10 mg, comprimés pelliculés

- B/5, plaquettes thermoformées (PP/Alu). Code CIP : 388 381-0
- B/10, plaquettes thermoformées (PP/Alu). Code CIP : 388 382-7
- B/30, plaquettes thermoformées (PP/Alu). Code CIP : 388 383-3
- B/100, plaquettes thermoformées (PP/Alu). Code CIP : 573 628-9

Laboratoire BAYER SANTE

Rivaroxaban

Liste I

Classe ATC : B01AX06

Date de l'AMM par procédure européenne centralisée : 30 septembre 2008.

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale (B/5 ; B/10 ; B/30) et Collectivités (B/5 ; B/10 ; B/30 et B/100).

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Rivaroxaban

1.2. Originalité

Nouvel anticoagulant, le rivaroxaban est un inhibiteur direct (il n'agit pas par l'intermédiaire de l'antithrombine), compétitif, réversible et spécifique du facteur Xa. Il est actif après administration par voie orale (une seule prise quotidienne à dose fixe).

1.3. 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) ».

1.4. Posologie

« La dose recommandée est de 10 mg/j de rivaroxaban en une prise orale. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique :

- chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de 5 semaines est recommandée ;

- chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de 2 semaines est recommandée. »

Populations et situations particulières

Insuffisance rénale

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

Chez les patients ayant une 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 inférieure à 15 ml/min.

Chez les sujets âgés de plus de 65 ans : aucun ajustement posologique n'est préconisé.

Les poids extrêmes (< 50 kg ou > 120 kg) n'ont eu qu'une incidence mineure sur les concentrations plasmatiques du rivaroxaban (moins de 25 %). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du poids.

Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/lombaire

La réalisation d'anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thrombo-emboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Ce risque peut être majoré par l'utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Le risque peut également être augmenté en cas de ponctions lombaires ou péridurales répétées ou traumatisantes.

Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin devra évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique.

Les cathéters périduraux ne doivent pas être retirés dans les 18 heures qui suivent la dernière prise de rivaroxaban. La dose suivante de rivaroxaban ne doit pas être prise dans les 6 heures qui suivent le retrait du cathéter. En cas de ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

Insuffisance hépatique

XARELTO est contre-indiqué chez les patients ayant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Il peut être utilisé avec prudence chez les patients cirrhotiques ayant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) si celle-ci n'est pas associée à une coagulopathie. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant d'autres affections hépatiques.

XARELTO est contre-indiqué (par manque de données) chez la femme enceinte et en cas d'allaitement (cf. RCP), tout comme le fondaparinux (ARIXTRA) et le dabigatran (PRADAXA).

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

B	Sang et organes hématopoïétiques
B01	Antithrombotiques
B01A	Antithrombotiques
B01AX	Autres agents antithrombotiques
B01AX06	Rivaroxaban

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autre inhibiteur direct du facteur Xa administré per os : néant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

2.3.1. Inhibiteurs directs de la thrombine

- administré per os : dabigatran etexilate : PRADAXA 75 mg et 110 mg, gélules.

- administré par voie parentérale :

- désirudine : REVASC

- lépirudine : REFLUDAN

Indication. « *Inhibition de la coagulation chez des patients adultes atteints d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II et de maladie thromboembolique nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale. Le diagnostic devrait être confirmé par le test d'activation plaquettaire induite par l'héparine ou un test équivalent* ».

2.3.2. Inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa :

- Pour la thromboprophylaxie initiale en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur :

- Héparines non fractionnées : CALCIPARINE

Ind. « Cette héparine est une héparine classique, dite non fractionnée.

Prévention des accidents thromboemboliques veineux :

- en milieu chirurgical ;

- chez les patients alités, présentant une affection médicale aiguë (notamment en postinfarctus, en cas d'insuffisance cardiaque, après un accident vasculaire cérébral ischémique avec paralysie des membres inférieurs). L'utilisation est dans ce cas réservée à l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de l'ordre de moins de 30 ml/min selon l'estimation de la formule de Cockcroft) comme alternative possible à la prescription d'une héparine de bas poids moléculaire ».

- Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) :

- daltéparine : FRAGMINE 0,2 ml

- énoxaparine : LOVENOX 0,4ml

- nadroparine : FRAXIPARINE

- reviparine : CLIVARINE 0,6 ml

- tinzaparine : INNOHEP 10 000 UI anti-Xa/1 ml

- Fondaparinux : ARIXTRA 2,5 mg.

- Pour la thromboprophylaxie prolongée en chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur :

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

- Danaparoïde : ORGARAN

Ind. : « *Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique en chirurgie oncologique et orthopédique.*

Traitement prophylactique des manifestations thromboemboliques chez les patients :

- atteints de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II aiguë sans complications thromboemboliques ; - ou ayant des antécédents documentés de TIH de type II et nécessitant un traitement préventif antithrombotique par voie parentérale ».

2.3.3. Antivitamines K (anticoagulants oraux)

Ind. : « *Prévention des thromboses veineuses et de l'embolie pulmonaire en chirurgie de hanche* ».

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'évaluation du bénéfice clinique de XARELTO en prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) après chirurgie orthopédique pour prothèse de hanche (PTH) ou du genou (PTG) repose sur les résultats de huit études cliniques : quatre études de phase II de recherche de doses : 10942, 10944, 11527 et 10945 et quatre études cliniques de phase III ayant comparé l'efficacité et les effets indésirables du rivaroxaban par rapport à ceux de l'énoxaparine : études RECORD 1 (étude 11354) et RECORD 2 (étude 11357) après mise en place programmée d'une prothèse de hanche ; étude RECORD 3 (étude 11356) et RECORD 4 après mise en place d'une prothèse de genou.

Les résultats d'efficacité des études RECORD 2 et RECORD 4 ne sont pas commentés dans l'avis dans la mesure où :

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

Protocole des études RECORD 1¹ et RECORD 3 :

Numéro & Nom de l'étude/Type de chirurgie	Événement chirurgical	Nombre total de patients de l'étude	Nombre de patients du groupe rivaroxaban	Nombre de patients du groupe énoxaparine	Dose de rivaroxaban et durée de traitement	Dose d'énoxaparine et durée de traitement
11354 RECORD 1 (PTH) (étude pivot)	Prothèse de hanche	4 541	Randomisés : 2 266 Tolérance : 2209 mITT : 1595 PP : 1537	Randomisés : 2 275 Tolérance : 2 224 mITT : 1 558 PP : 1 492	10 mg (1 cp/j) 35 ± 4 j	40 mg (1 inj/j) 36 ± 4 j
11356 RECORD 3 (PTG) (étude pivot)	Prothèse de genou	2 531	Randomisés : 1 254 Tolérance : 1 220 mITT : 824 PP : 793	Randomisés : 1 277 Tolérance : 1 239 mITT : 878 PP : 838	10 mg (1 cp/j) 12 ± 2 j	40 mg (1 inj/j) 13 ± 2 j

mITT : patients ayant eu une chirurgie et au moins une évaluation des ETEV par phlébographie.

PP: patients de la population mITT ayant bénéficié d'une évaluation « adéquate » des ETEV entre 36 heures (si résultat positif) et 72 heures (si résultat négatif) après la dernière prise du traitement, sans déviation majeure au protocole.

¹ - Dans l'étude RECORD 1, la durée de traitement de 31 à 39 jours est conforme aux recommandations actuelles de l'EMA¹ pour la prévention primaire des ETEV après pose d'une prothèse totale de hanche. Dans l'étude RECORD 3, la durée de traitement de 10 à 14 jours suit les recommandations de l'EMA de 2001 (voire jusqu'à 35 jours selon les recommandations de l'American college of Chest Physicians publiée en 2008).

- Jour J1 : jour de l'intervention chirurgicale.

- Une période de suivi d'une durée de 30 ± 5 jours a été faite après la dernière prise du traitement antithrombotique. Dernière visite à J65 ± 5 jours (RECORD 1) et à J42 ± 5 jours (RECORD 3) .

3.1.1 Etudes RECORD 1 et RECORD 3

Les résultats des deux études cliniques « pivot » (près de 7 000 patients) RECORD 1 (PTH) et RECORD 3 (PTG) sont présentés pour l'appréciation du bénéfice clinique de XARELTO (taille d'effet et pertinence clinique, transposabilité des résultats).

