

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
17 octobre 2018***Date d'examen par la Commission : 3 octobre 2018****rivaroxaban*****XARELTO 10 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 388 383 3 6)

XARELTO 20 mg, comprimé pelliculé

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

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

Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS

Code ATC	B01AF01 (Antithrombotiques, inhibiteurs directs du facteur Xa)
Motif de l'examen	Extension d'indication (XARELTO 10 mg) Modifications des conditions d'inscription (XARELTO 20 mg)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire (TVP/EP) ainsi que la <u>prévention de leurs récives</u> »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	<p>Extension d'indication (XARELTO 10 mg) Important dans la prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte à l'issue d'un traitement initial d'au moins 6 mois.</p> <p>Modifications des conditions d'inscription (XARELTO 20 mg) Les nouvelles données cliniques ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission relatives à ce dosage dans cette indication (cf. avis du 11 mai 2016).</p>
ASMR	<p>Extension d'indication (XARELTO 10 mg) Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de rivaroxaban 10 mg <i>versus</i> acide acétylsalicylique 100 mg sur l'incidence des récurrences symptomatiques de TVP ou d'EP, fatales ou non, sans augmentation du risque d'hémorragies majeures, dans une population hétérogène, - de l'absence d'étude clinique ayant comparé XARELTO 10 mg aux comparateurs cliniquement pertinents que sont les autres anticoagulants oraux pouvant être prescrits dans cette indication (dont XARELTO 20 mg), - de l'absence de données cliniques au-delà de 12 mois de prolongation de l'anticoagulation, durée courte au regard d'une indication théorique au long cours potentiellement sans date d'arrêt définie, - des interrogations sur l'identification des patients pouvant bénéficier d'une prolongation de l'anticoagulation et sur la durée optimale de traitement, auxquelles l'étude EINSTEIN-CHOICE ne permet pas de répondre, <p>La Commission considère que XARELTO 10 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP à l'issue d'un traitement initial d'au moins 6 mois.</p>
ISP	<p>XARELTO 10 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP chez l'adulte à l'issue d'un traitement initial d'au moins 6 mois.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>XARELTO 10 mg représente une option thérapeutique de 1^{ère} intention quand une prolongation de l'anticoagulation est envisagée à l'issue d'un traitement initial d'au moins 6 mois. Son intérêt a été démontré <i>versus</i> acide acétylsalicylique 100 mg chez des patients à risque modéré de récurrence thrombo-embolique en l'absence de risque hémorragique élevé. On ne dispose pas de données au-delà d'un an de traitement supplémentaire.</p> <p>Le RCP mentionne désormais que « lorsqu'une prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une prise quotidienne » et que « chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé (par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récurrence de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec Xarelto 10 mg en une prise quotidienne), la dose de 20 mg en une prise quotidienne doit être envisagée ».</p> <p><u>Néanmoins, en l'absence de données méthodologiquement recevables permettant d'apprécier la différence de quantité d'effet entre les deux dosages de rivaroxaban sur le risque de récurrence thrombo-embolique veineux et le risque hémorragique, en particulier chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, la Commission ne peut se prononcer sur la place respective de ces deux dosages selon le profil du patient.</u></p> <p><u>Le choix entre le dosage à 10 mg et celui à 20 mg, de même que la durée de traitement optimale, doivent être laissés à l'appréciation du praticien après évaluation individuelle approfondie du bénéfice attendu sur la réduction du risque de récurrence par rapport au risque de saignement.</u></p> <p>La Commission souhaite souligner l'importance d'une réévaluation régulière d'un traitement anticoagulant prolongé afin de prendre en compte tout nouvel élément clinique susceptible de remettre en cause la pertinence de son maintien.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure centralisée) : <ul style="list-style-type: none">- 30 septembre 2008 : thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique (XARELTO 10 mg),- 9 décembre 2011 : prévention des AVC/ES en cas de FANV et traitement TVP et prévention de leurs récurrences (XARELTO 15 et 20 mg),- 15 novembre 2012 : traitement des EP et prévention de leurs récurrences (XARELTO 15 et 20 mg),- 28 août 2017 : intégration au RCP des résultats de l'étude PIONEER-ICP dans la FANV (XARELTO 15 et 20 mg),- 19 octobre 2017 : prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP) pour XARELTO 10 mg
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2018 B Sang et organes hématopoïétiques B01 Agents Antithrombotiques B01AF Inhibiteurs directs du facteur Xa B01AF01 rivaroxaban

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de XARELTO 10 mg dans une extension d'indication en prévention prolongée des récurrences de thromboses veineuses profondes (TVP) et d'embolies pulmonaires (EP), à l'issue d'un traitement anticoagulant initial d'au moins 6 mois.

Pour rappel, la Commission a déjà évalué l'intérêt de XARELTO 20 mg dans cette indication, sur la base de l'étude EINSTEIN-EXTENSION (avis de la Commission du 11 mai 2016). Cette étude avait comparé le rivaroxaban 20 mg au placebo chez des patients ayant déjà reçu un traitement anticoagulant initial de 6 à 12 mois pour leur TVP symptomatique ou leur EP. Au vu des données cliniques disponibles, la Commission avait conclu à un SMR important et une ASMR V dans le traitement préventif prolongé des récurrences d'EP et de TVP (jusqu'à 12 mois supplémentaires).

Cette demande d'extension pour XARELTO 10 mg s'appuie sur les données de l'étude EINSTEIN-CHOICE, ayant comparé le dosage à 10 mg et le dosage à 20 mg de rivaroxaban à l'acide acétylsalicylique 100 mg, en prolongation d'un traitement anticoagulant initial de 6 à 12 mois pour une TVP ou une EP symptomatique.

Les résultats de cette nouvelle étude ont conduit à modifier les recommandations posologiques du RCP. Jusqu'à l'obtention de l'AMM de XARELTO 10 mg, seul XARELTO 20 mg était indiqué lorsqu'une prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP était envisagée au-delà de 6 mois. Désormais, XARELTO 10 mg est également autorisé dans cette situation et l'utilisation de XARELTO 20 mg est limitée aux patients pour lesquels « le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récurrence de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée ».

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

► Indications remboursables :

- « Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) 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 et de l'embolie pulmonaire (TVP/EP) ainsi que la prévention de leurs récurrences,**
- Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou »

► Indication non remboursable :

XARELTO 2,5 mg uniquement (retrait de la demande d'inscription à l'initiative du laboratoire) : « Rivaroxaban, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques. »

04 POSOLOGIE

Les modifications apportées à cette rubrique suite à l'octroi d'une AMM à XARELTO 10 mg apparaissent en gras.

« *Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP*

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

Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque majeurs transitoires (c.-à-d. une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée sans lien avec des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récurrence sous forme de TVP ou d'EP.

Lorsqu'une prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une prise quotidienne. Chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récurrence de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec XARELTO 10 mg en une prise quotidienne, la dose de 20 mg de XARELTO en une prise quotidienne doit être envisagée.

La durée du traitement et **la dose sélectionnée** doivent être définies au cas par cas après évaluation approfondie du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement.

	Période de traitement	Posologie	Dose quotidienne totale
Traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	Jours 1 - 21	15 mg deux fois par jour	30 mg
	Jour 22 et suivants	20 mg une fois par jour	20 mg
Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP	À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP	10 mg une fois/jour ou 20 mg une fois/ jour	10 mg ou 20 mg

« Populations particulières :

Insuffisance rénale [...]

- Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 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 patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2 du RCP).

Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. »

05 BESOIN MEDICAL

En France, malgré les progrès diagnostiques et la généralisation de la thromboprophylaxie, la maladie thromboembolique (TVP et EP) reste une cause majeure de morbidité et de décès par embolie pulmonaire, avec environ 10 000 décès attribuables chaque année (3^{ème} cause de décès d'origine vasculaire). En l'absence de traitement, les patients ont un risque important de récurrences, parfois à l'origine d'un tableau de cœur pulmonaire chronique post-embolique. Il serait environ deux fois plus élevé chez les patients dont l'événement est idiopathique par rapport à ceux dont l'événement est dit provoqué par la présence d'un facteur de risque.

L'objectif thérapeutique des traitements est de réduire la morbi-mortalité immédiate ainsi que le risque de récurrence (TVP, EP) et la survenue de complications.

A l'exclusion des embolies hémodynamiquement instables ou nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, le traitement repose sur un traitement anticoagulant, mis en place rapidement. Le traitement peut être débuté par une HNF (voie IV ou SC), une HBPM (voie SC) ou le fondaparinux (voie SC). En cas d'insuffisance rénale, le traitement de référence est une HNF. Sauf cas particuliers, un relais précoce par AVK doit être envisagé, généralement au bout de 5 jours selon l'INR. Les anticoagulants d'action directe par voie orale représentent des alternatives à ces traitements, en notant que rivaroxaban et l'apixaban ne nécessitent pas d'anticoagulant injectable au préalable¹. Selon le contexte clinique et psychosocial, le traitement initial des TVP et des EP devra être hospitalier ou pourra se faire en ambulatoire².

