

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

11 mai 2016

*rivaroxaban***XARELTO 15 mg, comprimés pelliculés**

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

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

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

**XARELTO 20 mg, comprimés pelliculés**

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

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

Laboratoire BAYER HEALTHCARES SAS

Code ATC	<b>B01AF01 (Antithrombotique inhibiteur direct du facteur Xa)</b>
Motifs de l'examen	<b>Réévaluation de la place de XARELTO dans la stratégie thérapeutique Examen des données d'efficacité au long cours</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« 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. »</b>

SMR	<p>Le service médical rendu par XARELTO 15 mg et 20 mg :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- reste <b>important</b> dans le traitement initial des TVP et EP et la prévention de leurs récurrences jusqu'à 12 mois ;</li> <li>- est <b>important</b> dans le traitement prolongé au-delà de 12 mois en prévention des récurrences d'EP et de TVP.</li> </ul>
ASMR	<p>XARELTO n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) dans le traitement prolongé au-delà de 12 mois en prévention des récurrences d'EP et de TVP chez l'adulte.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission considère que, 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 ETEV et la prévention de leurs récurrences, n'est préconisée qu'en 2<sup>ème</sup> intention, à savoir dans les cas suivants</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte ;</li> <li>• 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.</li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : <ul style="list-style-type: none"><li>- 09/12/2011 : prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques (ES) en cas de FANV et traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention de leurs récurrences,</li><li>- 15/11/2012 : traitement des embolies pulmonaires (EP) et prévention de leurs récurrences.</li></ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Agents Antithrombotiques B01A Agents Antithrombotiques B01AF Inhibiteurs directs du facteur Xa B01AF01 Rivaroxaban

## 02 CONTEXTE

A la demande de la Commission, cet examen a pour objets :

- la réévaluation de la place de XARELTO dans la stratégie thérapeutique de la TVP et de l'EP et en prévention de leurs récurrences,
- et l'évaluation des données d'efficacité d'un traitement au long cours (au delà de 12 mois), dans l'indication "traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire et prévention des récurrences". Seuls les dosages à 15 et 20 mg de XARELTO sont concernés par cette indication.

Pour rappel, dans ses avis d'inscription du 14 mars 2012 et du 12 juin 2013, la Commission a estimé que XARELTO apportait un service médical rendu (SMR) important sans amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement de la TVP et de l'EP et en prévention de leurs récurrences. Ces conclusions ont été maintenues dans l'avis de réévaluation du 17 décembre 2014. **Lors de ces évaluations, la Commission avait considéré que XARELTO représentait un traitement de première intention dans cette indication.**

En 2014, un second anticoagulant oral de la classe des inhibiteurs directs du facteur Xa, ELIQUIS (apixaban), a obtenu l'AMM dans cette même indication traitement et prévention des TVP et des EP. Dans son avis d'inscription du 1<sup>er</sup> avril 2015, la Commission lui a octroyé SMR important et une ASMR V dans cette indication.

Compte tenu de **l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesurer le degré d'anticoagulation en pratique courante, la Commission a préconisé la prescription d'ELIQUIS en 2<sup>ème</sup> intention**, à savoir dans les cas suivants :

- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) 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.

Suite à cet examen, la Commission a souhaité réévaluer la place de XARELTO dans la stratégie thérapeutique. A noter que PRADAXA (dabigatran), le troisième anticoagulant oral direct

disponible sur le marché, n'a pas demandé le remboursement dans cette indication pour laquelle une AMM a été obtenue en 2014<sup>1</sup>.

Concernant la prévention des récurrences de TVP et d'EP au long cours (au delà de 12 mois), XARELTO a été évalué dans une étude de phase III (EINSTEIN-EXTENSION) ayant inclus des patients déjà traités par le rivaroxaban ou un autre anticoagulant pour une TVP ou une EP. Les données de cette étude avaient été déposées auprès de la Commission en 2012 dans le cadre de la demande d'inscription dans l'indication TVP. Toutefois, à la date de l'examen, XARELTO n'était pas encore indiqué dans le traitement des EP. Les données d'efficacité avaient alors été présentées à titre informatif dans l'avis et seules les données de tolérance avaient été prises en compte.

L'extension d'indication obtenue 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 les données de l'étude EINSTEIN-EXTENSION ont été intégrées au RCP. Cette étude fera donc l'objet d'une présentation détaillée dans cet avis afin que la Commission puisse se prononcer sur le SMR et l'ASMR de XARELTO dans le traitement prolongé au delà de 12 mois.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

- « 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 que : 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 (voir rubrique 4.4 pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).** »

### 03.2 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 3 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 fonder sur la présence de facteurs de risques, transitoires** (par exemple, 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.**

<sup>1</sup> Avis de la commission de la Transparence de PRADAXA datant du 4 novembre 2015.

### *Insuffisance rénale*

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.

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 posologies recommandées sont les suivantes pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récives :

- 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 récive 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.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min).

### *Insuffisance hépatique*

L'utilisation de XARELTO est contre-indiquée 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.

Aucun ajustement posologique n'est préconisé selon l'âge, le poids ou le sexe. »

## 04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

NOM (DCI)	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
<b>Traitement curatif des EP et des TVP</b>					
INNOHEP (tinzaparine) <i>Leo Pharma</i>	non (HBPM)	Traitement curatif des EP 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.	28/3/2001	Important	ASMR IV en termes de commodité d'emploi par rapport aux autres HBPM dans le traitement curatif des TVP (1996), ASMR confirmé lors de l'extension au traitement curatif des EP en 2001
LOVENOX (énoxaparine) <i>Sanofi-Aventis</i>	non (HBPM)	Traitement curatif TVP constituées, avec ou sans EP sans signe de gravité clinique, à l'exclusion des embolies pulmonaires susceptibles de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.	06/07/2005		ASMR V
CALCIPARINE (héparine calcique) <i>Sanofi-Aventis</i>	non (HNF)	Traitement des TVP constituées et de l'embolie pulmonaire, à la phase aiguë.	ND*		ND
HEPARINE CHOAY (héparine sodique) <i>Sanofi-Aventis</i>	non (HNF)	Traitement des TVP constituées et de l'embolie pulmonaire, à la phase aiguë.	ND		ND
ARIXTRA (fondaparinux) <i>GlaxoSmithKline</i>	non (anti-Xa)	Traitement des TVP aiguës et des EP aiguës de l'adulte, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.	15/5/2013		ASMR V dans la stratégie de traitement
<b>Traitement curatif des EP et des TVP et prévention de leurs récurrences</b>					
ELIQUIS (apixaban) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	oui (anti-Xa)	Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte.	01/04/2015 (EI)	Important	V
PRADAXA (dabigatran) <i>Boehringer Ingelheim</i>	Non (anti-IIa)	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte.	ND	-	-
SINTROM MINI-SINTROM (acénocoumarol) <i>Novartis Pharma</i>	non (AVK)	Traitement des TVP et de l'EP ainsi que la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine	ND	Important	ND
PREVISCAN (Fluindione) <i>Merck Santé</i>					
COUMADINE (Warfarine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>					