Méthodologie

Ces deux études ont une méthodologie commune : randomisées, contrôlées en double-aveugle, double-placebo, en groupes parallèles. L'efficacité et la tolérance de 10 mg/j de rivaroxaban ont été comparées à celles de 40 mg/jour d'énoxaparine pour la thromboprophylaxie des ETEV chez des patients âgés de 18 ans et plus, devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique programmée pour pose d'une PTH (RECORD 1) ou d'une PTG (RECORD 3).

L'objectif était de démontrer la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine, et en cas de validation de l'hypothèse de non-infériorité, d'établir la supériorité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine.

Le critère principal de jugement est un critère composite, l'incidence des événements thrombo-emboliques veineux (ETEV) totaux définis par l'association des embolies pulmonaires [EP], des thromboses veineuses profondes [TVP] proximales et distales symptomatiques ou asymptomatiques détectées par phlébographie de routine) et des décès de toutes causes.

Les critères secondaires étaient :

- un critère composite, considéré comme cliniquement plus pertinent que le critère principal : l'incidence des ETEV majeurs² définis par l'association des EP et TVP proximales symptomatiques ou asymptomatiques détectées par phlébographie de routine) et des décès liés à un ETEV,
- l'incidence des ETEV symptomatiques (combinant les TVP proximales et distales et les EP).

- L'hypothèse de l'infériorité était rejetée en faveur de la non-infériorité si la limite supérieure de l'IC à 95% de la différence entre les 2 traitements était inférieure :

- à 3,5% (en valeur absolue) dans RECORD 1 (PTH)

- à 4% (en valeur absolue) dans RECORD 3 (PTG). Ce choix de 4% a été justifié sur la base des recommandations de la 6^{ème} conférence de l'ACCP³.

- L'hypothèse de l'égalité était rejetée en faveur de la supériorité si la limite supérieure de l'IC à 95% de la différence de traitement était en-dessous de 0, ce qui est équivalent au test de supériorité habituel.

Trois populations ont été définies pour l'analyse :

- Population de tolérance : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude (placebo ou principe actif).

- « population mITT (modified ITT) » : seuls ont été pris en compte les patients ayant eu une chirurgie et au moins une évaluation correcte (c'est-à-dire MTEV symptomatique documentée ou phlébographie réalisée entre J29 et J42) des ETEV.

- « population per protocole » : patients de la population mITT ayant bénéficié d'une évaluation correcte des ETEV entre 36 heures (si résultat positif) et 72 heures (si résultat négatif) après la dernière prise du traitement, sans déviation majeure au protocole.

² Pour l'analyse du critère « ETEV majeurs » le principal critère secondaire, le test de supériorité était précédé par un test de non-infériorité avec une limite de non-infériorité fixée par le protocole à 1,5% (en valeur absolue).

³ WH Geerts, JA Heit, GP Clagett et al. Prevention of venous thromboembolism : The sixth ACCP conference on antithrombotic therapy. Chest 2001;119(Suppl.):132S-175S.

Résultats

3.1.1.1 Résultats de l'étude RECORD 1 (après PTH, 5 semaines)⁴ :

Caractéristiques de la population de l'étude :

- Les 4 433 patients de la population de tolérance avaient 63 ans de moyenne d'âge (13% de plus de 75 ans), 55% de femmes ; poids moyen de 78 kg ; IMC moyen de 28 kg/m² (29,7 % avec un IMC > 30), peu d'antécédent de MVTE (chez 2,6%), première pose d'une PTH (95,8%) pour arthrose (87%), sous anesthésie locorégionale (59,5%).
- Populations à risque traitée par rivaroxaban :
 - o 282 (12,8%) patients étaient âgés de plus de 75 ans,
 - o 123 (5,6%) patients avaient une IR modérée de 30 à <50 ml/min,
 - o 11 (0,5%) patients avaient une IR sévère < 30 ml/min,
 - o 370 (16,7%) patients étaient des patients avec au moins un des facteurs suivants : âge > 75 ans, poids ≤ 50 kg ou clairance de la créatinine < 50 ml/min.