¹ Le dabigatran (PRADAXA) n'est pas remboursé dans cette indication en l'absence d'évaluation par la commission de la Transparence (inscription non sollicitée par le laboratoire). L'edoxaban (LIXIANA) n'est actuellement pas remboursé malgré l'avis favorable de la Commission.

² Selon les recommandations de bonnes pratiques de l'ANSM de 2009 « Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine » : il est recommandé d'hospitaliser les patients insuffisants rénaux sévères (clairance de la créatinine < 30 ml/mn), les patients nécessitant un traitement anticoagulant et présentant une maladie à risque hémorragique, les TVP proximales avec syndrome obstructif sévère ou de localisation ilio cave, les patients avec EP en état de choc et hémodynamiquement instables ou les patients dont le contexte psychosocial et l'environnement géographique et médical ne permettent pas une prise en charge optimale à domicile. Dans les autres cas, les patients avec TVP proximales peuvent être traités par HBPM en ambulatoire ou après une courte hospitalisation après avoir évalué les risques de récurrences thromboemboliques et hémorragiques. Une prise en charge ambulatoire peut être proposée pour un patient avec embolie pulmonaire à faible risque et dans un environnement familial propice. Les patients ayant une TVP proximale ou une EP stable peuvent être traités par le fondaparinux en ambulatoire dans les mêmes conditions que les HBPM.

Après un premier épisode de TVP ou d'EP, il existe un risque de récurrence de TVP ou EP maximal au cours des premiers mois suivant l'épisode. L'épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) reste relativement mal connue. Sans traitement, le taux annuel de récurrence en cas d'événement non provoqué est estimé à environ 10% au cours des 2 premières années, puis à environ 2% à partir de la 3^{ème} année, soit un taux cumulé d'environ 30% à 10 ans³. Il serait de 30% à 5 ans pour les patients les plus à risque (ex : ETEV idiopathique). Le pronostic de l'EP, associée ou non à une TVP, est différent de celui d'une TVP isolée : la mortalité par maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est plus importante en cas d'embolie pulmonaire. Chez les patients ayant présenté une EP, la récurrence est le plus souvent une EP, tandis que chez les patients ayant présenté une TVP isolée, la récurrence est le plus souvent une TVP⁴.

Le traitement anticoagulant est à envisager pour une durée généralement comprise entre 3 et 6 mois, le contexte clinique de survenue de la TVP et/ou de l'EP étant le paramètre déterminant du risque de récurrence thromboembolique et de la durée du traitement anticoagulant. La décision de prolonger l'anticoagulation au-delà du traitement initial (« traitement prolongé ») doit être étudiée au cas par cas, après évaluation du bénéfice sur la prévention des récurrences par rapport au risque de saignement, en tenant compte des préférences des patients. La durée optimale de même que les populations pouvant bénéficier d'un traitement prolongé restent relativement mal définies.

Lorsqu'une prévention prolongée des récurrences est envisagée au-delà de 6 à 12 mois de traitement anticoagulant, les AVK, l'apixaban et le rivaroxaban 20 mg sont actuellement disponibles et remboursés⁵. Le besoin médical est donc couvert dans cette indication.

³ Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous Thromboembolism. Risk Factors for Recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:298-310.

⁴ Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G et col. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35(30):33-69.

⁵ Le dabigatran (PRADAXA), n'a pas été évalué par la Commission de la Transparence dans le traitement des TVP/EP et la prévention des récurrences et n'est donc pas remboursable.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs de XARELTO 10 mg sont les médicaments pouvant être proposés en prévention au long cours des récurrences sous forme de TVP ou d'EP.

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
XARELTO 20 mg (rivaroxaban) <i>Bayer</i>	oui (anti-Xa)	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et <u>prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte</u>	11/05/2016 (Ins) 24/01/2018 (Réévaluation)	Important	ASMR V dans la stratégie	Oui
ELIQUIS 2,5 mg (apixaban) <i>Bristol-Myers Squibb</i>			01/04/2015 (EI) 24/01/2018 (Réévaluation)			
PRADAXA (dabigatran) <i>Boehringer Ingelheim</i>	Non (anti-IIa)		Non évalué par la Commission			Non
SINTROM MINI-SINTROM (acénocoumarol) <i>Novartis Pharma</i>	non (AVK)	Traitement des TVP et de l'EP ainsi que <u>la prévention de leurs récurrences</u> , en relais de l'héparine	24/01/2018 (Réévaluation)	Important	ASMR V dans la stratégie	Oui
COUMADINE (Warfarine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>				Modéré		
PREVISCAN (Fluindione) <i>Merck Santé</i>						

*classe pharmaco-thérapeutique

PRADAXA n'est pas remboursable dans cette indication. L'intérêt de PRADAXA en prévention au long cours a été évalué spécifiquement dans deux études de phases III : l'une *versus* warfarine, après un traitement initial pouvant aller jusqu'à 12 mois, et l'autre *versus* placebo, après un traitement initial jusqu'à 18 mois. Ces études n'ont pas été évaluées par la CT. LIXIANA (edoxaban) n'a pas été évalué dans le traitement prolongé.

Par ailleurs, l'acide acétylsalicylique, qui n'a pas d'AMM dans la prise en charge des TVP et EP, n'est pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent. Selon les recommandations internationales les plus récentes, sa place serait très limitée pour la prévention secondaire prolongée : les recommandations

européennes de 2017⁶ sur les TVP proposent d'envisager son utilisation en traitement prolongé uniquement en cas de contre-indication à une anticoagulation et celles américaines de 2017⁷ uniquement en cas d'ETE non provoqué chez un patient souhaitant arrêter son anticoagulant. Ces dernières précisent par ailleurs que l'acide acétylsalicylique n'est pas une alternative raisonnable aux anticoagulants chez les patients souhaitant recevoir un traitement prolongé.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

⁶ Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. Eur Heart J. 2017.

⁷ Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149(2):315-352.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni Allemagne	Oui (Octobre 2017)	AMM
Espagne Italie	Evaluation en cours	
Croatie Lituanie Belgique Pays-Bas	Non	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	14 mars 2012 (extension d'indication)
Indication	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire (EP) suite à une TVP aiguë chez l'adulte.
SMR (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
ASMR (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).
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{ère} intention.

Date de l'avis (motif de la demande)	12 juin 2013 (extension d'indication)
Indication	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.
SMR (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 ^{èmes} heures) de l'embolie pulmonaire.
ASMR (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.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{ère} intention.

Date de l'avis (motif de la demande)	17 décembre 2014 (réévaluation du SMR et renouvellement d'inscription)
Indication	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.
SMR (libellé)	Le service médical rendu par XARELTO reste important.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{ère} intention.

Date de l'avis (motif de la demande)	11 mai 2016 (Réévaluation de la place dans la stratégie thérapeutique ; évaluation des données au long cours pour XARELTO 20 mg)
Indication	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.
SMR (libellé)	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 ; - XARELTO 20 mg uniquement : important dans le traitement prolongé au-delà de 12 mois en prévention des récurrences d'EP et de TVP.
ASMR (libellé)	XARELTO 20 mg uniquement : ASMR V dans le traitement prolongé au-delà de 12 mois en prévention des récurrences d'EP et de TVP chez l'adulte
Place dans la stratégie thérapeutique	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 ^{ème} intention, à savoir dans les cas suivants <ul style="list-style-type: none"> 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.

Date de l'avis (motif de la demande)	24 janvier 2018 (Réévaluation du SMR, de l'ASMR, de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible à la demande de la Commission.)
Indication	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.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	ASMR V
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{ère} intention

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Cette demande d'inscription de XARELTO 10 mg en prévention prolongée des TVP et des EP, à l'issue d'un traitement anticoagulant initial d'au moins 6 mois, repose sur les résultats de l'étude EINSTEIN-CHOICE contrôlée *versus* acide acétylsalicylique.

Pour rappel, la Commission a déjà évalué le dosage à 20 mg dans cette indication, sur la base de l'étude EINSTEIN-EXTENSION contrôlée *versus* placebo. La nouvelle étude versée a également évalué l'intérêt de ce dosage à 20 mg dans cette indication.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données déjà disponibles pour XARELTO 20 mg dans la prévention prolongée : étude EINSTEIN-EXTENSION⁸

L'étude EINSTEIN-EXTENSION évaluant le rivaroxaban à la dose de 20 mg *versus* placebo dans la prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP a été examinée par la Commission dont les conclusions ont été rendues dans son avis daté du 11 mai 2016. La rubrique « résumé et discussion » de cet avis est rappelée ci-après :

« 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 20 mg 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 cette étude (n=1 197), le rivaroxaban 20 mg a été plus efficace que le placebo pour prévenir les 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 pendant l'étude. L'incidence des hémorragies majeures a été de 0,7% sous rivaroxaban versus 0% sous placebo. 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

⁸ 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.

