



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 8 JUILLET 2020

*rivaroxaban*

**XARELTO 10 mg, 15 mg et 20 mg, comprimé pelliculé**

Réévaluation

#### ► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans les indications de l'AMM.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La place de XARELTO (rivaroxaban) dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée pour l'ensemble de ses indications.

Dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et la prévention des récurrences, la Commission considère que XARELTO (rivaroxaban) n'a toujours pas de place chez les patients avec un cancer actif, y compris chez les patients à faible risque hémorragique, faute de données cliniques suffisantes.

Motifs de l'examen	Renouvellement d'inscription Réévaluation de la place dans la stratégie thérapeutique dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences uniquement dans la population des patients atteints de cancer actif
Indications concernées	<u>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 : XARELTO 15 mg et 20 mg</u>  <u>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 : XARELTO 10 mg, 15 mg, 20 mg, 15 mg + 20 mg</u>  <u>Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou) : uniquement XARELTO (rivaroxaban) 10 mg</u>
SMR	Maintien du SMR IMPORTANT dans toutes les indications de l'AMM
ASMR	Sans objet
ISP	L'appréciation précédente n'est pas modifiée : XARELTO (rivaroxaban) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Depuis la dernière évaluation par la commission de la transparence du 24 janvier 2018 <sup>3</sup> , la place de XARELTO (rivaroxaban) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. Le rivaroxaban reste un traitement de 1 <sup>ère</sup> intention.  Après prise en compte des données déposées dans le cadre d'une demande de réévaluation dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) et la prévention des récurrences chez les patients avec cancer actif, la Commission considère que XARELTO (rivaroxaban) n'a toujours pas de place dans cette population y compris chez les patients à faible risque hémorragique, faute de données cliniques suffisantes, à savoir : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Des effectifs trop faibles de patients avec cancer actif inclus dans les études EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE pour permettre de conclure quant à l'efficacité et à la tolérance du rivaroxaban en comparaison au traitement par énoxaparine/warfarine dans cette population,</li> <li>- Des nouvelles données présentées, en particulier de l'étude SELECT-D dite « pilote » dont l'objectif était d'estimer de façon descriptive l'incidence des récurrences d'événements thromboemboliques chez des patients avec un cancer actif traités 6 mois par daltéparine ou rivaroxaban en vue d'évaluer la faisabilité d'une étude de phase III, étude qui n'a pas été réalisée par la suite. A noter que cette étude pilote suggère un bénéfice du rivaroxaban par rapport à la daltéparine sur la récurrence d'ETE mais en suggérant un risque plus élevé d'hémorragies, en particulier d'hémorragies majeures chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne.</li> </ul>

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de la demande de renouvellement d'inscription des spécialités XARELTO (rivaroxaban) 10 mg, 15 mg et 20 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux<sup>1</sup>. Dans le cadre de cette demande, le laboratoire :

- Souhaite la réévaluation de la place dans la stratégie thérapeutique de XARELTO (rivaroxaban) dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et la prévention des récurrences, dans la sous-population des patients atteints d'un cancer actif. Les nouvelles données déposées dans cette population sont issues principalement de l'étude pilote SELECT-D, dont les résultats n'ont pas été intégrés au RCP.
- A déposé les résultats complémentaires de l'étude post-inscription BROTHER (données à 2 ans et analyses de sensibilité à 1 an), réalisée à partir du SNIIRAM dans l'indication prévention des AVC et embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire en réponse aux demandes de la Commission dans son avis d'inscription<sup>2</sup>. Pour rappel, les données à 1 an ont été analysées par la Commission dans son avis de réévaluation du 24 janvier 2018<sup>3</sup>.

Dans son avis de réévaluation du 24 janvier 2018<sup>3</sup>, la Commission avait maintenu le service médical rendu important de XARELTO (rivaroxaban) dans les trois indications de l'AMM. Dans le traitement des TVP et des EP en cas de cancer actif, elle avait précisé ne pas être favorable à l'utilisation des AOD, dont le rivaroxaban, en l'absence de données cliniques suffisantes.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

- Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge  $\geq 75$  ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire : uniquement XARELTO (rivaroxaban) 15 mg et 20 mg ;
- 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 : XARELTO (rivaroxaban) 10 mg, 15 mg, 20 mg et 15 mg + 20 mg ;
- Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou) : uniquement XARELTO (rivaroxaban) 10 mg.