Résultats d'efficacité :

Les conditions de la non-infériorité ayant été remplies, seuls sont présentés et discutés les résultats du test de supériorité (effectué dans la population en ITT modifiée) ce d'autant qu'ils sont de nature à permettre de mesurer l'apport clinique du rivaroxaban (taille d'effet notamment) : l'incidence des ETEV totaux a été de 1,1% (18/1 595) sous rivaroxaban versus 3,7% (58/1558) ($p < 0,001$) sous énoxaparine, soit un bénéfice absolu de - 2,62%, IC 95% [- 3,69% ; - 1,54%] et une réduction du risque relatif de 69,7%, IC 95% [48,8%-82,1%] en faveur du rivaroxaban.

On notera que l'incidence des ETEV majeurs (critère d'efficacité secondaire plus pertinent) a été de 0,2% (4/1 686) sous rivaroxaban versus 2% (33/1 678) sous énoxaparine ($p < 0,001$), soit un bénéfice absolu de -1,74%, IC 95% [- 2,45%, - 1,03%] et une réduction du risque relatif de 87,9%, IC 95% [66,0%-95,7%] en faveur du rivaroxaban.

Dans les populations à risque, les incidences des ETEV totaux ont été comparables dans les deux bras chez les patients âgés de plus de 75 ans (4,2 % versus 5,2 %) et chez les patients insuffisants rénaux modérés (2,5 % versus 3,3 %) et « fragilisés » (3,5 % versus 3,9 %). Ces incidences ont été inférieures avec rivaroxaban à celle observée avec l'énoxaparine chez les patients avec facteurs de risque d'ETEV (0% versus 5,3%) et antécédent d'ETEV (0% versus 12,1%).

Conclusions et commentaires

Après pose d'une prothèse totale de hanche, la thromboprophylaxie par 10 mg/j per os de rivaroxaban a été plus efficace que celle de 40 mg d'énoxaparine par voie SC après 35 jours de traitement, en termes de prévention des ETEV totaux et des ETEV majeurs. La taille de l'effet a été modeste (< 2% sur ETEV totaux) après 35 jours. Ce bénéfice provient essentiellement d'une différence de fréquence des TVP proximale (1 (<0,1%) versus 31 (2%) dans le groupe énoxaparine), 5 seulement ayant été symptomatiques. La fréquence de MVTE symptomatique (TVP proximales et TVP distales, EP fatales et EP non fatales) a été de 0,3% (6/2 209) chez les patients traités par rivaroxaban et de 0,5% (11/2 224) chez les patients traités par énoxaparine : différence de -0,23%, IC 95% [-0,59%, 0,14%]. Cette analyse ne porte pas sur toute la population randomisée (analyse en ITT « modifiée »).

⁴ Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W; RECORD 1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. N Eng J Med 2008;358(26):2765-75.

3.1.1.2 Résultats de l'étude RECORD 3 (après PTG, 2 semaines)⁵ :

Caractéristiques de la population de l'étude :

- Les 2 459 patients de la population de tolérance avaient 68 ans de moyenne d'âge (20, 7% de plus de 75 ans), 68 % de femmes ; poids moyen de 80 kg ; IMC moyen de 29,7 kg/m² (42,3% avec un IMC > 30), peu d'antécédent de MVTE (chez 4%), première pose d'une PTG (96%), unilatérale (97%), sous anesthésie régionale (63,5%).

- Populations à risque traités par rivaroxaban

- o 262 (21,5%) patients étaient âgés de plus de 75 ans,
- o 92 (7,5%) patients avaient une IR modérée de 30 à <50 ml/min
- o 9 (0,7%) patients avaient une IR sévère < 30 ml/min
- o 309 (25,3%) patients étaient des patients avec au moins un des facteurs suivants : âge > 75 ans, poids ≤ 50 kg ou clairance de la créatinine < 50 ml/min.

Résultats d'efficacité :

Les conditions de la non-infériorité ayant été remplies, seuls sont présentés et discutés les résultats du test de supériorité (effectué dans la population ITT « modifiée ») ce d'autant qu'ils sont de nature à permettre de mesurer l'apport clinique du rivaroxaban (taille d'effet notamment) :

- L'incidence des ETEV totaux a été de 9,6% (79/824) sous rivaroxaban versus 18,9% (166/878) sous énoxaparine (p<0,001), soit un bénéfice absolu de - 9,15%, IC 95% [-12,40% et - 5,89%] avec une réduction du risque relatif de 49,3%, IC 95% [34,9% ; 60,5%]. Ce résultat repose essentiellement sur une différence de fréquence de TVP distale 70 (8,5%) versus 140 (15,9%) sous énoxaparine et sachant que seulement 26 ont été symptomatiques.