Dans le traitement curatif des TVP					
FRAGMINE (daltéparine) Pfizer	non (HBPM)	Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées	ND	Important	ND
FRAIODI (nadroparine) GlaxoSmithKline					
FRAIPIRINE (nadroparine) GlaxoSmithKline					

ND : non disponible. TVP : thrombose veineuse profonde, EP : embolie pulmonaire, CPT : classe pharmaco-thérapeutique.

► **Conclusion** : Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

A noter que PRADAXA n'a pas encore été évalué par la Commission et n'est donc pas remboursable dans cette indication.

## 05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Les évaluations antérieures de XARELTO 15 mg et 20 mg par la Commission de la transparence dans l'indication faisant l'objet de cet avis sont les suivantes :

<b>Indication</b>	<b>Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récurrences</b> sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte.
<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	14 mars 2012 (extension d'indication)
<b>SMR</b> (libellé)	Le service médical rendu par XARELTO (rivaroxaban) dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et pour la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte est important
<b>ASMR</b> (libellé)	XARELTO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et la prévention de leurs récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP).
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Traitement de première intention.

<b>Indication</b>	<b>Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences</b> sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.
<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	12 juin 2013 (extension d'indication)
<b>SMR</b> (libellé)	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 (24-36 <sup>èmes</sup> heures) de l'embolie pulmonaire.
<b>ASMR</b> (libellé)	La Commission considère que XARELTO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement des embolies pulmonaires (EP) et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Traitement de première intention.

<b>Indication</b>	<b>Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences</b> sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte.
<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	17 décembre 2014 (réévaluation du SMR et renouvellement d'inscription)
<b>SMR</b> (libellé)	Le service médical rendu par XARELTO reste important.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Traitement de première intention.

## 06 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de cet examen à la demande de la Commission, le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques. Ont été présentées des études déjà déposées dans le cadre des évaluations précédentes par la Commission. Pour rappel, ces données sont les suivantes :

- Etudes EINSTEIN-DVT<sup>2</sup> et EINSTEIN-EXTENSION<sup>3</sup>, dont les données ont été présentées dans l'avis XARELTO<sup>4</sup> du 14 mars 2012 lors de l'extension d'indication dans le traitement des TVP et en prévention des récurrences sous forme d'EP et de TVP » ;
- Etude EINSTEIN-PE<sup>5</sup>, dont les données ont été présentées dans l'avis XARELTO<sup>6</sup> du 12 juin 2013 lors de l'extension d'indication dans le traitement des EP et en prévention des récurrences sous forme d'EP et de TVP.

Lors de la réévaluation de XARELTO en décembre 2014<sup>7</sup>, aucune nouvelle étude clinique n'avait été fournie.

Toutefois, dans son avis de 2012, la Commission n'avait pas pris en compte les données d'efficacité au long cours issues de l'étude EINSTEIN-EXTENSION compte tenu :

- que cette étude ait inclue notamment des patients avec une EP, population qui n'était pas concernée par l'AMM à cette date ;
- que la durée d'un traitement prolongé au-delà de 12 mois n'avait pas encore été validée par l'AMM.

Cette étude fera donc l'objet d'une présentation plus détaillée dans cet avis.

### 06.1 Efficacité

#### 6.1.1 Rappel des données déjà évaluées par la Commission

##### 6.1.1.1 Etude EINSTEIN-DVT<sup>2</sup>

Cette étude a déjà été prise en compte dans l'avis de la Commission du 14 mars 2012. Les principales données sont rappelées ci-dessous :

« L'évaluation du rivaroxaban (XARELTO) à la phase aiguë d'une thrombose veineuse profonde (TVP) et en prévention des récurrences de TVP ou d'embolie pulmonaire (EP) chez l'adulte repose sur une étude randomisée, ouverte ayant comparé rivaroxaban à énoxaparine/AVK (EINSTEIN-DVT) chez 3 349 patients adultes ayant une TVP proximale symptomatique aiguë sans EP. La non-infériorité devait d'abord être établie puis en cas de non infériorité du rivaroxaban par rapport à énoxaparine/AVK la supériorité était testée.

[...] Les patients d'âge moyen 56 ans avaient une fonction rénale normale dans 69% des cas, (insuffisance rénale sévère (Cl Cr < 30 mL/min) < 1% des cas). La durée de traitement a été le plus souvent de 6 mois.

La non-infériorité du rivaroxaban par rapport au traitement par énoxaparine/AVK a été établie en termes d'incidence des récurrences sous forme de TVP symptomatiques et d'EP : 2,1% avec rivaroxaban versus 3,0% avec énoxaparine/AVK (HR = 0,68 [0,44-1,04] ; p<0,0001) dans la population ITT (résultats similaires dans la population per protocole). Cette non-infériorité a été démontrée avec préservation d'au moins 96,8% de l'efficacité du traitement de référence.

<sup>2</sup> EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2010;363:2499-510.

<sup>3</sup> Romualdi E et al. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-Extension study). Expert Rev of Cardiovasc Ther 2011;9:841-4.

<sup>4</sup> Avis de la commission de la Transparence de XARELTO du 14 mars 2012.