## 03 POSOLOGIE

---

Cf. RCP

---

<sup>1</sup> XARELTO 2,5 mg a une AMM dans des indications distinctes et n'est pas remboursé (SMR insuffisant – cf. avis du 9 octobre 2019).

<sup>2</sup> Avis de la commission de la Transparence XARELTO (rivaroxaban) du 14 mars 2012.

<sup>3</sup> Avis de la commission de la Transparence de réévaluation de XARELTO (rivaroxaban) du 24 janvier 2018.

**Considérant la demande du laboratoire de réévaluation de la place dans la stratégie de prise en charge d'une TVP ou d'une EP chez les patients atteints de cancer actif ou la prévention de leurs récurrences, le besoin médical est précisé pour cette sous-population.**

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) s'exprime sous deux formes cliniques principales : la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). Il s'agit d'une maladie fréquente dont l'incidence globale tend à diminuer en France (1,57/1000 habitants/an en 2013). En France, malgré les progrès diagnostiques et la généralisation de la thromboprophylaxie, la maladie thromboembolique reste une cause majeure de morbidité et de décès par embolie pulmonaire. En 2013, 15 501 décès ont été répertoriés avec une maladie veineuse thromboembolique en causes multiples dont 56% chez des femmes. Une EP était renseignée dans plus de 80 % des cas. En 2014, 128 237 personnes ont été hospitalisées au moins une fois avec une maladie veineuse thromboembolique en diagnostic principal ou associé dont 60 440 présentaient une EP.

La prise en charge thérapeutique d'un ETEV symptomatique a pour objectif de prévenir le décès du patient (notamment en cas d'EP), la migration embolique, l'extension du thrombus, les récurrences précoces et tardives de TVP et EP, l'apparition d'un syndrome post-thrombotique et d'une hypertension artérielle pulmonaire chronique.

Selon la situation clinique, la prise en charge est hospitalière ou ambulatoire. A l'exclusion des embolies hémodynamiquement instables ou nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, le traitement de la MTEV repose sur un traitement anticoagulant, prescrit rapidement. Le traitement anticoagulant comprend par voie parentérale une HNF, une HBPM avec un relais précoce par AVK. 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, même si ce risque est moindre, et nécessitent une surveillance plaquettaire. En cas d'insuffisance rénale, le traitement de référence est une 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) représente une autre alternative.

Le rivaroxaban (XARELTO) et l'apixaban (ELIQUIS) par voie orale représentent également des alternatives à ces traitements en 1<sup>ère</sup> intention. La Commission n'est néanmoins pas favorable<sup>10</sup> à leur utilisation dans certaines populations fragiles (patient > 75 ans ou insuffisant rénal ou de faible poids) en raison d'une possible majoration du risque hémorragique et de leur faible représentation dans les études.

A noter que le dabigatran (PRADAXA) dispose d'une AMM dans cette indication mais n'a pas été évalué par la commission de la Transparence et n'est pas remboursable (remboursement non sollicité par le laboratoire).

<sup>4</sup> O. Sanchez, Y. Benhamou, L. Bertoletti, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. Revue des Maladies Respiratoires (2019), <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.01.003>.

<sup>5</sup> Khorana A.A., Noble S., Lee A.Y.Y., et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(9):1891-1894.

<sup>6</sup> Maladie thromboembolique veineuse. Santé publique France. Mise à jour du 4 juillet 2019.

<sup>7</sup> Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020 Feb 10;38(5):496-520.

<sup>8</sup> Farge D., Frere C., Connors JM., et al. and the International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019 Oct;20(10):e566-e581.

<sup>9</sup> Konstantinides SV, Meyer G, Bacattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2020;(41):543-603.

<sup>10</sup> Avis de réévaluation de XARELTO du 24 janvier 2018.

La durée du traitement, de 3 mois au moins, doit être définie au cas par cas en fonction de la situation clinique (survenue d'une HTAP, présence d'un facteur déclenchant majeur transitoire, forme idiopathique récidivante ...). La décision de poursuivre le traitement ainsi que la durée doivent être étudiées au cas par cas après évaluation du bénéfice thérapeutique par rapport au risque hémorragique.

### **Cas particulier des patients avec cancer actif**

La présence d'un cancer évolutif ou sous traitement est considérée comme un facteur de risque persistant majeur de récurrence d'événement thromboembolique.