L'incidence des ETEV majeurs (critère d'efficacité secondaire considéré comme cliniquement plus pertinent) a été de 1,1% (9/908) sous rivaroxaban versus 2,6% (24/925) sous énoxaparine, soit un bénéfice absolu de - 1,59%, IC 95% [-2,80%, -0,38%] (p= 0,010) et une réduction du risque relatif de l'incidence des ETEV majeurs de 62%, IC95% [18% ;82%] en faveur du rivaroxaban.

Pendant la période de traitement, la fréquence de MVTE symptomatique (critère secondaire) a été de 0,7% (8/1220) sous rivaroxaban versus 2,0 % (24/1239) sous énoxaparine, soit une différence en faveur du rivaroxaban de -1,3%, IC 95% [-2,2%, -0,4%] (p= 0,005). Le résultat repose essentiellement sur une différence de fréquence de TVP distale : 6 (0,5%) versus 20 (1,6%) dans le bras énoxaparine.

Commentaires et conclusions

Après pose d'une prothèse totale de genou, une thromboprophylaxie pendant 13 jours par 10 mg/j per os de rivaroxaban a été plus efficace que celle par 40 mg d'énoxaparine par voie SC en termes de prévention des ETEV totaux et des ETEV majeurs. La taille de l'effet a été modeste (< 1,6% après 13 jours). Ce bénéfice provient essentiellement d'une différence de fréquence des TVP distale (8,5% versus 15,9%), majoritairement asymptomatiques. La fréquence des événements symptomatiques sous rivaroxaban a été inférieure à 1%.

Cette analyse ne porte pas sur l'ensemble de la population randomisée (analyse en ITT « modifiée »).

Les données obtenues au cours des différentes études en termes de réduction des ETEV totaux, des ETEV majeurs et des ETEV symptomatiques ont été confirmées selon une analyse poolée des résultats des études de phase III (RECORD 1, RECORD 3 et RECORD 2).

⁵ Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F, Turpie AG; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Eng J Med 2008;358(26):2776-86.

3.2. Effets indésirables

Exposition au rivaroxaban (XARELTO)

La tolérance du rivaroxaban 10 mg a été évaluée dans le cadre des trois études de phase III (RECORD 1, 2 et 3, données RCP) portant sur un total de 4 571 patients traités par rivaroxaban ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure pour arthroplastie totale de hanche ou du genou et ayant été traités jusqu'à 39 jours. Au total, 14 % environ des patients traités ont eu des effets indésirables. Des saignements ont été notés chez 3,3 % environ des patients, une anémie chez 1 % environ des patients. Les autres effets indésirables fréquents ont été les nausées, une élévation de la gamma glutamyl transférase (δ GT) et une élévation des transaminases.

Risque hémorragique

- Sont présentées dans le tableau ci-dessous les incidences de survenue d'une hémorragie majeure observées dans les trois études cliniques chez les patients ayant été traités par rivaroxaban ou par énoxaparine :

	RECORD 1		RECORD 2		RECORD 3	
Evénements hémorragiques majeurs	rivaroxaban 6/2209 (0,3 %)	énoxaparine : 2/2224 (0,1 %)	rivaroxaban 1/1228 (0,1 %)	énoxaparine : 1/1229 (0,1 %)	rivaroxaban : 7/1220 (0,6 %)	énoxaparine : 6/1239 (0,5 %)

Le risque de survenue d'une hémorragie majeure avec 10 mg/j per os de rivaroxaban a été similaire à celui observé avec 40 mg/j d'énoxaparine voie SC au cours de ces trois études cliniques. Le rivaroxaban, comme les autres médicaments antithrombotiques, doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un risque accru de saignement⁶.

Antidote au rivaroxaban

- Aucun antidote spécifique du rivaroxaban n'est disponible en cas de complications hémorragiques⁷. Etant donné la forte liaison du rivaroxaban aux protéines plasmatiques, le produit n'est probablement pas dialysable.