<sup>5</sup> Büller HR, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism (EINSTEIN-PE). N Engl J Med 2012;366:1287-97.

<sup>6</sup> Avis de la commission de la Transparence de XARELTO du 12 juin 2013.

<sup>7</sup> Avis de la commission de la Transparence de XARELTO du 17 décembre 2014.

Les résultats ont été homogènes et cohérents dans tous les sous-groupes prévus a priori mesurant l'influence de diverses covariables : durée de traitement (3, 6 ou 12 mois), antécédents de TVP ou EP, âge, poids, clairance de la créatinine, caractère spontané de la TVP, présence d'un cancer actif et appartenance ou non au sous-groupe des patients fragiles (définis par un âge > 75 ans, poids < 50 kg ou une clairance de la créatinine < 50 ml/mn).

La supériorité du rivaroxaban sur énoxaparine/AVK n'a pas été établie ni dans la population en ITT ni en per protocole.

Une surestimation de la taille d'effet est probable du fait de la réalisation de l'étude en ouvert. Les résultats des critères secondaires (mortalité globale, récurrences de TVP, EP fatales ou non) ne sont pas en défaveur du rivaroxaban par rapport à énoxaparine/warfarine.

[...] La transposabilité des résultats de l'étude EINSTEIN-DVT à une population plus âgée (âge moyen de l'étude 56 ans) et/ou à fonction rénale altérée (< 1% avaient une Cl Cr < 30 mL/min) n'est pas assurée. »

### *6.1.1.2 Etude EINSTEIN-PE<sup>5</sup>*

Pour rappel, les données de cette étude ont déjà été présentées et prises en compte par la Commission dans son avis du 12 juin 2013. Le résumé de ces données est rappelé ci-dessous :

« 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 [symptomatique aiguë confirmée avec ou sans TVP]. Avant la randomisation, le protocole autorisait l'administration d'un traitement par héparine ou fondaparinux [d'une durée maximale de 48 heures].

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 de jugement principal d'efficacité (survenue de récurrence sous forme de TVP et d'EP fatale ou non) :

- Dans la population PP, l'incidence du critère de jugement 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 de jugement 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]). »

## 6.1.2 Données au long cours : étude EINSTEIN-EXTENSION<sup>3</sup>

Objectif et méthode : il s'agit d'une étude de phase III comparative versus placebo, en double-aveugle, dont l'objectif principal est d'évaluer la supériorité du rivaroxaban (20 mg/jour) versus placebo dans la prévention au long cours (6 à 12 mois supplémentaires de traitement) des récurrences des événements thromboemboliques veineux chez des patients déjà traités par un anticoagulant pour un premier épisode de TVP symptomatique ou d'EP pendant 6 à 14 mois. L'objectif principal de tolérance est de comparer la survenue d'hémorragies majeures.

Critères d'inclusion : les patients recrutés entre février 2007 et septembre 2009 dans cette étude pouvaient être :

- soit des patients inclus dans les études EINSTEIN-DVT ou EINSTEIN-PE et ayant reçu un anticoagulant (rivaroxaban ou énoxaparine/AVK) pendant 6 à 12 mois,
- soit des patients ayant été traités par un AVK pendant 6 à 14 mois en dehors des études EINSTEIN. Les EP et les TVP devaient répondre aux mêmes critères que ceux des études EINSTEIN.

Parmi les critères de non-inclusion :

- patients chez lesquels le traitement par anticoagulant pour l'événement index devait être poursuivi ;
- clairance de la créatinine < 30 ml/mL ;
- maladie hépatique grave (ex : hépatite aiguë, hépatite chronique active, cirrhose) ou ALAT > 3 x la limite supérieure à la normale ;
- une indication pour un traitement anticoagulant autre qu'une EP ou une TVP.

Traitements : les patients ont été randomisés pour recevoir soit 20 mg en une prise quotidienne de rivaroxaban soit un placebo. Le choix de la durée de traitement était déterminé par l'investigateur et pouvait être de 6 ou 12 mois. Une période d'observation de 30 jours suivait l'arrêt du traitement.

Si le nombre prévu d'événements était observé avant que tous les patients aient terminé leur période de traitement, il était prévu d'arrêter l'étude. Toutefois, le dernier patient inclus devait être traité au moins 3 mois.

A noter que dans l'ensemble des études du programme EINSTEIN, les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (CICr entre 30 et 49 mL/min) ont été traités à la même dose que ceux dont la clairance de la créatinine était supérieure à 50 mL/min, sans ajustement posologique.

Critère de jugement principal : récurrences sous forme de TVP ou d'EP avec issue fatale ou non.

Critères de jugement secondaires :

Dans l'ordre de l'analyse hiérarchique prévue au protocole :

- récurrences sous forme de TVP ou d'EP non fatale et mortalité globale,
- récurrences sous forme de TVP ou d'EP non fatale, mortalité globale, AVC et infarctus du myocarde,
- récurrences sous forme de TVP ou d'EP fatale ou non et hémorragies majeures, critère utilisé pour estimer le bénéfice clinique net.

A titre exploratoire, le protocole prévoyait l'analyse individuelle des événements composants le critère de jugement principal et de la mortalité globale.

Méthode et stratégie d'analyse des résultats :

Les hypothèses retenues pour le calcul du nombre de sujets nécessaires ont été les suivantes :

- Une réduction relative de risque attendue de 70% sous rivaroxaban versus placebo, un total de 30 événements a été calculé pour atteindre une puissance de 90%.
- un taux d'incidence moyen attendu pour le critère principal d'efficacité de 3% à 4% sous placebo, une taille d'échantillon d'environ 650 patients par groupe a été retenue.

Le temps écoulé entre la randomisation et la survenue du premier événement du critère de jugement principal a été analysé en utilisant le modèle à risques proportionnel de Cox stratifié pour la durée prévue de traitement (6 ou 12 mois) et ajusté sur le traitement précédent (rivaroxaban ou AVK).

Si la supériorité du critère de jugement principal était observée, les critères secondaires devaient être testés selon un ordre hiérarchique séquentiel prévu au protocole. Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population ITT.