Pour le traitement à court terme (jusqu'à 10 jours), tous les médicaments antithrombotiques injectables ayant l'AMM peuvent être utilisés. Seules la daltéparine et la tinzaparine ont l'AMM et sont prises en charge 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 AVK sont également autorisés pour le traitement au long cours des patients atteints de cancer actif.

**Dans son dernier avis du 17 octobre 2018<sup>11</sup>, la Commission précisait ne pas être favorable à l'utilisation des différents AOD chez ces patients car peu évalués dans les études cliniques disponibles.**

A noter que les RCP de PRADAXA (dabigatran), qui n'est pas remboursé dans cette indication dans la prise en charge des TVP/EP, ELIQUIS (apixaban) et LIXIANA (edoxaban) mentionnent que leur efficacité et leur sécurité n'ont pas été établies chez les patients présentant une TVP/EP atteints de cancer évolutif. Cette mention ne figure pas dans le RCP de XARELTO (rivaroxaban).

Les recommandations de bonne pratique françaises les plus récentes (2019)<sup>4</sup>, prenant notamment en compte les données des études SELECT-D (rivaroxaban) et HOKUSAI VTE Cancer (edoxaban), suggèrent l'utilisation d'un AOD plutôt que celle d'un AVK dans cette population au cours des 6 premiers mois uniquement en cas d'intolérance aux HBPM, quand le risque hémorragique est faible, et sauf cancer digestif ou urologique. Quand le traitement anticoagulant est poursuivi au-delà du 6<sup>ème</sup> mois, il est suggéré un AOD ou un AVK quand le traitement par HBPM est mal accepté ou mal toléré par le patient ou quand le traitement antitumoral ne comporte pas de chimiothérapie. Les dernières recommandations internationales<sup>5,7,8,9</sup> considèrent également les AOD comme une option thérapeutique dans cette population, généralement en cas de faible risque hémorragique et sauf cancer gastro-intestinal ou urologique et en l'absence d'interaction médicamenteuse avec les traitements systémiques en cours ou d'altération de l'absorption gastro-intestinale.

**Le besoin médical dans la prévention d'une TVP ou d'une EP et la prévention de leurs récurrences est partiellement couvert par les thérapeutiques actuellement disponibles, y compris chez les patients atteints d'un cancer actif. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments au moins aussi efficaces et mieux tolérés en termes de risque hémorragique dans cette population.**

---

<sup>11</sup> Avis XARELTO (rivaroxaban) du 17 octobre 2018 : extension d'indication du rivaroxaban 10 mg dans la prévention des récurrences des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire (TVP/EP).

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Considérant la demande du laboratoire de réévaluation de la place dans la stratégie de prise en charge d'une TVP ou d'une EP chez les patients atteints de cancer actif, les comparateurs cliniquement pertinents sont précisés pour cette sous-population.

### 05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de XARELTO (rivaroxaban) sont les médicaments anticoagulants utilisés dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse (TVP/EP) et la prévention des récives.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
<b>COUMADINE</b> (warfarine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non (AVK)	Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives, <u>en relais de l'héparine.</u>	24/01/2018 (Réévaluation)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique qui comprend les AVK et les anticoagulants non-AVK.	Oui
<b>SINTROM MINISINTROM</b> (acénocoumarol) <i>Serb</i>	Non (AVK)		24/01/2018 (Réévaluation)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique qui comprend les AVK et les anticoagulants non-AVK.	Oui
<b>PREVISCAN</b> (fluidione) <i>Serb</i>	Non (AVK)	<b>Renouvellement d'un traitement équilibré uniquement :</b> Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives.	24/01/2018 (Réévaluation)	Modéré	ASMR V dans la stratégie thérapeutique qui comprend les AVK et les anticoagulants non-AVK.	
<b>INNOHEP</b> (tinzaparine) <i>Leo Pharma</i>	Non (HBPM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement des thromboses veineuses et de la maladie thromboembolique incluant les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires chez les adultes. Pour certains patients atteints d'une embolie pulmonaire (par exemple ceux présentant une instabilité hémodynamique sévère) un traitement alternatif, comme la chirurgie ou la thrombolyse, peut être indiqué.</li> <li>- Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse et prévention de ses récives chez les patients adultes atteints d'un cancer actif.</li> </ul>	04/11/2015 (RI)	Important	<p><u>Traitement curatif</u> : 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</p> <p><u>Traitement prolongé en cas de cancer</u> : ASMR V dans la stratégie thérapeutique.</p>	Oui
<b>LOVENOX</b> (énoxaparine) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non (HBPM)	Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), à l'exclusion de l'EP susceptible de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical.	04/11/2015 (RI)	Important	ASMR V	Oui