Surveillance de la coagulation

Il n'est pas nécessaire de surveiller les paramètres de coagulation pendant le traitement par rivaroxaban en routine.

Insuffisance rénale

- Aucune donnée n'est disponible concernant les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. XARELTO n'est pas recommandé chez ces patients.
- XARELTO doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min et chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) recevant simultanément d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban.

⁶ Patients à risque de complications hémorragiques : syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis, hypertension artérielle sévère non contrôlée, maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive, antécédents récents d'ulcère gastro-intestinal, rétinopathie vasculaire, hémorragie intracrânienne ou intracérébrale récente, anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales, chirurgie cérébrale, spinale ou ophtalmologique récente, autres médicaments modifiant l'hémostase. Une surveillance étroite des signes de complications hémorragiques doit être faite chez ces patients une fois le traitement instauré : examens cliniques réguliers, surveillance soigneuse du drainage de la plaie chirurgicale ; dosages réguliers du taux d'hémoglobine. Toute chute inexplicable du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence de saignement. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, d'asthénie, de pâleur, de vertiges, de céphalée ou de gonflements inexplicables.

⁷ 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. 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.

Hépatotoxicité

- Aucune donnée n'est disponible concernant les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

- XARELTO est contre-indiqué en cas « d'atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif ».

Chez les patients cirrhotiques ayant une insuffisance hépatique modérée (niveau Child Pugh B), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban peuvent être significativement augmentées, ce qui peut majorer le risque de saignement. XARELTO peut être utilisé avec prudence chez les patients cirrhotiques ayant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) si celle-ci n'est pas associée à une coagulopathie.

3.3. Conclusion

Les résultats de deux études cliniques de non infériorité, puis de supériorité, randomisées, contrôlées en double aveugle et en groupes parallèles réalisés chez des patients ayant fait l'objet d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée pour pose d'une prothèse totale de hanche (RECORD 1) ou de genou (RECORD 3) sont disponibles pour évaluer l'intérêt d'une thromboprophylaxie par rivaroxaban :

Les résultats des deux études ont montré que l'effet antithrombotique de 10 mg/j per os de rivaroxaban a été supérieur à celui de 40 mg voie SC d'énoxaparine sur les ETEV totaux et les ETEV majeurs. Le critère composite associant l'incidence des ETEV majeurs (dont EP et TVP proximales symptomatiques ou asymptomatiques détectées par phlébographie de routine) et les décès liés à un ETEV a constitué un critère secondaire bien que considéré comme cliniquement plus pertinent.

Le bénéfice clinique supplémentaire dû au rivaroxaban (XARELTO) provient essentiellement de la comparaison des incidences des événements asymptomatiques détectés par phlébographie, de localisation proximale dans la prothèse de hanche et de localisation distale dans la prothèse de genou. La taille d'effet est modeste. La population retenue pour effectuer le test de supériorité est en intention de traiter « modifiée ».

Les risques hémorragiques du rivaroxaban (XARELTO) et de l'énoxaparine (LOVRENOX) ne semblent pas différents aux posologies et durées de traitement testées. XARELTO à raison de 10 mg/j ne semble pas exposer les patients à un risque accru de vomissements (452/2 957, soit 9,7% avec rivaroxaban versus 482/4 692, soit 10,3% avec énoxaparine) en comparaison à 40 mg/j voie SC d'énoxaparine.

Aucun ajustement posologique chez les patients âgés de plus de 65 ans, obèses (ou de petit poids) et/ou ayant une insuffisance rénale légère ou modérée n'est préconisé selon l'AMM (RCP). Le risque hémorragique ne semble pas accru chez les patients de plus de 65 ans, obèses (ou de petit poids) et/ou ayant une insuffisance rénale légère ou modérée ; aucun ajustement posologique chez ces patients n'est préconisé. Mais, les données cliniques disponibles dans ces situations à risque de MTEV sont limitées. Chez le sujet en insuffisance rénale sévère, les données cliniques sont limitées : le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence ; son utilisation est contre-indiquée si la Clcr est < 15 ml/min.

Note : la question de la transposabilité des résultats des deux études à la population des patients les plus âgés se pose.

