

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

XARELTO (rivaroxaban), anticoagulant par voie orale

Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement prolongé au-delà de 12 mois en prévention des récurrences d'embolies pulmonaires et de thromboses veineuses profondes chez l'adulte

L'essentiel

- ▶ XARELTO (15 et 20 mg) a l'AMM dans le 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.
- ▶ Son efficacité est non-inférieure à celle de l'énoxaparine relayée par la warfarine et son risque hémorragique est similaire jusqu'à 12 mois de traitement.
- ▶ Son intérêt dans la prévention des récurrences au long cours au-delà de 12 mois et jusqu'à 2 ans a été évalué versus placebo. Les critères de sélection des patients pouvant bénéficier de cette stratégie ne peuvent être clairement définis et la décision doit être prise au cas par cas.

Autres indications^{*}

- XARELTO a également l'AMM :
 - En prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) chez les patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et au moins un facteur de risque (XARELTO 15 et 20 mg),
 - En prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou) (XARELTO 10 mg).

Stratégie thérapeutique

Le traitement anticoagulant des TVP comprend une héparine non fractionnée (HNF), une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou le fondaparinux par voie parentérale, avec un relais précoce par antivitamine K (AVK). Le traitement anticoagulant des EP est une HNF administrée en IV quel que soit le degré de gravité. Un relais par anticoagulant oral est mis en œuvre rapidement. Chez les patients ayant une EP non compliquée, sans défaillance hémodynamique, une HBPM est une alternative aux HNF. En l'absence de risque hémorragique important, le fondaparinux par voie SC est aussi une alternative.

L'apixaban représente une alternative de 2nde intention.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

- Le rivaroxaban est une alternative au traitement standard par énoxaparine/AVK.
- Les critères de sélection des patients pouvant bénéficier d'un traitement au long cours par XARELTO (intérêt évalué contre placebo surtout chez des patients à faible risque hémorragique et jusqu'à 24 mois) ne peuvent être clairement définis. La décision de poursuivre le traitement initial doit être étudiée au cas par cas après évaluation du bénéfice thérapeutique et du risque hémorragique induits par le traitement. La durée optimale de traitement doit être discutée en fonction du contexte de survenue de l'événement initial et des caractéristiques des patients.

^{*} Cette synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

- On ne dispose pas de données permettant de situer XARELTO par rapport aux autres anticoagulants oraux (AVK et apixaban) dans la prévention au long cours des récurrences d'ETE. Si la poursuite du traitement semble pertinente, le report du traitement initial efficace et bien toléré vers un autre anticoagulant oral n'est pas justifié.
- Compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription de XARELTO, comme celle d'ELIQUIS, dans le traitement des ETE et la prévention de leurs récurrences, n'est préconisée qu'en 2^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants :
 - chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;
 - chez les patients pour lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR.

Données cliniques

- Une étude randomisée a comparé le rivaroxaban 20 mg/jour au placebo dans la prévention au-delà de 12 mois et jusqu'à 24 mois des récurrences de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire, après un traitement de l'épisode initial de 6 à 12 mois par AVK ou rivaroxaban (n=1 197). Seuls les patients n'ayant pas d'indication évidente de poursuite du traitement étaient inclus. Les éléments justifiant la décision de l'investigateur d'arrêter ou de prolonger le traitement ne sont pas connus.
- Le rivaroxaban a été plus efficace que le placebo en prévention des événements thromboemboliques veineux (critère de jugement principal combinant récurrences sous formes de TVP et d'EP fatales ou non), après 6 à 12 mois de traitement supplémentaires : incidence de 1,3 % dans le groupe rivaroxaban versus 7,1% dans le groupe placebo, soit une réduction du risque absolu de 5,8% (HR = 0,185 ; IC 95% [0,087 - 0,393]).
- Les résultats sur les critères individuels du critère de jugement principal sont en faveur d'une supériorité du rivaroxaban par rapport au placebo sur la récurrence d'une TVP ou d'une EP symptomatique mais pas sur la mortalité (1 décès dans chaque groupe).
- L'incidence des hémorragies majeures a été de 0,7% sous rivaroxaban versus 0% sous placebo, dont aucune hémorragie fatale ou ayant concerné un organe critique. Les hémorragies non majeures mais cliniquement significatives ont été plus fréquentes sous rivaroxaban : 5,4% versus 1,2% (p<0,01). Il en a été de même pour l'augmentation des ALAT > 3N (1,9% versus 0,5%).
- Le bénéfice clinique net, estimé à partir du critère composite associant récurrence de TVP et d'EP fatales ou non et hémorragies majeures, est apparu favorable au rivaroxaban (2,0% versus 7,1% ; HR = 0,278 ; IC 95% [0,146-0,528]).

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par XARELTO :
 - reste important dans le traitement initial des TVP et EP et la prévention de leurs récurrences jusqu'à 12 mois ;
 - est important dans le traitement prolongé au-delà de 12 mois en prévention des récurrences d'EP et de TVP.
- XARELTO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans le traitement prolongé au-delà de 12 mois en prévention des récurrences d'EP et de TVP chez l'adulte.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la commission de la Transparence du 6 mai 2016 (CT-14698) disponible sur www.has-sante.fr

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

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