<b>FRAGMINE</b> (daltéparine sodique) <i>Pfizer</i>	Non (HBPM)	- Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées - Traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et prévention de ses récurrences, chez les patients cancéreux.	22/01/2014 (RI)	Important	<u>Traitement curatif</u> : ND**  <u>Traitement prolongé en cas de cancer</u> : ASMR IV par rapport aux AVK	Oui
<b>FRAXIPARINE</b> <b>FRAXODI</b> (nadroparine calcique) <i>Aspen France</i>	Non (HBPM)	Traitement curatif des thromboses veineuses profondes constituées.	22/06/2016 (RI)	Important	ND	Oui
<b>CALCIPARINE</b> (héparine calcique) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non (HNF)	Traitement des thromboses veineuses profondes constituées et de l'embolie pulmonaire, à la phase aiguë.	10/07/2017 (RI)	Important	ND	Oui
<b>HEPARINE CHOAY</b> (héparine sodique) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non (HNF)	Traitement des thromboses veineuses profondes constituées et de l'embolie pulmonaire, à la phase aiguë.	03/10/2012 (RI)	Important	ND	Oui
<b>ARIXTRA</b> (fondaparinux) <i>Aspen France</i>	Non	Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) aiguës et des embolies pulmonaires (EP) aiguës de l'adulte, à l'exclusion des patients hémodynamiquement instables ou des patients nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire.	02/12/2015 (RI)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique ; ND\*\* : non déterminé

Les trois autres AOD disposent également d'une AMM dans le traitement des TVP/EP : PRADAXA (dabigatran), qui n'a pas été évalué par la CT dans cette indication, ELIQUIS (apixaban) et LIXIANA (edoxaban). Du fait que leurs RCP mentionnent que leur efficacité et leur sécurité n'ont pas été établies chez les patients atteints de cancer évolutif, ils ne sont pas retenus comme des CCP dans le cadre de cette réévaluation.

A noter pour le traitement des ETEV survenant chez des patients atteints de cancer :

- Pour le traitement à court terme (jusqu'à 10 jours), tous les médicaments antithrombotiques injectables ayant l'AMM peuvent être utilisés.
- Deux héparines ont l'AMM dans le traitement prolongé de la maladie thromboembolique veineuse symptomatique et la prévention de ses récurrences chez les patients cancéreux : la daltéparine sodique (FRAGMINE) et la tinzaparine (INNOHEP), de même que les AVK.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de XARELTO (rivaroxaban) sont les médicaments cités dans le tableau.

## 06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande de réévaluation de la place dans la stratégie de prise en charge d'une TVP ou d'une EP ou la prévention de leurs récurrences chez les patients atteints de cancer actif, le laboratoire a présenté les données cliniques suivantes (seules les publications ont été fournies) :

- L'étude pilote randomisée ouverte SELECT-D<sup>12</sup>, étude qui a comparé le rivaroxaban (XARELTO) à la daltéparine (FRAGMINE) chez des patients atteints de cancer. Son objectif était d'évaluer l'incidence des événements thromboemboliques veineux dans cette population en vue d'évaluer la faisabilité d'une étude de phase III à visée confirmatoire.
- Une étude observationnelle monocentrique<sup>13</sup> basée sur le registre français REMOTEV, sur 499 patients, qui a comparé l'efficacité et la tolérance de XARELTO (rivaroxaban) à celles de l'héparine, des AVK et du fondaparinux. La portée des résultats étant notamment limitée par le caractère monocentrique du registre, le faible nombre de patients inclus et le biais de sélection des patients en termes d'attribution de traitement, ils ne seront pas détaillés dans le présent avis.

S'agissant de la demande de renouvellement d'inscription dans les autres indications, le laboratoire a déposé des nouvelles données uniquement dans l'indication **prévention des AVC/ES en cas de FANV**, issues de l'étude observationnelle BROTHER, conduite à partir du SNIIRAM, qui avait été sollicitée par la Commission dans son avis initial d'inscription<sup>2</sup> :

- Les résultats des analyses de sensibilité à 1 an de la cohorte 2013/2014 ;
- Les résultats de l'analyse à 2 ans de la cohorte 2013.