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. »

9.1.2 Nouvelles données disponibles : étude EINSTEIN-CHOICE^{9,10}

9.1.2.1 Méthode

Etude EINSTEIN-CHOICE	
Objectif principal	Démontrer la supériorité du rivaroxaban 10 mg et du rivaroxaban 20 mg en une prise par jour par rapport à l'acide acétylsalicylique à la dose de 100 mg par jour en prévention prolongée des récurrences de TVP ou d'EP (fatales ou non) chez des patients déjà traités par anticoagulant pour un premier épisode de TVP et/ou d'EP pendant 6 à 12 mois.
Type d'étude	Etude de phase III multicentrique, internationale, randomisée, en double-aveugle, contrôlée <i>versus</i> acide acétylsalicylique.
Déroulement de l'étude	Patients recrutés dans 244 centres dont 24 en France (n=524 patients). Période de l'étude : du 5/03/2014 au 4/11/2016.
Critères d'inclusion	Patients ayant présenté une TVP ou une EP symptomatique documentée et traités pendant 6 à 12 mois par un traitement anticoagulant et sans interruption de traitement de plus d'une semaine.
Parmi les critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients chez lesquels un traitement par anticoagulant devait être poursuivi, - Clairance de la créatinine < 30 ml/min, - Saignement actif ou risque élevé de saignement contre-indiquant un anticoagulant, - Contre-indication listée dans le RCP du rivaroxaban ou de l'acide acétylsalicylique, - Traitement par antiagrégant plaquettaire, AINS ou inhibiteur puissant du CYP3A4 ou de la P-gp. - Maladie hépatique associée à une coagulopathie à l'origine d'un risque de saignement cliniquement significatif, - Espérance de vie inférieure à 6 mois.
Groupes de traitement	Randomisation centralisée 1 :1 :1 dans l'un des 3 groupes suivants : <ul style="list-style-type: none"> - rivaroxaban 10 mg x1/jour, - rivaroxaban 20 mg x1/jour, - acide acétylsalicylique 100 mg x1/jour.

⁹ Weitz JI, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J et al. Two doses of rivaroxaban versus aspirin for prevention of recurrent venous thromboembolism. Rationale for and design of the EINSTEIN CHOICE study. *Thromb Haemost* 2015;114:645-50.

¹⁰ Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211-1222.

	<p>La randomisation était stratifiée selon le pays et l'événement index (TVP ou EP avec ou sans TVP).</p> <p>La durée prévue du traitement était de 12 mois. Néanmoins pour les derniers patients randomisés, celle-ci pouvait n'être que de 6 ou 9 mois.</p> <p>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 comme recommandé par le RCP du rivaroxaban.</p>
Critère de jugement principal	<p>Efficacité : critère composite associant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - récurrence de TVP symptomatique, fatale ou non - récurrence d'EP symptomatique, fatale ou non, incluant les décès inexpliqués pour lesquels une EP ne peut être exclue.
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Critère principal de Tolérance : événements hémorragiques majeurs, définis selon les critères de l'<i>International Society on Thrombosis and Hemostasis</i> (ISTH)¹¹.</p> <p>Critères exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evénements thrombo-emboliques veineux et artériels (critère composite associant récurrences sous forme de TVP ou d'EP symptomatique, avec issue fatale ou non, infarctus du myocarde, AVC ischémiques et embolies systémiques hors système nerveux central). - critère composite associant récurrences sous forme de TVP ou d'EP symptomatique non fatale et mortalité globale, - bénéfice clinique net (critère composite associant les événements hémorragiques majeurs et les récurrences sous forme de TVP ou d'EP avec issue fatale ou non (critère principal), - les événements hémorragiques majeurs cliniquement pertinents¹².
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Selon une estimation de l'incidence des TVP ou EP de 5% dans le groupe acide acétylsalicylique, il a été prévu d'inclure 950 patients par groupe, soit 2 850 patients au total.</p> <p>La taille de l'échantillon a été calculée selon l'hypothèse d'une réduction du nombre d'événements de 70% dans le groupe rivaroxaban 20 mg (hypothèse identique à celle de l'étude EINSTEIN-EXTENSION) et de 60% dans le groupe rivaroxaban 10 mg, par rapport à l'acide acétylsalicylique. Afin de pouvoir conclure à la supériorité des deux doses de rivaroxaban avec une puissance de 90% et un risque alpha bilatéral de 0,05, il était attendu un total de 80 événements du critère principal de jugement. Cet effectif a été réévalué par la suite à 3 300 patients afin de tenir compte d'une incidence observée des récurrences moindre que celle initialement prévue et du nombre attendu de patients censurés.</p>
Analyse statistique	<p>Le délai entre la randomisation et la survenue du premier événement du critère principal a été analysé en utilisant un modèle à risques proportionnel de Cox stratifié par le type d'épisode index (TVP, EP avec ou sans TVP). Les tests ont été réalisés avec un risque alpha bilatéral de 0,05 (Hazard Ratio et IC à 95%).</p> <p>La période de traitement analysée était la durée prévue de traitement, soit 12 mois, 9 à moins de 12 mois ou 6 mois.</p> <p>Le critère principal a été analysé selon une procédure hiérarchique séquentielle :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) supériorité du rivaroxaban 20 mg par rapport à l'acide acétylsalicylique, 2) supériorité du rivaroxaban 10 mg par rapport à l'acide acétylsalicylique. <p>La comparaison des deux doses de rivaroxaban était exploratoire, cette comparaison a été ajoutée au protocole par un amendement du 15 novembre 2016 (p</p>

¹¹ Tout saignement cliniquement évident :

- associé à une chute de l'hémoglobine de 2 g/dl ou plus, ou
- associé à une transfusion d'au moins 2 culots érythrocytaires ou de sang total, ou
- touchant un organe critique, par exemple intracrânien, intrarachidien, intraoculaire, péricardique, intra-articulaire, intramusculaire avec syndrome du compartiment, rétro-péritonéal, ou fatal.

¹² Saignements non majeurs associés à une interruption de traitement de plus de 14 jours (critères ASA).

	non ajusté pour la multiplicité des tests). Des analyses en sous-groupes étaient prévues, en particulier selon que l'événement index était provoqué ou non, selon la présence ou non d'un antécédent d'ETE, la durée du traitement anticoagulant avant la randomisation, l'âge, le poids, la fonction rénale, le score de risque hémorragique RIETE, ou selon la fragilité des patients (la fragilité ayant été définie par un âge >75 ans, un poids ≤50 kg, ou une clairance de la créatinine <50 mL/min).
Populations analysées	<ul style="list-style-type: none"> - <u>population FAS</u> (<i>full analysis set</i>) : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude, - <u>population per protocole</u> : ensemble des patients randomisés n'ayant pas présenté de déviation majeure au protocole et dont l'observance était suffisante (> 80%). <p>Les analyses principales de l'efficacité et de la sécurité ont été réalisées en population FAS.</p>

9.1.2.2 Résultats

► Effectifs

Un total de 3 396 patients a été randomisé, parmi lesquels 3 365 ont été traités (population FAS) :

- 1 127 par rivaroxaban 10 mg,
- 1 107 par rivaroxaban 20 mg,
- 1 131 par acide acétylsalicylique¹³.

Tableau 1. Etude EINSTEIN-CHOICE : effectifs selon la population d'analyse.

n (%)	Rivaroxaban 10 mg	Rivaroxaban 20 mg	Acide acétylsalicylique
Patients randomisés	1136 (100)	1121 (100)	1139 (100)
Population FAS	1127 (99,2)	1107 (98,8)	1131 (99,3)
Population per protocole	1063 (93,6)	1046 (93,3)	1069 (93,9)

Environ 13% des patients de chacun des groupes rivaroxaban et 16% de ceux du groupe acide acétylsalicylique ont arrêté prématurément l'étude. Les raisons les plus fréquentes de cet arrêt ont été : un événement indésirable (rivaroxaban 10 mg : 4,5%, rivaroxaban 20 mg : 4,2%, acide acétylsalicylique : 4,1%), la décision du patient (rivaroxaban 10 mg : 2,6%, rivaroxaban 20 mg : 1,6%, acide acétylsalicylique : 2,3%) ou la survenue de l'événement clinique étudié (rivaroxaban 10 mg : 1,6%, rivaroxaban 20 mg : 1,4%, acide acétylsalicylique : 5,0%).

► Caractéristiques de la population

Les caractéristiques démographiques des patients étaient globalement similaires dans les trois groupes. Les patients étaient âgés en moyenne de 58,5 ans, 61% étaient âgés de moins de 65 ans et 12% de plus de 75 ans. Environ 70% des patients des 3 groupes avaient une fonction rénale normale (ClCr ≥ 80 ml/min) et environ 5% une insuffisance rénale modérée ou sévère.