## ► Résultats :

### Effectifs

Au total, 1 197 patients ont été randomisés (population ITT) :

- 602 dans le groupe rivaroxaban ;
- 595 dans le groupe placebo.

Parmi ces patients, 314 (52%) du groupe rivaroxaban et 318 (53%) du groupe placebo avaient participé aux études EINSTEIN-DVT ou EINSTEIN-PE.

Tableau 1. Etude EINSTEIN-EXTENSION : nombre de patients selon la population d'analyse.

Population	Rivaroxaban	Placebo	Total
Patients randomisés	602	595	1 197
Population ITT	602	594	1 196
Population de tolérance (traitée)	598	590	1 188
Population per protocole (PP)	550	554	1 104

### Caractéristiques de la population

Les caractéristiques démographiques des patients étaient comparables dans les deux groupes. Les patients étaient âgés en moyenne de 58 ans, 61% étaient âgés de moins de 65 ans et 16% de plus de 75 ans. Près de 63 % des patients avaient une fonction rénale normale et environ 7% une insuffisance rénale modérée ou sévère.

Tableau 2. Etude EINSTEIN-EXTENSION : caractéristiques des patients (population ITT).

	Rivaroxaban N=602 (100%)	Placebo N=594 (100%)
Sexe		
Homme	354 (58,8%)	339 (57,1%)
Femme	248 (41,2%)	255 (42,9%)
Age		
N	602	594
Moyenne ± écart type	58,2 ± 15,6	58,4 ± 16,0
Intervalle	18 - 89	19 - 96
Classe d'âge		
18 - 40 ans	87 (14,5%)	94 (15,8%)
>40 - < 65 ans	273 (45,3%)	280 (47,1%)
65 - 75 ans	153 (25,4%)	121 (20,4%)
> 75 ans	89 (14,8%)	99 (16,7%)
Poids (kg)		
N	586	580
Moyenne ± écart type	83,85 ± 17,86	82,94 ± 17,63
Intervalle	44,0 - 162,7	39,0 - 155,0
< 50 kg	N=5	N=4
Clairance de la créatinine		
Valeur manquante	58 (9,6%)	50 (8,4%)
< 30 ml/min	0	5 (0,8%)
30 - < 50 ml/min	37 (6,1%)	44 (7,4%)
50 - < 80 ml/min	134 (22,3%)	122 (20,5%)
> 80 ml/min	373 (62,0%)	373 (62,8%)

Les facteurs de risque de récurrence thromboembolique les plus fréquents ont été une TVP/EP initiale idiopathique (environ 60% des patients), un antécédent de TVP ou d'EP (rivaroxaban : 17,9% ; placebo : 14,1%) et une immobilisation (14,8% versus 13,0%). Moins de 5% des patients de chaque groupe avaient un cancer actif et 0,2% un antécédent de cancer. Une thrombophilie était connue pour 8,1% des patients de chaque groupe.

L'événement qualifiant était une TVP proximale sans EP pour 63% des patients du groupe rivaroxaban et pour 59% des patients du groupe placebo.

Tableau 3. Etude EINSTEIN-EXTENSION : événement qualifiant (population ITT).

	Rivaroxaban N=602 (100%)	Placebo N=594 (100%)
TVP proximale sans EP	376 (62,5%)	348 (58,6%)
TVP distale sans EP	0	1 (0,2%)
EP sans TVP symptomatique	163 (27,1%)	181 (30,5%)
EP avec TVP symptomatique, proximale	40 (6,6%)	50 (8,4%)
EP avec TVP symptomatique, uniquement distale	10 (1,7%)	3 (0,5%)
Pas d'événement	7 (1,2%)	5 (0,8%)
Non évaluable	6 (1,0%)	6 (1,0%)

Le délai moyen entre l'événement qualifiant (début des symptômes de TVP ou de l'EP) et la randomisation était de 250 jours environ dans les 2 groupes.

#### **Traitement anticoagulant antérieur**

L'épisode initial avait été traité par :

- AVK pour environ 72% des patients (55% warfarine et 18% acénocoumarol) ;
- rivaroxaban (dans le cadre des études EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE) pour 28% (n=333) : 28,7% dans le groupe rivaroxaban et 26,9% dans le groupe placebo.

#### **Durée de traitement dans l'étude**

La durée prévue de traitement était de 6 mois pour 60 % des patients et de 12 mois pour 40%.

La proportion de patients ayant terminé les 6 à 12 mois de traitement supplémentaires a été d'environ 60% dans les deux groupes. Les principales raisons d'arrêt prématuré ont été :

- arrêt de l'étude en raison de l'obtention des 30 événements (25,1% dans le groupe rivaroxaban versus 26,1% dans le groupe placebo) ;
- un événement indésirable (6,5% versus 3,1%) ;
- l'atteinte d'un critère clinique (1,0% versus 8,5%).

La durée réelle moyenne de traitement a été de 189,5 jours dans les deux groupes (population ITT) et :

- ≥ 3 et < 6 mois pour environ 28% des patients,
- ≥ 6 et < 9 mois pour environ 46%,
- ≥ 9 et < 12 mois pour 14%
- et ≥ 12 mois pour 2%.

Au total, dans le programme d'études EINSTEIN, 1 088 patients ont été traités par rivaroxaban pendant 12 à 24 mois (population tolérance) dont 1 045 pendant 12 à 15 mois, 43 pendant 15 à 18 mois ; 21 pendant 18 à 21 mois et 3 pendant 21 à 24 mois.

L'observance était comprise entre 80 et 120% pour plus de 85% des patients des deux groupes.

### Critère de jugement principal

Les analyses ont pris en compte les événements observés jusqu'à la fin de la période prévue de traitement, soit à 6 mois ou 12 mois de traitement.

L'incidence des récurrences de TVP ou d'EP fatales ou non a été de 1,3% dans le groupe rivaroxaban et de 7,1% dans le groupe placebo, soit une réduction relative du risque de récurrences de 81% et une différence de risque absolue de 5,8%.

Les analyses sur la population PP ont été similaires et confortent ceux de la population ITT.

Tableau 4. Etude EINSTEIN-EXTENSION : taux d'incidence du critère de jugement principal jusqu'à la fin prévue du traitement (population ITT).