Les études cliniques ont été réalisées dans des populations de patients dont l'âge moyen était de 63 ans après PTH et de 68 ans après PTG. Les patients de plus de 75 ans n'ont représenté que 13 % (PTH) à 21% (PTG) des effectifs. Après 80 ans, certains patients ont une altération sévère de la fonction rénale et risquent de ne pas pouvoir bénéficier du rivaroxaban. Pour ceux qui ont une insuffisance rénale modérée, les données cliniques dans cette sous-population sont limitées. Or, selon les données du PMSI (2006), les patients de plus de 80 ans représentent 20% des patients bénéficiant d'une PTH et 17% de ceux bénéficiant d'une PTG.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Les patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique majeure pour mise en place d'une prothèse totale de hanche ou du genou représentent une population à risque thromboembolique élevé.

XARELTO est un traitement de 1ère intention indiqué en prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

Intérêt en termes de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est important.

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

Les données disponibles permettent d'attendre de la spécialité XARELTO un impact supplémentaire faible, par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle, en termes de réduction de la morbi-mortalité liée aux complications de la MTEV ou aux hémorragies majeures induites par les traitements anti-thrombotiques, chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie orthopédique programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou.

La transposabilité des données expérimentales à la vraie vie dépendra notamment du profil des patients traités qui risque de différer en vie réelle de celui des patients des essais.

En l'absence de démonstration, on ne peut pas présumer de l'impact de XARELTO sur l'organisation des soins qui pourrait être attendu du fait de l'absence de nécessité d'une surveillance biologique spécifique et de l'administration orale de cette spécialité.

Au total, la spécialité XARELTO devrait être en mesure de participer à la réponse au besoin de santé publique identifié. En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité XARELTO. Cet intérêt est faible

Le rivaroxaban a un rapport efficacité/effets indésirables important. Il existe des alternatives médicamenteuses par voie orale (dabigatran etexilate ; anticoagulants oraux) et injectable (HBPM, HNF, fondaparinux sodique notamment).

Conclusion : le service médical rendu par XARELTO 10 mg en comprimé est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

XARELTO 10 mg en comprimé apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à LOVENOX (énoxaparine) pour la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif de la prévention de la maladie thromboembolique veineuse est d'éviter les deux complications que sont l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique ; elle est réalisée habituellement jusqu'à déambulation active du patient. Après chirurgie orthopédique majeure du membre inférieur pour pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou, le risque thromboembolique est élevé et nécessite la prescription systématique de mesures prophylactiques⁸.

Dans ce cas, une thromboprophylaxie à court terme (dans les 10 jours suivant l'acte chirurgical) est donc recommandée : l'anticoagulant de 1^{ère} intention prescrit peut-être une héparine de bas poids moléculaire (HBPM non infériorité par rapport aux HNF) ou fondaparinux 2,5 mg (ARIXTRA 2,5 mg).

Une héparine non fractionnée (HNF ; données de morbi-mortalité disponibles pour les HNF) est préconisée en cas d'insuffisance rénale sévère.

De plus, la poursuite de la thromboprophylaxie est recommandée⁹ en cas de pose d'une prothèse totale de hanche (voire de genou¹⁰). Seuls, les HNF et deux HBPM, l'énoxaparine (LOVENOX) et la daltéparine (FRAGMINE) sont indiqués en prévention jusqu'à 35 jours. Un relais à la thromboprophylaxie court terme par anticoagulant oral (AVK) est aussi envisageable.

PRADAXA (dabigatran etexilate) est un antithrombotique actif par voie orale pouvant être prescrit en 1^{ère} intention. Son efficacité et sa tolérance ont été comparées pour la thromboprophylaxie court terme et prolongée (après prothèse de hanche) à celles de l'énoxaparine (LOVENOX). Il a démontré sa non-infériorité par rapport à l'énoxaparine (LOVENOX) sur un critère composite (associant l'incidence des ETEV totaux et des décès toutes causes) avec un risque hémorragique similaire.