La part des patients de plus de 75 ans et celle des patients en insuffisance rénale sévère étaient légèrement plus faible dans le groupe rivaroxaban 20 mg que dans les 2 autres groupes.

¹³ 31 patients ont été randomisés (rivaroxaban 10 mg : 9, rivaroxaban 20 mg : 14, acide acétylsalicylique : 8) mais n'ont jamais reçu le traitement de l'étude : 21 patients ont retiré leur consentement, chez 7 patients, il s'agissait d'une violation du protocole et 3 patients ont été enregistrés dans le système de réponse interactive par le centre investigateur bien qu'ils n'aient été ni pré-inclus, ni randomisés.

Tableau 2. Etude EINSTEIN-CHOICE : principales caractéristiques des patients (population FAS).

	Rivaroxaban 10 mg n=1127	Rivaroxaban 20 mg n=1107	Acide acétylsalicylique n=1131
Sexe, n (%)			
Femme	507 (45,0%)	505 (45,6%)	488 (43,1%)
Age			
Moyenne ± écart type	58,8 (14,7)	57,9 (14,7)	58,8 (14,7)
Médiane	61,0	59,0	60,0
Extrêmes	18-92	18-97	18-97
Classe d'âge, n (%)			
< 65 ans	678 (60,2%)	691 (62,4%)	684 (60,5%)
65 - 75 ans	316 (28,0%)	301 (27,2%)	301 (26,6%)
> 75 ans	133 (11,8%)	115 (10,4%)	(12,9%)
Poids (kg) Moyenne ± écart type	83,6 (18,1)	83,9 (18,9)	84,2 (19,2)
IMC (kg/m²) Moyenne ± écart type	28,69 (5,56)	28,77 (5,64)	28,83 (5,81)
Clairance de la créatinine, n (%)			
< 30 ml/min	2 (0,2%)	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)
30 - < 50 ml/min	49 (4,3%)	40 (3,6%)	63 (5,6%)
50 - < 80 ml/min	302 (26,8%)	279 (25,2%)	277 (24,5%)
≥ 80 ml/min	774 (68,7%)	787 (71,1%)	790 (69,8%)
Cancer actif, n (%)	27 (2,4%)	25 (2,3%)	37 (3,3%)
Patients fragiles*, n (%)	164 (14,8%)	149 (13,5%)	178 (15,7%)
Thrombophilie, n (%)	74 (6,6%)	79 (7,1%)	70 (6,2%)
Score de risque hémorragique RIETE			
Faible	411 (36,5%)	428 (38,7%)	425 (37,6%)
Intermédiaire	712 (63,2%)	677 (61,2%)	699 (61,8%)
Elevé	4 (0,4%)	2 (0,2%)	7 (0,6%)

* : âge >75 ans ou poids ≤50 kg ou clairance de la créatinine <50 mL/min

Événement index et facteurs de risque

L'ETEV qualifiant était non provoqué dans 41,3% des cas et provoqué dans 58,7% des cas. Environ 17% des patients présentaient un antécédent d'ETEV.

Les autres facteurs de risque d'ETEV les plus fréquents étaient une chirurgie ou un traumatisme récent (12,5%), une immobilisation prolongée (10,6%) ou la prise d'œstrogènes (5,1%). La part des patients avec un cancer actif était faible, légèrement plus élevée dans le groupe acide acétylsalicylique que dans les groupes rivaroxaban.

La majorité des patients (82,5%) n'avait pas d'antécédent d'ETEV avant celui index et un risque jugé faible de récurrence sous traitement anticoagulant (93,0%).

Tableau 3. Etude EINSTEIN-CHOICE : facteurs de risque thrombo-embolique (population FAS)

Événement qualifiant	Rivaroxaban 10 mg n=1127	Rivaroxaban 20 mg n=1107	Acide acétylsalicylique n=1131
ETEV index (au moment de la randomisation)			
Non provoqué	480 (42,6%)	441 (39,8%)	468 (41,4%)
Provoqué par un facteur de risque	647 (57,4%)	666 (60,2%)	663 (58,6%)
Persistant majeur ^a	28 (2,5%)	35 (3,2%)	39 (3,4%)
Persistant mineur ^b	462 (41,0%)	476 (43,0%)	466 (41,2%)
Transitoire mineur ^c	101 (9,0%)	104 (9,4%)	121 (10,7%)
Transitoire majeur ^d	56 (5,0%)	51 (4,6%)	37 (3,3%)
Patients ayant un antécédent d'ETEV	197 (17,5%)	198 (17,9%)	194 (17,2%)
Risque de récurrence d'ETEV pendant l'étude			
Risque élevé sous anticoagulant*	74 (6,6%)	65 (5,9%)	95 (8,4%)
Risque faible sous anticoagulant	1053 (93,4%)	1042 (94,1%)	1036 (91,6%)

^a : cancer actif, ^b : affection intestinale inflammatoire, paralysie d'un membre inférieur, insuffisance cardiaque congestive, IMC > 30 kg/m², insuffisance rénale [clairance de la créatinine < 50 ml/min], antécédent familial d'ETEV, thrombophilie connue, ^c : immobilisation en raison d'une affection médicale, voyage prolongé [> 8 heures], traitement hormonal, grossesse/post-partum, blessure de la jambe avec altération de la mobilité, ^d : traumatisme majeur ou chirurgie majeure.

* A risque élevé si cancer actif, CICr < 50 mL/min ou les deux.

L'événement qualifiant était le plus souvent une TVP proximale sans EP, dans environ la moitié des cas.

Tableau 4. Etude EINSTEIN-CHOICE : événement qualifiant (population FAS)

Événement qualifiant	Rivaroxaban 10 mg n=1127	Rivaroxaban 20 mg n=1107	Acide acétylsalicylique n=1131
TVP symptomatique sans EP	565 (50,1%)	565 (51,0%)	577 (51,0%)
TVP proximale confirmée	535 (47,5%)	539 (48,7%)	549 (48,5%)
TVP distale confirmée	25 (2,2%)	18 (1,6%)	22 (1,9%)
EP symptomatique sans TVP	381 (33,8%)	381 (34,4%)	366 (32,4%)
EP et TVP symptomatiques	179 (15,9%)	155 (14,0%)	181 (16,0%)
Événement index non confirmé	2 (0,2%)	6 (0,5%)	7 (0,6%)

► **Traitement anticoagulant antérieur**

L'épisode initial avait été traité le plus souvent par héparines puis relais par anticoagulants oraux directs (26%), par héparines puis relais par AVK (25%), par anticoagulants oraux directs seuls (22%) et par AVK seuls (17%). Le fondaparinux n'avait été prescrit qu'à 2 à 3% des patients selon les groupes. Lorsqu'un anticoagulant oral direct avait été prescrit, il s'agissait très majoritairement du rivaroxaban. En cas de traitement par héparine, il s'agissait très majoritairement d'HBPM.

La durée médiane de ce traitement anticoagulant avant la randomisation était de 7,1 mois (intervalle interquartile : 6,3 à 9,8 mois). La durée de traitement avait été < 6 mois pour 14,7% à 16,8% des patients selon le groupe, comprise entre 6 et 12 mois pour 72,8% à 75,2% des patients et supérieure à 12 mois pour 10,1% à 11,4% des patients.

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

La durée prévue de traitement était de 12 mois mais celle-ci a été inférieure pour près de la moitié des patients (patients randomisés plus tardivement). La durée médiane du traitement dans l'étude a été de 11,5 mois et la durée moyenne de 9,5 mois (< 6 mois pour 14,7% à 16,8% des patients selon le groupe, comprise entre 6 et 12 mois pour 72,8% à 75,2% des patients et supérieure à 12 mois pour 10,1% à 11,4% des patients).

Tableau 5. Étude EINSTEIN-CHOICE : durée du traitement pendant l'étude (population FAS)

	Rivaroxaban 10 mg n=1127	Rivaroxaban 20 mg n=1107	Acide acétylsalicylique n=1131
Médiane (intervalle interquartile), jours	353 (190 ; 362)	349 (189 ; 362)	350 (186 ; 362)
Moyenne ± SD	293 (96)	291 (97)	286 (101)
Répartition, n (%)			
Donnée non renseignée	6 (0,5%)	9 (0,8%)	10 (0,9%)
Moins de 6 mois	100 (8,9%)	97 (8,8%)	123 (10,9%)
6 à < 12 mois	460 (40,8%)	471 (42,5%)	462 (40,8%)
≥ 12 mois*	561 (49,8%)	530 (47,9%)	536 (47,4%)

Le taux d'interruption temporaire (médiane de 8 jours dans les 3 groupes) du traitement de l'étude a été de 13% dans le groupe rivaroxaban 10 mg, de 11,2% dans le groupe rivaroxaban 20 mg et de 11,6% dans le groupe acide acétylsalicylique. Le principal motif était la survenue d'un événement indésirable non hémorragique.