Pour rappel, la Commission avait analysé les données à 1 an de cette étude dans son avis de réévaluation du 24 janvier 2018 et souhaitait être destinataire des données précédemment énumérées.

### 06.1 Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de leurs récurrences : étude randomisée SELECT-D chez les patients atteints de cancer actif<sup>12</sup>

**Cette étude académique a été en partie financée par le laboratoire BAYER. Les données présentées sont issues de la publication fournie par le laboratoire (rapport d'étude non disponible). Ces données n'ont pas été soumises à l'EMA et ne sont donc pas mentionnées dans le RCP.**

L'étude SELECT-D est une étude dite pilote, randomisée, en ouvert, dont l'objectif était d'estimer l'incidence des récurrences d'événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez des patients atteints d'un cancer actif traités 6 mois par rivaroxaban (XARELTO) ou daltéparine (FRAGMINE), en vue d'évaluer la faisabilité d'un recrutement pour un essai de phase III.

**Aucune hypothèse n'était prédéfinie dans le protocole en vue d'être testée.**

Cette étude a randomisé un total de 406 patients, entre septembre 2013 et décembre 2016, issus de 58 centres tous situés au Royaume-Uni. Pour plus de la moitié des patients (52%) l'ETEVE qualifiant était une EP non symptomatique (« EP fortuite »). Plus de la moitié des patients présentaient un cancer au stade métastatique (58%) et environ 70% des patients recevaient un traitement anti-cancéreux au moment de la survenue de leur ETEVE.

Seuls 54% des patients ont reçu les 6 mois de traitement, les autres n'ont pas terminé l'étude (42,4% du groupe rivaroxaban et 44,3% du groupe daltéparine). Les saignements ont été l'un des principaux

<sup>12</sup> Young AM, Marshall A, Thirlwall J et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). J Clin Oncol. 2018;36(20):2017-2023.

<sup>13</sup> Gaertner S, Cordeanu EM, Nouri S et al. Rivaroxaban versus standard anticoagulation for symptomatic venous thromboembolism (REMOTEV observational study): Analysis of 6-month outcomes. Int J Cardiol. 2017;226:103-109.



motifs d'arrêt, plus fréquemment dans le groupe rivaroxaban que dans le groupe daltéparine, avec respectivement 8,9% et 1% des patients.

A 6 mois, le taux cumulé de récurrences d'ETEV était de 4% (IC95% [2 ; 9]) dans le groupe rivaroxaban et de 11% (IC95% [7 ; 16]) dans le groupe daltéparine. S'agissant du risque hémorragique, le taux cumulé d'hémorragies majeures était de 6 % dans le groupe rivaroxaban (IC95% [3 ; 11]) et de 4% dans le groupe daltéparine (IC95% [2 ; 8]) et celui des saignements non majeurs cliniquement pertinents était respectivement de 13 % (IC95% [9 ; 19]) versus 4% (IC95% [2 ; 9]). Les saignements les plus fréquents étaient ceux d'origine gastro-intestinale et urologique.

A noter que durant cette étude :

- le Comité de suivi de la sécurité a souhaité arrêter l'inclusion de patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne, à la suite de l'analyse des résultats de tolérance des 220 premiers patients qui a suggéré dans cette population une différence entre les deux groupes de l'incidence des hémorragies majeures en défaveur du rivaroxaban (différence non statistiquement significative).
- la seconde randomisation prévue chez les patients présentant une EP comme ETEV qualifiant ou bien une TVP résiduelle à 5 mois, en vue d'une nouvelle période de 6 mois de traitement, a été arrêtée pour futilité après inclusion de 92 patients sur recommandation du comité de surveillance. En effet, compte tenu de la faible proportion de patients poursuivant la deuxième randomisation (environ 30 %), il a été estimé que le total de 300 patients requis ne serait pas atteint.