Paramètres	Rivaroxaban N=602	Placebo N=594	Hazard Ratio*	Intervalle de confiance
<b>Critère principal d'efficacité</b> (récurrences sous forme de TVP ou d'EP fatale ou non)	<b>8 (1,3%)</b>	<b>42 (7,1%)</b>	<b>0,185</b> <b>(p&lt; 0,0001)</b>	<b>[0,087 - 0,393]</b>
Décès (EP)	0	1 (0,2%)	-	-
Décès (EP ne peut être exclue)	1 (0,2%)	0	-	-
EP symptomatique récurrente	2 (0,3%)	13 (2,2%)	-	-
TVP symptomatique récurrente	5 (0,8%)	31 (5,2%)	-	-

\* rivaroxaban/placebo (modèle de Cox)

A noter que 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.

L'efficacité du rivaroxaban est apparue homogène dans les différents sous-groupes évalués (durée de traitement, sexe, âge, poids, fonction rénale, prétraitement avec AVK ou rivaroxaban, événement qualifiant [TVP ou EP], antécédents de MTEV). Ces analyses sont toutefois à interpréter avec prudence en raison des faibles effectifs.

Une analyse post-hoc n'a pas mis en évidence d'interaction dans le sous-groupe de patients fragiles (n=222/968) définis par un âge > 75 ans et/ou un poids ≤ 50 kg et/ou une clairance de la créatinine < 50 mL/min.

Tableau 5. Incidence du critère de jugement principal d'efficacité dans le sous-groupe des patients fragiles, étude EINSTEIN-EXTENSION

	Rivaroxaban % (n/N)	Placebo % (n/N)	Hazard Ratio	IC 95%	p d'interaction
Patients fragiles	1,9% (2/107)	9,5% (11/115)	0,207	0,046-0,935	<b>0,889</b>
Patients non fragiles	1,2% (6/495)	6,5% (31/473)	0,181	0,076-0,434	

### Critères de jugement secondaires

Les résultats des critères de jugement secondaires ont conforté les résultats du critère principal. Une supériorité du rivaroxaban par rapport au placebo a été démontrée pour l'ensemble des critères prévus dans l'analyse hiérarchique, notamment le critère de jugement composite associant récurrence de TVP et d'EP fatales ou non et hémorragies majeures utilisé pour estimer le bénéfice clinique net.

Tableau 6. Etude EINSTEIN-EXTENSION : résultats des critères secondaires d'efficacité (population ITT).

Paramètres	Rivaroxaban N=602 (100%)	Placebo N=594 (100 %)	Hazard Ratio*	Intervalle de confiance
Récidives de TVP, d'EP non fatales et mortalité globale	8 (1,3%)	43 (7,2%)	0,180 (p< 0,0001)	0,085 - 0,383
Récidives de TVP, d'EP non fatales, mortalité globale, AVC et infarctus du myocarde	9 (1,5%)	44 (7,4%)	0,198 (p< 0,0001)	0,096 - 0,405
Récidives de TVP, d'EP fatales ou non et hémorragies majeures	12 (2,0%)	42 (7,1%)	0,278 (p< 0,0001)	0,146 - 0,528

\* rivaroxaban/placebo (modèle de Cox)

## 06.2 Tolérance/Effets indésirables

### 6.2.1 Rappel des données issues de l'étude EINSTEIN-EXTENSION<sup>3</sup>

L'étude EINSTEIN-EXTENSION a concerné 1 188 patients dont 598 traités par rivaroxaban. La durée moyenne de traitement a été de 189,5 ± 85,1 jours [4 ; 372] dans le groupe rivaroxaban et de 189,5 ± 86,8 jours [5 ; 398] dans le groupe placebo.

L'incidence globale des effets indésirables (EI) imputables au traitement a été plus élevée sous rivaroxaban que sous placebo (16,4% versus 10,7%), notamment celle des EI graves (2,0% versus 0,8%).

Les événements suivants ont notamment été analysés :

- hémorragies majeures (critère principal de tolérance) et hémorragies non majeures cliniquement significatives,
- toxicité hépatique.

#### ► Risque hémorragique

L'incidence des hémorragies majeures<sup>8</sup> survenues pendant le traitement (critère principal de tolérance) a été faible : 0,7% (3 hémorragies gastro-intestinales et 1 ménorragie) dans le groupe rivaroxaban versus 0% sous placebo (p=0,11). Aucune hémorragie fatale ou concernant un organe critique n'a été rapportée.

De même, l'incidence des hémorragies non majeures cliniquement significatives<sup>9</sup> (NMCS) a été plus élevée dans le groupe rivaroxaban (5,4%) que dans le groupe placebo (1,2%). Les saignements d'origines urogénitales (1,5% versus 0), nasales (1,3% versus 0,2%) et rectales (1,0% versus 0,3%) ont le plus contribué à cette différence.

Au total, l'incidence des hémorragies majeures et des hémorragies non majeures mais cliniquement significatives (critère secondaire de tolérance) a été plus élevée sous rivaroxaban (6,0%) que sous placebo (1,2%), HR : 5,185, IC 95%= [2,307-11,652].

<sup>8</sup> Les hémorragies majeures étaient définies comme toute hémorragie fatale, tout saignement manifeste associé à une perte en hémoglobine ≥ 2 g/dl ou nécessitant une transfusion de 2 culots sanguins ou plus, toute hémorragie concernant un organe critique (hémorragie intracrânienne, intraspinal, intraoculaire, péricardique, intramusculaire avec un syndrome des loges, rétropéritonéale).

<sup>9</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.

Tableau 7. Etude EINSTEIN-EXTENSION : incidence des saignements survenus pendant le traitement, étude EINSTEIN-EXTENSION (population d'analyse de la tolérance)

n (%)	Rivaroxaban N=598	Placebo N=590
<b>Hémorragies majeures</b>	<b>4 (0,7%)</b>	<b>0</b>
<b>Saignements non majeurs cliniquement significatifs</b>	<b>32 (5,4%)</b>	<b>7 (1,2%)</b>
Hémorragie majeure et saignement non majeur cliniquement significatif	36 (6,0%)	7 (1,2%)
Saignement non majeur et non cliniquement significatif	75 (12,5%)	56 (9,5%)

Dans tous les sous-groupes évalués, l'incidence du critère associant hémorragies majeures et saignements NMCS a été plus élevée dans le groupe rivaroxaban que dans le groupe placebo.