Au total, en prenant en compte le traitement antérieur, la durée traitement anticoagulant a été :

- < 12 mois pour 9,5% des patients,
- ≥12 mois et < 18 mois pour 34,9% des patients,
- ≥ 18 et < 24 mois pour 48,1% des patients,
- > 24 mois pour 7,4% des patients.

Parmi les 3 338 patients disposant d'un contact de suivi après l'arrêt du traitement de l'étude, 1 131 (33,9%) ont poursuivi un traitement antithrombotique, il s'agissait le plus souvent d'acide acétylsalicylique (chez 41,4% de ces patients), de rivaroxaban (chez 29,9%) ou d'apixaban (chez 14,4%).

► Traitements associés

Pendant le traitement de l'étude, environ 5% des patients de chacun des groupes (rivaroxaban 10 mg : 55 patients (4,9%), rivaroxaban 20 mg : 64 patients (5,8%) et acide acétylsalicylique : 64 patients (5,7%)) ont débuté un traitement par un autre antithrombotique de façon concomitante. Il s'agissait le plus souvent d'une héparine et plus rarement d'un antiagrégant plaquettaire.

► Résultats d'efficacité

Critère de jugement principal

L'incidence des récurrences de TVP et/ou d'EP symptomatiques, fatales ou non, a été moins élevée dans le groupe rivaroxaban 20 mg que dans le groupe acide acétylsalicylique 100 mg : 1,5% *versus* 4,4%, soit une réduction relative de 66% (HR= 0,34 [0,20 ; 0,59], $p<0,0001$).

La supériorité du rivaroxaban 20 mg par rapport à l'acide acétylsalicylique ayant été démontrée, la comparaison suivante prévue dans la procédure hiérarchique préétablie a pu être réalisée.

Le rivaroxaban 10 mg a ainsi également démontré sa supériorité par rapport à l'acide acétylsalicylique 100 mg sur la diminution du risque de récurrence d'ETEV symptomatique : 1,2% *versus* 4,4%, soit une réduction relative de 74% (HR=0,26 [0,14 ; 0,47] $p<0,0001$).

Tableau 6. EINSTEIN-CHOICE : résultats sur le critère principal de jugement.

	Rivaroxaban 20 mg n=1107	Rivaroxaban 10 mg n=1127	Acide acétylsalicylique n=1131
Critère principal de jugement, n (%)	17 (1,5)	13 (1,2)	50 (4,4)
Récidive sous forme de TVP	9 (0,8)	8 (0,7)	29 (2,6)
Récidive sous forme d'EP	6 (0,5)	5 (0,4)	19 (1,7)
EP fatale	0	0	1 (<0,1)
Décès inexpliqué avec EP non exclue	2 (0,2)	0	1 (<0,1)
Comparaisons	ANALYSE 1 Rivaroxaban 20 mg / acide acétylsalicylique	ANALYSE 2 Rivaroxaban 10 mg / acide acétylsalicylique	
Hazard ratio [IC95%]	0,34 [0,20 ; 0,59] $p<0,0001$	0,26 [0,14 ; 0,47] $p<0,0001$	

A noter que les résultats sur les critères individuels du critère de jugement principal sont en faveur d'une supériorité du rivaroxaban par rapport à l'acide acétylsalicylique sur le risque de récurrence d'une TVP ou le risque de récurrence d'une EP symptomatique, mais pas sur la mortalité totale (0 ou 1 décès selon les groupes).

Les résultats des analyses de sensibilité, notamment en population per protocole, ont confortés ceux de l'analyse principale.

S'agissant des analyses exploratoire sur le critère de jugement principal comparant le rivaroxaban 10 mg et l'acide acétylsalicylique 100 mg dans différents sous-groupes pré-spécifiés, les résultats ont été homogènes (pas d'interaction mise en évidence), en particulier selon que l'événement index était provoqué ou non, selon la présence ou non d'un antécédent d'ETEV, selon la durée du traitement anticoagulant avant la randomisation, ou selon la fragilité des patients (la fragilité ayant été définie par un âge >75 ans, un poids ≤ 50 kg, ou une clairance de la créatinine <50 mL/min). S'agissant de la comparaison rivaroxaban 20 mg/acide acétylsalicylique, les résultats suggèrent une interaction entre l'efficacité du traitement et le type d'événement initial (provoqué/non provoqué), la présence d'une thrombophilie et la région géographique.

Analyses exploratoires

L'ensemble des analyses présentées ci-après sont à interpréter avec prudence compte tenu de leur caractère exploratoire en raison de la multiplicité des tests.

Comparaison rivaroxaban 10 mg et rivaroxaban 20 mg

La comparaison des deux doses de rivaroxaban (20 mg *versus* 10 mg) pour le critère de jugement principal a été réalisée à titre exploratoire : HR= 1,34, IC95% : [0,65 ; 2,75], NS.

Critères secondaires de jugement (cf. méthode)

L'analyse des critères de jugement secondaires « Événements thrombo-emboliques veineux et artériels » et « récurrences sous forme de TVP ou d'EP symptomatique non fatale et mortalité toutes causes » suggèrent une supériorité du rivaroxaban 10 mg et du rivaroxaban 20 mg par rapport à l'acide acétylsalicylique pour réduire leur risque de survenue.

Bénéfice clinique net

Le bénéfice clinique net a été estimé à partir d'un critère composite associant les événements hémorragiques majeurs et les récurrences sous forme de TVP ou d'EP avec issue fatale ou non (critère principal). Le bénéfice clinique net est apparu favorable au rivaroxaban 10 mg par rapport à l'acide acétylsalicylique (population FAS : 1,5% *versus* 4,7% ; HR = 0,32 ; IC 95% [0,18-0,55]). Les résultats étaient du même ordre s'agissant de la comparaison entre le rivaroxaban 20 mg et l'acide acétylsalicylique.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues de l'étude EINSTEIN-CHOICE

Les analyses de tolérance ont été réalisées sur la population FAS.

► **Risque hémorragique**

Saignements majeurs (critère principal de tolérance)

L'incidence des événements hémorragiques majeurs a été faible et similaire dans l'ensemble des groupes. Ils ont été observés chez 5 patients (0,4%) du groupe rivaroxaban 10 mg, 6 patients (0,5%) du groupe rivaroxaban 20 mg et chez 3 patients (0,3%) du groupe acide acétylsalicylique. Ces hémorragies ont été fatales chez 2 patients, 1 patient du groupe rivaroxaban 20 mg (dissection aortique) et 1 patient du groupe acide acétylsalicylique (hémorragie intracrânienne).

Tableau 7. Etude EINSTEIN –CHOICE : événements hémorragiques majeurs (population FAS)

Evénements, n (%)	Rivaroxaban 10 mg n=1127	Rivaroxaban 20 mg n=1107	Acide acétylsalicyli que n=1131
Evénements hémorragiques majeurs (définition ISTH), n (%)	5 (0,4)	6 (0,5)	3 (0,3)
Hémorragies fatales	0	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Hémorragies touchant un organe critique, non fatales	2 (0,2)	4 (0,4)	1 (<0,1)
Intracrâniennes	1 (<0,1)	3 (0,3)	1 (<0,1)
Hémorragies ne touchant pas un organe critique, non fatales, ayant entraîné une chute de l'hémoglobine ou nécessité une transfusion	3 (0,3)	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Gastro-intestinales	2 (0,2)	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Intra-abdominales, site non précisé	1 (<0,1)	0	0
Comparaisons	Rivaroxaban 10 mg / acide acétylsalicylique	Rivaroxaban 20 mg / acide acétylsalicylique	
Hazard ratio (IC95%)	1,64 (0,39 ; 6,84)	2,01 (0,50 ; 8,04)	
p*	0,5005	0,3265	

Autres saignements

Des saignements non majeurs cliniquement pertinents (NMCP) selon la définition ASA¹⁴ ont été observés chez 1,1% des patients du groupe rivaroxaban 10 mg, 1,5% des patients du groupe rivaroxaban 20 mg et chez 1,1% des patients du groupe acide acétylsalicylique. Selon la définition

¹⁴ Selon la définition ASA : saignements ne répondant pas à la définition d'un événement hémorragique majeur et ayant entraîné l'arrêt du traitement pendant plus de 14 jours.

ISTH, leur incidence a été de 2,0% dans le groupe rivaroxaban 10 mg, 2,7% dans le groupe rivaroxaban 20 mg et de 1,8% dans le groupe acide acétylsalicylique.

Les autres saignements, ne répondant pas à la définition d'un événement hémorragique majeur ou d'un saignement non majeur cliniquement pertinent (définition ASA), ont été observés chez 12,1% patients du groupe rivaroxaban 10 mg, chez 15,5% des patients du groupe rivaroxaban 20 mg et chez 11,3% des patients du groupe acide acétylsalicylique.

L'incidence globale des saignements majeurs ou NMCP selon la définition ISTH a été de 2,4% dans le groupe rivaroxaban 10 mg, 3,3% dans le groupe rivaroxaban 20 mg et de 2,0% dans le groupe acide acétylsalicylique.