Place de XARELTO

XARELTO (rivaroxaban) est un nouvel antithrombotique actif également par voie orale et pouvant être prescrit en 1^{ère} intention. Son efficacité et sa tolérance ont été comparées pour la thromboprophylaxie court terme (après prothèse de genou) et prolongée (après prothèse de hanche) à celles de l'énoxaparine (LOVENOX). XARELTO a démontré une supériorité d'efficacité modeste à raison d'une prise quotidienne de 10 mg/j chez l'adulte par rapport à l'énoxaparine (LOVENOX) sur un critère composite, sans augmentation du risque hémorragique. Ce bénéfice clinique a été correctement établi. On ne sait pas dans quelle mesure ce bénéfice supplémentaire entraîne une réduction des événements cliniques que l'on cherche à éviter (décès, embolie pulmonaire, thromboses veineuses symptomatiques et leurs complications).

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère, le traitement de référence est l'HNF ; l'utilisation des HBPM est déconseillée (et contre-indiquée si Clcr < 20 ml/min). Chez certains patients (ayant une insuffisance rénale modérée, sujets âgés de plus de 75 ans), PRADAXA est recommandé à la posologie de 150 mg/j pour la thromboprophylaxie mais les données cliniques sont limitées chez ces patients. L'administration de 2,5 mg SC de fondaparinux sodique (ARIXTRA) semble exposer ces patients à un risque hémorragique accru. Le fondaparinux sodique est contre-indiqué si ClCr < 30 ml/min, les données sont limitées pour une 20 < ClCr < 30 ml/min. Le rivaroxaban (XARELTO) peut-être prescrit, sans nécessiter d'ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale sévère lorsque la Clcr > 15 ml/min). Il doit être prescrit avec prudence lorsque la 15 < Clcr < 30 ml/min. Les données cliniques sont néanmoins limitées chez ces patients.

⁸ Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale – Recommandations pour la pratique clinique, 2005.

⁹ ACCP. Prevention of venous thromboembolism – The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126(3):338S-400S.

¹⁰ Jack Hirsh, Gordon Guyatt, Gregory W. Albers, Robert Harrington, and Holger J. Schünemann. Antithrombotic and thrombolytic therapy, 8th ED: ACCP GUIDELINES:Executive Summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 71S - 109S.

XARELTO peut être prescrit selon le RCP chez les patients âgés de plus de 65 ans sans nécessiter d'ajustement posologique, ainsi que chez les adultes en excès pondéral (> 120 kg) ou de petits poids (< 50 kg). Cependant les données cliniques sont limitées (peu de patients évalués) et une augmentation du risque hémorragique ne peut-être exclue, tendance à une augmentation du risque hémorragique observé dans les études RECORD).

Comme pour le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) et le dabigatran etexilate (PRADAXA), le rivaroxaban (XARELTO) ne nécessite pas de surveillance des paramètres de la coagulation en routine.

4.4. Population cible

La population cible de XARELTO est définie par les patients adultes ayant été opérés pour la pose programmée d'une prothèse totale de hanche ou de genou.

Estimation quantitative : selon les données issues de la base PMSI « Médecine Chirurgie Obstétrique » en 2007 (base complète publique et privée), le nombre de séjours pour prothèse totale de hanche (avec ou sans comorbidités) était de 117 400 séjours (GHM 08C23V et 08C23W) et de 63 894 séjours (GHM 08C24Z) pour prothèse de genou soit un total de 181 294 actes. La population cible peut être estimée à environ 200 000 patients pour l'année 2009 (si on fait l'hypothèse qu'un acte correspond à un patient).

Cette estimation tend à surévaluer la population cible susceptible de bénéficier d'une thromboprophylaxie par rivaroxaban compte tenu de la prévalence de l'insuffisance rénale sévère dans la population la plus âgée.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'un suivi de cohorte des patients traités en France par XARELTO permettant de connaître :

- les caractéristiques des patients traités (âge, type de chirurgie, type d'anesthésie, comorbidités, etc.)
- les conditions réelles d'utilisation de XARELTO (posologie, durée du traitement, respect du schéma d'administration, etc.),
- la fréquence de survenue des événements cliniques thrombo-emboliques veineux,
- la tolérance en termes de saignements majeurs,
- l'impact sur l'organisation des soins (niveau de prescription de surveillance plaquettaire, niveau de recours aux actes et déplacements infirmiers, etc.).

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

L'analyse du protocole s'effectuera en lien avec l'Afssaps au regard des objectifs qui la concernent, notamment la tolérance.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription de l'A.M.M.

Taux de remboursement : 65%.