A noter qu'une incidence plus importante de ce critère a été observée dans les sous-groupes de patients qui recevaient de façon concomitante un antiagrégant plaquettaire et/ou de l'acide acétylsalicylique (environ 8% des patients) : 18,6% (n=8/43, dont 2 hémorragies majeures) dans le groupe rivaroxaban versus 3,8% (n=2/53, dont aucune hémorragie majeure) dans le groupe placebo. De même chez ceux qui recevaient des AINS (moins de 7% des patients) : 14,3% (n=6/42) dans le groupe rivaroxaban versus 2,7% (n=1/37) dans le groupe placebo (aucune hémorragie majeure).

Une analyse selon la durée de traitement suggère dans le groupe rivaroxaban une augmentation de l'incidence des hémorragies majeures ou NMCS chez les patients traités 12 mois par rapport à ceux traités 6 mois : 8,4% (n=20/239) versus 4,5% (n=16/359). Dans le groupe placebo, les incidences étaient comparables quelle que soit la durée de traitement (entre 1,1 et 1,3%).

S'agissant uniquement des hémorragies majeures, dans le groupe rivaroxaban leur incidence a été de 1,3% dans le groupe traité 12 mois et de 0,3% dans le groupe traité 6 mois.

#### ► Tolérance hépatique

Onze patients (1,9%) traités par rivaroxaban versus 3 (0,5%) sous placebo ont eu une augmentation de certaines enzymes hépatiques (taux des ALAT  $\geq$  3 fois la limite supérieure de la normale), sans conséquence clinique.

Les différences entre les groupes de traitement concernant les effets indésirables classés comme affections hépatiques (classification MedDRA) ont été faibles (2,5% dans le groupe rivaroxaban versus 1,9% dans le groupe placebo). La plupart des différences étaient imputables aux anomalies des tests de laboratoire.

Aucune donnée n'est disponible à court ou long terme chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. Pour rappel, 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 ».

## 6.2.2 Nouvelles données de tolérance

### ► Modifications de RCP

Des modifications ont été implémentées au RCP en mai 2015, concernant notamment les rubriques suivantes :

- 4.2 Posologie et mode d'administration : précisions sur les modalités d'utilisation du rivaroxaban chez les patients bénéficiant d'une cardioversion. Les résultats de l'étude ouverte X-VERT ayant évalué le rivaroxaban dans cette situation ont été ajoutées à la rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques.
- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : précisions apportées sur le risque potentiel de saignement dans le cadre de la réalisation d'une anesthésie rachidienne/péridurale ou d'une ponction lombaire chez des patients recevant un traitement par rivaroxaban malgré l'absence d'expérience clinique de l'utilisation du rivaroxaban 15 mg et 20 mg dans ces situations.
- 4.8 Effets indésirables : sur la base des données post-commercialisation, ajout des affections hépatobiliaires (cholestase, hépatite) dont la fréquence est qualifiée de rare et des thrombopénies dont la fréquence est qualifiée de peu fréquente.

### ► Données de pharmacovigilance

Le 6<sup>ème</sup> bilan du suivi national semestriel de XARELTO portant sur la période du 1<sup>er</sup> septembre 2014 au 28 février 2015 a été présenté pendant la réunion du Comité technique de Pharmacovigilance du 16 juin 2015<sup>10</sup>.

L'analyse des données a conduit le rapporteur à conclure que :

« Les effets indésirables graves rapportés dans cette période du suivi national de rivaroxaban sont superposables à ceux recueillis dans la période précédente :

- Les effets hémorragiques sont les plus nombreux (66 %). Ils sont majeurs dans 70 % des cas. Les AVC hémorragiques sont plus fréquemment notifiés (34 %) comparativement aux hémorragies digestives (25 %) vraisemblablement du fait d'un biais de notification (déclaration préférentielle des effets les plus graves). Chez 24 % des patients évaluables, il a été possible de mettre en évidence une non-conformité d'utilisation susceptible d'expliquer la survenue de l'EI hémorragique et chez 17 % une association à un autre médicament susceptible d'agir sur l'hémostase,
- Les effets hépatiques et les thrombopénies vont très prochainement faire l'objet d'une modification du RCP,
- Les effets rénaux dont les néphropathies tubulo-interstitielles aiguës sont à surveiller, tout comme les vascularites,
- Les taux de notification sont globalement en baisse. »

En conclusion, le Comité a décidé de poursuivre le suivi national de pharmacovigilance du rivaroxaban (XARELTO) avec un périmètre modifié et ne portant que sur les cas d'EI graves ou inattendus, non hémorragiques et non thromboemboliques. La prochaine présentation des suivis est programmée pour le deuxième trimestre 2016.

<sup>10</sup> ANSM. Compte-rendu de la réunion du Comité technique de Pharmacovigilance du 16 juin 2015.  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/f0015a3273b346b787dc6193f58f78a0.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f0015a3273b346b787dc6193f58f78a0.pdf)

## 07 RESUME ET DISCUSSION

L'évaluation du rivaroxaban dans la prévention au long cours (au-delà de 12 mois et jusqu'à 24 mois) des récurrences de thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires repose sur une étude randomisée (EINSTEIN-EXTENSION), en double aveugle, ayant comparé le rivaroxaban au placebo.

Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'intérêt de poursuivre un traitement par rivaroxaban pendant 6 à 12 mois à la dose de 20 mg/jour, après un traitement initial de l'épisode de TVP ou d'EP de 6 à 12 mois par AVK ou rivaroxaban, chez des patients n'ayant pas d'indication évidente de poursuite. La durée de traitement était décidée par l'investigateur.