Un saignement mineur, selon la définition ISTH, a été observé chez 11,8% patients du groupe rivaroxaban 10 mg, chez 14,5% patients du groupe rivaroxaban 20 mg et chez 10,8% patients du groupe acide acétylsalicylique.

L'incidence globale des saignements confirmés de tous types (définition ISTH) est apparue plus élevée dans le groupe rivaroxaban 20 mg que dans les autres groupes.

Tableau 8. Etude EINSTEIN –CHOICE : tous saignements confirmés selon la définition ISTH (population FAS)

Evénements, n (%)	Rivaroxaban 10 mg n=1127	Rivaroxaban 20 mg n=1107	Acide acétylsalicyli que n=1131
Tous saignements confirmés (définition ISTH)	151 (13,4%)	188 (17,0%)	138 (12,2%)
Saignement majeur	5 (0,4%)	6 (0,5%)	3 (0,3%)
Saignement non majeur cliniquement pertinent	22 (2,0%)	30 (2,7%)	20 (1,8%)
Saignement autres	133 (11,8%)	160 (14,5%)	122 (10,8%)

Les arrêts de traitement en raison d'un saignement ont concerné 1,0% des patients des groupes rivaroxaban 10 mg et acide acétylsalicylique, et 1,6% des patients du groupe rivaroxaban 20 mg.

► **Autres événements indésirables et décès**

Un pourcentage comparable de patients a présenté au moins un événement indésirable (EI) dans les trois groupes de traitement : respectivement 15,9% et 16,2% dans les groupes rivaroxaban 10 mg et 20 mg et 15,5% dans le groupe acide acétylsalicylique. L'incidence de ceux considérés comme imputables au traitement a été respectivement de 3,2%, 2,8%, et 2,3%.

Un EI grave a été observé chez environ 7% des patients (acide acétylsalicylique : 7,0% ; rivaroxaban 10mg : 6,9% ; rivaroxaban 20mg : 7,4%). Les plus fréquents ont été :

- des pneumonies : 0,5% (n=5) du groupe rivaroxaban 20 mg, 0,2% (n=2) du groupe rivaroxaban 10 mg et 0,3% (n=3) du groupe acide acétylsalicylique,
- des arthrites : 0,4% (n=5) du groupe acide acétylsalicylique et 0,3% (n=3) du groupe rivaroxaban 10 mg,
- des infections de l'appareil urinaire : 0,4% (n=4) du groupe rivaroxaban 20 mg et 0,2% (n=2) du groupe rivaroxaban 10 mg.

Ces EI graves ont été jugés imputables au traitement chez 1 patient du groupe rivaroxaban 10 mg (urticaire), 3 patients du groupe rivaroxaban 20 mg (anémie ferriprive, arthrite bactérienne et prurit généralisé) et chez 1 patients du groupe acide acétylsalicylique (thrombophlébite).

Un EI fatal a été observé chez 2 patients (0,2%) des groupes rivaroxaban 10 mg et acide acétylsalicylique et chez 7 patients (0,6%) du groupe rivaroxaban 20 mg.

Les EI ont entraîné l'arrêt du traitement de l'étude chez 4% des patients sous acide acétylsalicylique et 4,3% de ceux sous rivaroxaban. Il s'agissait le plus souvent d'une fibrillation atriale (0,5%) ou de douleurs abdominales (<0,5%).

Un total de 20 patients sont décédés après la randomisation (événements adjudiqués) : 10 dans le groupe rivaroxaban 20 mg (0,9%), 3 dans le groupe rivaroxaban 10 mg (0,3%) et 7 dans le groupe

acide acétylsalicylique (0,6%). Parmi ces décès, 7 ont fait suite à la survenue d'un évènement d'intérêt (1 EP, 3 décès inexpliqués pour lesquels une EP ne pouvait être exclue, 1 IDM, 1 hémorragie pendant le traitement et 1 hémorragie après l'arrêt du traitement). La plupart de ces décès (n=17/20) sont survenus pendant la période de traitement.

9.2.2 Données de pharmacovigilance

Les données issues du dernier PBRER/PSUR pour XARELTO (rivaroxaban) tous dosages et toutes indications confondus, couvrant la période du 16 septembre 2016 au 15 septembre 2017, ont été évaluées par l'EMA. Au 15 septembre 2017, l'exposition cumulée mondiale à XARELTO depuis le début de sa commercialisation est estimée à 16 937 186 patients-années.

Cette évaluation a notamment conduit à des modifications de RCP depuis le dernier examen par la Commission (avis de réévaluation de XARELTO en date du 14 janvier 2018) :

- Ajout du risque de syndrome DRESS aux sections 4.4 Mises en gardes et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables (fréquence « très rare »). Pour rappel, les risques de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique avaient été ajoutés au RCP de XARELTO en juin 2017 en tant qu'effets indésirables très rares.
- Ajout du risque de réactions anaphylactiques, incluant des chocs anaphylactiques, en section 4.8 (fréquence « très rare »).

Il est par ailleurs rappelé le risque d'interaction avec les antidépresseurs (IRSS et ISRN) figurant en sections 4.4 et 4.5, « interactions médicamenteuses » du RCP.

Dans le cadre du PGR, les erreurs médicamenteuses et l'utilisation hors AMM font toujours l'objet d'activités de pharmacovigilance de routine. Par ailleurs un signal concernant le risque d'embolies de cholestérol est en cours d'évaluation à l'EMA, pour l'ensemble des AOD.

9.2.3 Autres données de tolérance

Le laboratoire a informé la Commission d'une mise à jour du RCP afin d'intégrer les résultats de l'étude PIONEER AF-ICP ayant évalué XARELTO chez des patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire bénéficiant d'une ICP avec pose de stent. Les patients ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT ont été exclus.

L'objectif principal était l'évaluation de la sécurité de XARELTO. Les données d'efficacité (y compris les événements thromboemboliques) dans cette population sont limitées.

Cette étude multicentrique, ouverte, randomisée, ayant inclus 2 124 patients, a comparé la sécurité de deux schémas thérapeutiques du rivaroxaban et un schéma thérapeutique d'un AVK :

- rivaroxaban 15 mg une fois par jour (ou 10 mg une fois par jour chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min) associé à un inhibiteur du récepteur P2Y12.
- rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour associé à une bithérapie antiplaquettaire (clopidogrel 75 mg [ou un autre inhibiteur du récepteur P2Y12] associé à l'acide acétylsalicylique) à faible dose pendant 1, 6 ou 12 mois, suivi du rivaroxaban 15 mg (ou 10 mg chez les patients avec une clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) une fois par jour associé à l'AAS à faible dose.
- AVK à dose ajustée associé à une bithérapie antiplaquettaire pendant 1, 6 ou 12 mois, suivi d'un AVK à dose ajustée associé à l'AAS à faible dose.

Chacun des schémas thérapeutiques du rivaroxaban a montré une réduction significative du risque de saignement cliniquement significatif (critère principal) par rapport au schéma avec AVK.

09.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'intérêt de XARELTO (rivaroxaban) 10 mg en prévention prolongée, au-delà de 6 mois, des récidives de TVP et des EP repose sur les résultats de l'étude EINSTEIN-CHOICE.

Cette étude a comparé le rivaroxaban 20 mg et 10 mg en une prise par jour par rapport à l'acide acétylsalicylique 100 mg en une prise par jour, chez des patients ayant déjà reçu un anticoagulant pendant 6 à 12 mois suite à un épisode d'EP ou de TVP symptomatique et n'ayant pas d'indication évidente de poursuite.

La durée de traitement supplémentaire était au maximum de 12 mois, dans la continuité du traitement précédent.

Un total de 3 365 patients a été randomisé. Cette étude a majoritairement inclus des patients ayant eu un événement thromboembolique veineux provoqué (58,7% des cas), en raison d'un facteur de risque mineur persistant pour environ 70% d'entre eux. Il s'agissait d'une TVP proximale sans EP dans environ la moitié des cas. La durée médiane du traitement avant l'étude a été de 7,1 mois.

Les caractéristiques des patients étaient globalement similaires dans les trois groupes. Les patients étaient âgés en moyenne de 58,5 ans, avec 12% de patients âgés de plus de 75 ans. Environ 30% des patients avaient une fonction rénale altérée dont 5% une insuffisance rénale modérée ou sévère. La part des patients avec un cancer actif était faible (<3%).

La durée moyenne du traitement dans l'étude a été de 9,5 mois, au maximum de 12 mois (50% des patients). Au total, en prenant en compte le traitement antérieur, la durée traitement anticoagulant était comprise entre 18 et 23 mois pour 48,1% des patients et supérieure à 24 mois pour 7,4% des patients seulement.

Le critère de jugement principal était l'incidence des récurrences d'ETEVS symptomatiques, critère composite associant les récurrences de TVP ou les EP symptomatiques, fatales ou non fatales. Ce critère a été analysé de façon séquentielle, la comparaison rivaroxaban 20 mg (R20) à l'acide acétylsalicylique devant être analysée en premier, suivie de la comparaison rivaroxaban 10 mg (R10) à l'acide acétylsalicylique. La comparaison des deux doses de rivaroxaban a été réalisée à titre exploratoire, l'étude n'étant pas suffisamment puissante.

L'incidence des récurrences symptomatiques de TVP ou d'EP, fatales ou non, a été plus faible sous rivaroxaban 20 mg et 10 mg que sous acide acétylsalicylique 100 mg avec respectivement :

- 1,5% dans le groupe R20 mg *versus* 4,4% dans le groupe acide acétylsalicylique (HR=0,34 ; IC95% [0,20 ; 0,59], $p<0,0001$) ;
- et 1,2% dans le groupe R10 mg *versus* 4,4% dans le groupe acide acétylsalicylique (HR=0,26 ; IC95% [0,14 ; 0,47], $p<0,0001$).

Il n'a pas été retrouvé d'hétérogénéité dans les différents sous-groupes pré-spécifiés testés (niveau d'insuffisance rénale, patients fragiles, caractère provoqué de l'événement index,...).

S'agissant du risque hémorragique, l'incidence des événements majeurs a été faible dans les différents groupes : 0,5% dans le groupe rivaroxaban 20 mg, 0,4% dans le groupe rivaroxaban 10 mg et 0,3% dans le groupe acide acétylsalicylique. L'incidence globale des saignements confirmés de tous types (définition ISTH) est apparue plus élevée dans le groupe rivaroxaban 20 mg que dans les groupes rivaroxaban 10 mg et acide acétylsalicylique 100 mg (17,0% *versus* 13,4% et 12,2% respectivement).

L'incidence globale des événements indésirables de tout type a été comparable dans les trois groupes de traitement et il n'a pas été mis en évidence de nouveau signal pour le rivaroxaban.

Un total de 20 patients sont décédés après la randomisation (événements adjudiqués) : 10 dans le groupe rivaroxaban 20 mg (0,9%), 3 dans le groupe rivaroxaban 10 mg (0,3%) et 7 dans le groupe acide acétylsalicylique (0,6%).

A titre exploratoire, le bénéfice clinique net a été évalué au travers d'un critère composite associant récurrence de TVP et d'EP fatales ou non (critère principal) et hémorragies majeures. Celui-ci est apparu favorable au rivaroxaban 10 mg par rapport à l'acide acétylsalicylique (1,5% *versus* 4,7% ; HR = 0,32 ; IC 95% [0,18-0,55]). Les résultats étaient du même ordre s'agissant de la comparaison entre le rivaroxaban 20 mg et l'acide acétylsalicylique.

Pour rappel, une étude avait déjà évalué l'intérêt de XARELTO 20 mg dans la prévention prolongée (à l'issue d'un traitement initial de 6 à 12 mois) des récurrences de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires (étude EINSTEIN-EXTENSION), également chez des patients n'ayant pas d'indication à poursuivre le traitement anticoagulant. Cette étude, déjà évaluée par la Commission, avait démontré la supériorité du rivaroxaban 20 mg par rapport au placebo pour réduire le risque de récurrence d'ETE (HR = 0,185 ; IC 95% [0,087 - 0,393]), avec une incidence d'hémorragies majeures respectivement de 0,7% et 0%. Les populations incluses dans ces 2 études n'étaient pas superposables, en notant notamment que les patients traités pour un événement non provoqué représentaient 73% des patients inclus dans EINSTEIN-EXTENSION et 40% dans EINSTEIN-CHOICE.

Selon le rapport d'étude, le rationnel pour la mise en place de l'étude EINSTEIN-CHOICE était d'évaluer si le rivaroxaban 10 mg ne pouvait pas représenter une nouvelle option thérapeutique dans la prévention au long cours des récurrences de TVP et d'EP, permettant aux cliniciens d'adapter individuellement la dose de rivaroxaban selon le profil de risque du patient.

Les résultats de cette étude ont ainsi conduit à modifier les recommandations posologiques de XARELTO dans cette indication. Désormais, lorsqu'une prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP est indiquée à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois, la dose recommandée de rivaroxaban est de 10 mg en une prise quotidienne. Le dosage à 20 mg a été restreint aux patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé (par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récurrence de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée).

Discussion

- Le choix de l'acide acétylsalicylique comme comparateur est discutable. Ce choix reposait notamment sur les résultats de deux études, WARFASA¹⁵ et ASPIRE, ayant comparé l'acide acétylsalicylique au placebo en prévention prolongée. Ces études ont montré une réduction relative du risque de récurrence modeste au regard de celle observée avec les anticoagulants oraux, ce qui justifie sa place très limitée dans les recommandations internationales. En notant que l'acide acétylsalicylique n'a pas d'AMM dans le traitement des TVP/EP et la prévention des récurrences, contrairement aux AVK ou à l'apixaban. Cette étude ne permet ainsi pas de positionner le rivaroxaban 10 mg par rapport aux autres anticoagulants oraux disponibles dans la prévention prolongée.
- La taille de l'effectif et le schéma de l'étude ne permettent pas de démontrer une non-infériorité du rivaroxaban à dose réduite (10 mg) par rapport au rivaroxaban à dose pleine (20 mg), en particulier chez les sous-groupes de patients à haut risque de récurrence. Or un enjeu majeur est de déterminer si, chez des patients ayant un risque élevé de récurrence, tel qu'un premier épisode de MVTE non provoquée ou, a fortiori, une MVTE non provoquée récidivante ou associée à un facteur persistant, le rivaroxaban à dose réduite (10 mg) est non-inférieur sur le risque de récurrence thrombo-embolique veineux et supérieur sur le risque hémorragique comparé à rivaroxaban poursuivi à dose pleine (20 mg).
- La durée du traitement anticoagulant supplémentaire reçu dans le cadre de l'étude était courte par rapport à une indication théorique d'anticoagulation au long cours, potentiellement sans date d'arrêt prédéfinie.
- Les patients chez lesquels la poursuite d'un traitement anticoagulant à dose thérapeutique était indiquée au-delà du traitement initial de 6 à 12 mois ont été exclus de l'étude sans être définis. Les éléments ayant motivé la décision de l'investigateur de prolonger le traitement au-delà de 6 ou 12 mois ne sont pas connus. La population étudiée était à risque modéré de récurrence thrombo-embolique avec 60% des patients inclus ayant un facteur provoquant de MVTE associé, ce qui n'est pas a priori la population cible d'une extension de traitement au-delà de 6 mois de traitement initial.
- les patients inclus étaient relativement jeunes (moyenne 58 ans), avaient un poids moyen élevé (83 kg) et peu avaient une clairance de la créatinine altérée. La transposabilité des

¹⁵ Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al ; WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2012 May 24;366(21):1959-67.

résultats à une population plus âgée, à fonction rénale altérée et/ou à risque hémorragique plus élevé n'est pas assurée. Les résultats sont également difficilement transposables aux patients atteints de cancer du fait de leur faible représentativité dans l'étude.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, qui ne permettent pas de comparaisons avec les traitements anticoagulants déjà disponibles pour la prévention au long cours des TVP et EP, l'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. En conséquence, XARELTO 10 mg n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical déjà couvert identifié.

09.4 Programme d'études

Un dossier a été déposé à l'EMA sur la base de l'étude de phase III COMPASS avec une demande d'extension d'indication : «Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques. ». L'AMM a été obtenu le 23 août 2018.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

010.1 Stratégie thérapeutique

► Traitement initial des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires

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-thrombotique, hypertension artérielle pulmonaire chronique).

Le traitement anticoagulant comprend par voie parentérale une HNF, une HBPM avec un relais précoce par AVK. En l'absence de risque hémorragique important (ce qui exclut les patients de petits poids, avec une insuffisance rénale modérée à sévère, très âgés), le fondaparinux par voie SC (ARIXTRA) représente une alternative aux héparines. Par rapport aux HNF, l'intérêt des HBPM et du fondaparinux réside dans leurs commodités d'emploi (1 ou 2 administrations quotidiennes par voie SC versus mise en place d'un abord veineux pour une perfusion IV continue), avec une surveillance biologique simplifiée chez certains patients. Le fondaparinux ne semble pas exposer les patients au risque de survenue d'une thrombopénie d'origine immuno-allergique, contrairement aux HNF et dans une moindre mesure aux HBPM. Les héparines nécessitent une surveillance plaquettaire.

Selon la gravité de l'embolie pulmonaire, sa prise en charge initiale est hospitalière (en soins intensifs) ou ambulatoire. Le traitement vise à éviter le décès, le risque de récurrence et de survenue de complications. Le traitement anticoagulant de référence est une HNF (administrée par voie IV à la seringue électrique), quel que soit le degré de gravité. Un relais par anticoagulant oral doit être mis en œuvre rapidement. Chez les patients ayant une embolie pulmonaire non compliquée, sans défaillance hémodynamique ou ne nécessitant pas une thrombolyse, une HBPM (la tinzaparine notamment) peut représenter une alternative aux HNF. En l'absence de risque hémorragique important (ce qui exclut les patients de petits poids, avec une insuffisance rénale modérée à sévère, très âgés), le fondaparinux par voie SC (ARIXTRA) est une autre alternative.