### Données d'efficacité

Dans l'étude EINSTEIN-EXTENSION (n=1 197), le rivaroxaban a été plus efficace que le placebo dans la prévention des ETEV (critère de jugement principal combinant récurrences sous formes de TVP et d'EP fatales ou non), après 6 à 12 mois de traitement supplémentaires. L'incidence de ces événements a été de 1,3 % dans le groupe rivaroxaban et de 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). Il n'a pas été mis en évidence d'interaction dans les sous-groupes évalués prenant en compte notamment la durée de traitement, l'âge, le poids corporel, la clairance de la créatinine ou l'événement qualifiant. Toutefois ces analyses peuvent manquer de puissance et doivent être interprétées avec prudence.

L'incidence du critère de jugement secondaire associant les événements du critère de jugement principal et la mortalité globale a également été inférieure dans le groupe rivaroxaban par rapport au placebo : 1,3% versus 7,2% ; HR = 0,180 ; IC 95% [0,085 - 0,383].

### Données de tolérance

Il n'y a eu aucune hémorragie fatale ou ayant concerné un organe critique. L'incidence des hémorragies majeures a été de 0,7% sous rivaroxaban versus 0% sous placebo.

En revanche, les hémorragies non majeures mais cliniquement significatives ont été plus fréquentes avec 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%).

Il n'y a pas eu de différence en termes d'incidence des événements vasculaires.

A noter que le critère de jugement composite associant récurrence de TVP et d'EP fatales ou non et hémorragies majeures, utilisé pour estimer le bénéfice clinique net est apparu favorable au rivaroxaban (2,0% versus 7,1% ; HR = 0,278 ; IC 95% [0,146-0,528] ; p<0,0001).

### **Discussion**

- Le choix du placebo en tant que comparateur dans l'étude EINSTEIN-EXTENSION, bien que justifié sur le plan éthique (principe d'équipoise clinique respecté), ne permet pas de positionner le rivaroxaban par rapport aux autres anticoagulants oraux dans la prévention à long terme des récurrences. D'autant plus que les patients à faible risque hémorragique comme ceux inclus dans l'étude peuvent bénéficier de l'administration d'AVK.
- Les patients chez lesquels le traitement par anticoagulant pour l'événement index devait être poursuivi au-delà de 6 à 12 mois ne devaient pas être inclus dans cette étude. Les éléments justifiant la décision de l'investigateur d'arrêter ou de prolonger le traitement au-delà de 6 ou 12 mois ne sont pas connus.
- Transposabilité : les patients inclus dans l'étude EINSTEIN-EXTENSION avaient une moyenne d'âge plus faible (58 ans), un poids moyen plus important (83 kg) et une clairance de la créatinine plus élevée que celle attendue en pratique réelle. La transposabilité des résultats à une population plus âgée et/ou à fonction rénale altérée n'est pas assurée. Les résultats sont également difficilement transposables aux patients atteints de cancer du fait de leur faible représentativité dans l'étude.

- Dans cette étude, tout comme dans les études EINSTEIN DVT et EP, tous les patients du groupe rivaroxaban recevaient une dose de 20 mg/j bien que le RCP mentionne qu'une diminution à la dose de 15 mg/j doit être envisagée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère, si le risque de saignement prévaut sur le risque de récurrences sous forme d'EP ou de TVP.

## 08 STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>11,12,13,14</sup>

### 08.1 Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP/EP

Chez les patients ayant une thrombose veineuse profonde, l'objectif thérapeutique est d'éviter l'extension de la thrombose, de prévenir la survenue d'une embolie pulmonaire et de réduire le risque de survenue des complications à long terme (syndrome post-phlébitique, hypertension artérielle pulmonaire chronique).

Le traitement anticoagulant initial comprend par voie parentérale une HNF, une HBPM avec un relais précoce par antivitamine K. Par rapport aux HNF, l'intérêt des HBPM réside dans leurs modalités d'administration, qui sont plus pratiques : 1 à 2 administrations quotidiennes par voie SC versus mise en place d'un abord veineux pour une perfusion IV continue; surveillance biologique simplifiée chez certains patients. Mais les HBPM exposent comme les HNF au risque de thrombopénie d'origine immuno-allergique et elles nécessitent une surveillance plaquettaire même si ce risque est moindre. 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.

L'apixaban (ELIQUIS), anticoagulant d'action directe par voie orale, représente une alternative à ces traitements, aussi efficace que la thérapie standard avec énoxaparine/warfarine dans le traitement initial des ETEV avec un risque hémorragique plus faible à court terme (6 mois). La Commission ne préconise pas l'utilisation de l'apixaban chez les patients âgés (>75 ans), avec une insuffisance rénale ou ayant un faible poids (<60kg) en raison d'une possible majoration du risque hémorragique, car peu représentés dans les études disponibles. En l'absence de comparaison directe, sa place par rapport au fondaparinux n'est pas connue.

La décision de poursuivre le traitement ainsi que la durée du traitement doivent être étudiées au cas par cas après évaluation du bénéfice thérapeutique par rapport au risque hémorragique.

La durée optimale de traitement doit être discutée en fonction du contexte de survenue de l'événement initial et des caractéristiques des patients. Une durée de traitement courte (3 mois) est envisagée en présence de facteurs de risque transitoires (par ex. : chirurgie récente, traumatisme, immobilisation). Une durée de traitement plus longue peut être envisagée en présence de facteurs de risques permanents (par ex : cancer en cours de traitement) ou d'une TVP idiopathique. Les recommandations de bonne pratique de l'Afssaps de 2009<sup>11</sup> suggèrent des facteurs de modulations pour un allongement ou une réduction de ces durées de traitement.

L'intérêt de l'apixaban dans la prévention de récurrences au long cours (évalué contre placebo surtout chez des patients à faible risque hémorragique et jusqu'à 24 mois), ainsi que les critères de sélection des patients pouvant bénéficier de cette stratégie n'ont pas été clairement définis et la décision doit être prise au cas par cas. On ne dispose pas de données permettant de situer

<sup>11</sup> Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Recommandations de bonne pratique. Afssaps. décembre 2009.

<sup>12</sup> Bertolotti L et Mismetti P. Traitement anticoagulant initial de l'embolie pulmonaire. Revue des maladies respiratoires. 2011;28 :216-26.

<sup>13</sup> Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141:7S - 47S.