Les anticoagulants oraux d'action directe¹⁶, apixaban (ELIQUIS), rivaroxaban (XARELTO) et edoxaban (LIXIANA), représentent des alternatives de 1^{ère} intention dans ces deux indications. Selon la spécialité, ils sont prescrits d'emblée ou en relais précoce d'un anticoagulant parentéral.

¹⁶ Le dabigatran (PRADAXA), bien qu'ayant fait l'objet d'études dans cette indication, n'a pas été évalué par la Commission de la Transparence et n'est donc pas remboursable.

Néanmoins la Commission n'est pas favorable à leur utilisation dans certaines populations fragiles peu représentés dans les études disponibles (patient > 75 ans ou insuffisant rénal ou de faible poids), en raison d'une possible majoration du risque hémorragique. A noter que pour le rivaroxaban les données reposent sur une étude pivot réalisée en ouvert, pouvant conduire à une sur-estimation de la quantité d'effet.

Aucune étude n'a comparé les AOD entre eux ou au fondaparinux (voie SC).

En cas d'embolie pulmonaire à haut risque d'instabilité hémodynamique ou susceptibles de bénéficier d'une thrombolyse ou d'une embolectomie pulmonaire, de risque hémorragique élevé, d'insuffisance rénale sévère et en périopératoire, l'HNF reste le traitement de choix.

► **Durée du traitement anticoagulant et prévention prolongée des récurrences**

La durée optimale de traitement initial, généralement comprise entre 3 et 12 mois, doit être fonction du contexte de survenue de l'événement initial et des caractéristiques du patient. 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 est à envisagée en présence de facteurs de risques majeurs permanents (par ex. : cancer en cours de traitement ou syndrome des anti-phospholipides) ou d'un ETEV idiopathique. Les recommandations de bonne pratique de l'Afssaps de 2009¹⁷ suggèrent des facteurs de modulations pour un allongement ou une réduction de ces durées de traitement (par ex. : thrombophilie, risque hémorragique élevé, préférences du patient).

Quand une prolongation de l'anticoagulation au-delà du traitement initial conventionnel est envisagée, les AVK, l'apixaban et le rivaroxaban 20 mg peuvent être prescrits¹⁸. L'intérêt de l'apixaban 2,5 mg et celui du rivaroxaban 20 mg en traitement prolongé ont été évalués *versus* placebo jusqu'à 12 mois de traitement supplémentaires après un traitement initial de 3 à 12 mois, essentiellement chez des patients à faible risque hémorragique. On ne dispose pas de données permettant de comparer les différents anticoagulants oraux (AVK et AOD) entre eux dans la prévention prolongée des récurrences.

Les critères de sélection des patients pouvant bénéficier de cette stratégie ne sont pas clairement définis et les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la durée optimale de traitement. Le risque de récurrence d'ETEV est multifactoriel, associant parfois des facteurs de risque persistants et des facteurs de risque transitoires pouvant évoluer dans le temps. La décision de poursuivre, ainsi que la durée de traitement et le choix de l'anticoagulant, doivent ainsi être considérés au cas par cas après évaluation du bénéfice attendu sur la diminution du risque de récurrence par rapport au risque hémorragique, tenant également compte des préférences du patient. 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.

Chez les patients recevant une anticoagulation prolongée, l'intérêt de sa poursuite doit être réévalué de façon régulière (à minima annuellement) afin de prendre en compte tout nouvel élément susceptible de le remettre en cause.

A noter que les recommandations de bonnes pratiques cliniques internationales récentes^{6,7} s'accordent pour suggérer une anticoagulation prolongée chez les patients les plus à risque de récurrence d'ETEV (ex : ETEV idiopathique, récurrence d'ETEV), en l'absence de risque hémorragique élevé. Celles-ci restent imprécises quant à la durée optimale de traitement.

► **Cas des patients ayant un cancer**

Pour le traitement initial et jusqu'à 10 jours de traitement, tous les médicaments antithrombotiques injectables ayant l'AMM peuvent être utilisés, notamment HBPM à dose curative, HNF,

¹⁷ Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. Recommandations de bonne pratique. Afssaps. Décembre 2009.

¹⁸ Le dabigatran (PRADAXA) dispose d'une AMM pour le traitement des ETEV et la prévention des récurrences mais n'a pas été évalué par la commission de la Transparence. Il n'est donc pas remboursable. L'edoxaban n'a pas été évalué dans le traitement prolongé.

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.

La Commission n'est pas favorable à l'utilisation des différents AOD chez ces patients, car très peu représentés dans les études.

010.2 Place de XARELTO 10 mg dans la stratégie thérapeutique

XARELTO 10 mg représente une option thérapeutique de 1^{ère} intention quand une prolongation de l'anticoagulation est envisagée à l'issue d'un traitement initial d'au moins 6 mois. Son intérêt a été démontré *versus* acide acétylsalicylique 100 mg chez des patients à risque modéré de récurrence thrombo-embolique et qui n'étaient pas à risque hémorragique élevé. On ne dispose pas de données au-delà d'un an de traitement supplémentaire.

Le RCP mentionne désormais que « lorsqu'une prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une prise quotidienne » et que « chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé (par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récurrence de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec Xarelto 10 mg en une prise quotidienne), la dose de 20 mg en une prise quotidienne doit être envisagée ». **Néanmoins, en l'absence de données méthodologiquement recevables permettant d'apprécier la différence de quantité d'effet entre les deux dosages de rivaroxaban sur le risque de récurrence thrombo-embolique veineux et le risque hémorragique, en particulier chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, la Commission ne peut se prononcer sur la place respective de ces deux dosages selon le profil du patient.**

Le choix entre le dosage à 10 mg et celui à 20 mg, de même que la durée de traitement optimale, doivent être laissés à l'appréciation du praticien après évaluation individuelle approfondie du bénéfice attendu sur la réduction du risque de récurrence par rapport au risque de saignement.

La Commission souhaite souligner l'importance d'une réévaluation régulière d'un traitement anticoagulant prolongé afin de prendre en compte tout nouvel élément clinique susceptible de remettre en cause la pertinence de son maintien.

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

011.1 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 maladie grave pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).

► XARELTO 10 mg est un traitement à visée préventive des récurrences de TVP et d'EP, lorsqu'un indiqué à l'issue d'un traitement anticoagulant initial d'au moins 6 mois.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de XARELTO 10 mg est important dans la prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP.

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

► XARELTO 10 mg est un traitement de 1^{ère} intention.

► Intérêt de santé publique :

- La maladie thromboembolique veineuse est une maladie grave pouvant engager le pronostic vital ou entraîner des séquelles importantes.
 - En l'absence de traitement, le risque de récurrence d'ETEVE serait de l'ordre de 30% à 5 ans chez les patients les plus à risque,
 - Le besoin médical est couvert dans la prévention prolongée des récurrences d'ETEVE au-delà de 6 mois,
 - L'absence de réponse au besoin identifié (impact sur la morbi-mortalité),
 - L'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ou l'organisation des soins,
- XARELTO 10 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XARELTO 10 mg est important lorsqu'une prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP est indiquée à l'issue d'un traitement initial d'au moins 6 mois.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de XARELTO 10 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en prévention prolongée des récurrences de TVP et EP, à l'issue d'un traitement anticoagulant initial d'au moins 6 mois.

Les nouvelles données cliniques ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission relatives à XARELTO 20 mg dans cette indication (cf. avis du 11 mai 2016).

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de rivaroxaban 10 mg *versus* acide acétylsalicylique 100 mg sur l'incidence des récurrences de TVP ou d'EP symptomatiques, fatales ou non, sans augmentation du risque d'hémorragies majeures, dans une population hétérogène,
- de l'absence d'étude clinique ayant comparé XARELTO 10 mg aux comparateurs cliniquement pertinents que sont les autres anticoagulants oraux pouvant être prescrits dans cette indication (dont XARELTO 20 mg),

- de l'absence de données cliniques au-delà de 12 mois de prolongation de l'anticoagulation, durée courte au regard d'une indication théorique au long cours potentiellement sans date d'arrêt définie,
- des interrogations sur l'identification des patients pouvant bénéficier d'une prolongation de l'anticoagulation et sur la durée optimale de traitement, auxquelles l'étude EINSTEIN-CHOICE ne permet pas de répondre,

La Commission considère que XARELTO 10 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP à l'issue d'un traitement initial d'au moins 6 mois.

011.3 Population cible

La population cible des spécialités XARELTO n'est pas modifiée par cette extension d'indication qui concerne déjà le dosage à 20 mg.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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