<sup>14</sup> NICE. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. June 2012.

l'apixaban par rapport aux autres anticoagulants oraux dans la prévention des récurrences d'ETEVI au-delà de 6 mois.

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 Commission considère que la prescription d'ELIQUIS dans le traitement des TVP et la prévention de leurs récurrences n'est préconisée qu'en 2<sup>ème</sup> intention, à savoir dans les cas suivants :

- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) 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.

## **08.2 Traitement des embolies pulmonaires (EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP/EP**

Selon sa gravité, la prise en charge d'une embolie pulmonaire est hospitalière (en soins intensifs) ou ambulatoire. Le traitement anticoagulant initial 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 et les patients très âgés), 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.

L'apixaban est une alternative aussi efficace que la thérapie standard avec énoxaparine/warfarine dans le traitement initial des ETEVI avec un risque hémorragique plus faible à court terme (6 mois). Néanmoins, comme dans le traitement des TVP, la Commission ne préconise pas l'utilisation de l'apixaban chez les patients âgés (>75 ans), avec une insuffisance rénale ou ayant un faible poids (<60kg) en raison d'une possible majoration du risque hémorragique. Sa place par rapport au fondaparinux n'est pas connue.

La durée de 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,...). On ne dispose pas de données permettant de situer l'apixaban par rapport aux autres anticoagulants oraux.

De même que pour le traitement des TVP, la Commission considère que, compte tenu de l'absence d'antidote et en l'absence de possibilité de mesure du degré d'anticoagulation en pratique courante, la prescription d'ELIQUIS dans le traitement des EP et la prévention de leurs récurrences n'est préconisée qu'en 2<sup>ème</sup> intention après les AVK.

## 08.3 Cas de la survenue d'une TVP et/ou d'une EP chez un patient ayant un cancer

Pour le traitement initial et jusqu'à 10 jours de traitement, tous les médicaments antithrombotiques ayant l'AMM peuvent être utilisés, notamment HBPM à dose curative, HNF, fondaparinux. Au-delà des 10 premiers jours, des recommandations françaises et internationales préconisent de poursuivre le traitement par HBPM à dose curative pendant une durée optimale de 6 mois, ou à défaut 3 mois minimum. Seules la daltéparine et la tinzaparine ont l'AMM dans le traitement prolongé de la MTEV symptomatique et la prévention de ses récurrences, chez les patients atteints d'un cancer en évolution et/ou en cours de chimiothérapie.

Les données disponibles ne permettent pas de recommander l'apixaban dans le traitement des ETEV chez les patients ayant un cancer car peu représentés dans les études.

## 08.4 Place de XARELTO dans la stratégie thérapeutique

Dans le traitement initial des ETEV, le rivaroxaban est une alternative au traitement standard par énoxaparine/AVK. La Commission souligne que les données disponibles (études EINSTEIN-PE et EINSTEIN-TVP) 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 Commission ne préconise pas son utilisation chez les patients âgés (> 75 kg), avec une insuffisance rénale ou ayant un faible poids (< 60 kg), car peu représentés dans les études disponibles. Les données ne permettent pas non plus de recommander le rivaroxaban chez les patients ayant un cancer car peu représentés également dans les études.

En l'absence d'étude de comparaison directe, sa place par rapport au fondaparinux n'est pas connue dans cette indication.

L'intérêt de XARELTO dans la prévention des récurrences au long cours (évalué contre placebo surtout chez des patients à faible risque hémorragique et jusqu'à 24 mois) ainsi que les critères de sélection des patients pouvant bénéficier de cette stratégie n'ont pas été clairement définis dans l'étude EINSTEIN-EXTENSION. Les patients devant poursuivre leur traitement anticoagulant initial au-delà de 6 à 12 mois ne pouvaient pas être inclus. Les données de cette étude ne permettent pas de conclure sur la durée optimale de traitement.

La décision de poursuivre le traitement par rivaroxaban, comme pour les AVK ou l'apixaban, 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.

La Commission ne préconise pas la prescription de XARELTO dans certains groupes de patients (>75 ans, insuffisance rénale, faible poids) en raison d'une possible majoration du risque hémorragique et de leur faible représentativité dans l'étude, de même pour les patients atteints de cancer peu représentés. La Commission souligne que les résultats de l'étude EINSTEIN-EXTENSION ne sont pas transposables à une population autre que celle incluse dans l'étude.

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.

L'atout théorique de XARELTO est que le traitement anticoagulant est réalisable avec un seul médicament, sans mesure d'INR ni numération plaquettaire. Cependant, le traitement d'emblée par voie orale peut ne pas être un élément positif à la phase aiguë d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire. De plus, 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 de moyen spécifique de corriger le trouble de l'hémostase. L'évaluation du rivaroxaban en pratique courante sera donc particulièrement utile pour mieux estimer les modalités de prise en charge et l'évolution des saignements en comparaison avec ceux survenant sous antivitamine K.

En conséquence, la Commission considère que, 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 ETEV et la prévention de leurs récurrences n'est préconisée qu'en 2<sup>ème</sup> intention, à savoir dans les cas suivants :

- Chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) 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.

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

### 09.1 Service Médical Rendu

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

► XARELTO est un traitement à visée curative de la thrombose veineuse profonde ou de l'embolie pulmonaire et à visée préventive de leurs récurrences.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de XARELTO est important dans le traitement de la TVP et de l'EP et la prévention de leurs récurrences. Son évaluation au-delà de 12 mois de traitement n'est documentée qu'en comparaison au placebo.

► Il existe plusieurs alternatives médicamenteuses, y compris en cas de traitement prolongé.

► XARELTO est un traitement de 2<sup>ème</sup> intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XARELTO 15 et 20 mg :**

- **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.**

### 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**XARELTO n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) dans le traitement prolongé au-delà de 12 mois en prévention des récurrences d'EP et de TVP chez l'adulte.**

### 09.3 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis :**

- **favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement des TVP et EP et la prévention de leurs récurrences, y compris ;**
- **favorable dans le traitement prolongé au-delà de 12 mois en prévention des récurrences d'EP et de TVP.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

#### ► Conditionnements

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