## 06.2 Indication prévention des AVC/ES en cas de FANV : nouvelles données issues de l'étude observationnelle BROTHER

Etude BROTHER	
<b>Objectif principal</b>	Comparer en conditions réelles d'utilisation l'incidence à <b>1 et 2 ans</b> des AVC/ES, hémorragies majeures et décès du <b>rivaroxaban versus les AVK</b> et du <b>rivaroxaban versus le dabigatran</b> , chez des patients débutant un traitement pour une FANV en 2013 et 2014.
<b>Parmi les objectifs secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Décrire les conditions d'utilisation et les caractéristiques des patients traités,</li> <li>- Décrire les consommations de soins.</li> </ul>
<b>Schéma</b>	Etude observationnelle de cohorte historique <b>comparative</b> sur base de données
<b>Source</b>	<b>SNIIRAM</b> (Système national d'Information Inter-Régimes de l'Assurance-Maladie)
<b>Populations d'analyse</b>	<p>Critères de sélection des patients analysés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients atteints d'une FA non valvulaire,</li> <li>- Ayant eu un 1<sup>er</sup> remboursement de dabigatran, rivaroxaban ou AVK en 2013 ou 2014 (sans remboursement au cours des 3 dernières années d'anticoagulant oral)<sup>14</sup>,</li> <li>- Sans autre indication pour l'utilisation d'un anticoagulant.</li> </ul> <p>Deux populations d'analyse ont été définies :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>FANV certaine</b> dite « spécifique » (analyse principale)</li> <li>- <b>FANV probable</b> dite « sensible » (analyse de sensibilité non disponible).</li> </ul> <p>Trois groupes ont été analysés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohortes totales, après exclusion des valeurs extrêmes du SPhd sans patient correspondant dans l'autre groupe,</li> <li>- Cohortes ajustées sur le sexe, l'âge à la date index et sur le SPhd, après exclusion des valeurs extrêmes du SPhd sans patient correspondant dans l'autre groupe,</li> </ul>

<sup>14</sup> Les patients sous apixaban, pris en charge dans la FANV depuis le 1er janvier 2014, n'ont pas été évalués.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohortes de patients appariés 1:1 sur le sexe, l'âge à la date index, la date de première délivrance du traitement anticoagulant, et sur le SPhd après exclusion des valeurs extrêmes du SPhd sans patient correspondant dans l'autre groupe.</li> </ul>
<b>Déroulement de l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Date index : date de la 1<sup>ère</sup> dispensation d'un AO pendant l'année 2013 ou 2014,</li> <li>- Durée du suivi : 2 ans après la date index ou jusqu'au décès ou la fin de l'étude (31/12/2015).</li> </ul>
<b>Critères principaux d'évaluation</b>	<p>Taux d'hospitalisation associés aux événements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>AVC ischémique (ou non précisé) / embolie systémique,</b></li> <li>- <b>Hémorragies majeures</b> (AVC hémorragique, saignement dans un organe ou un site critique, saignement ayant nécessité une transfusion ou ayant conduit au décès),</li> <li>- <b>Saignements cliniquement significatifs</b> (AVC hémorragie, saignement dans un organe ou un site critique, saignement gastro-intestinal ou urogénital, autre saignement – inclus les saignements majeurs),</li> <li>- <b>Décès toutes causes</b></li> <li>- <b>Événement coronarien aigu</b> (IDM, angor instable)</li> </ul>
<b>Analyse statistique</b>	<p>Les observations des patients exposés et non exposés au rivaroxaban ont été appariées 1 : 1 sur un score de propension à haute dimension (SPhd) intégrant plus de 500 variables (dont les scores CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc et HAS-BLED, l'âge, les antécédents de maladie coronarienne...), la date de 1<sup>ère</sup> dispensation, l'âge et le sexe.</p> <p>L'analyse principale a été réalisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sur la population FANV certaine,</li> <li>- dont les données à 12 mois étaient disponibles,</li> <li>- avec une date d'arrêt correspondant à la date de dernière dispensation + 60 jours.</li> </ul> <p>Les expositions suivantes ont été comparées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rivaroxaban 20 mg <i>versus</i> AVK,</li> <li>- Rivaroxaban 15 mg <i>versus</i> AVK</li> <li>- Rivaroxaban 20 mg <i>versus</i> dabigatran 150 mg,</li> <li>- Rivaroxaban 15 mg <i>versus</i> dabigatran 110 mg.</li> </ul> <p>Il n'a pas été réalisé de comparaison du dabigatran par rapport aux AVK.</p> <p>Une analyse secondaire était également prévue sur la cohorte FANV spécifique totale, non appariée, mais après ajustement sur les déciles du score de propension, l'âge et le sexe.</p> <p>Des analyses de sensibilité étaient prévues sur la population FANV probable, sur la population FANV certaine en définissant les arrêts de traitement comme la date de dernière dispensation + 30 jours ou en considérant les AVC non précisés comme des AVC hémorragiques (résultats non disponibles).</p>

### 6.2.1 Rappel des principaux résultats à 1 an

Dans la cohorte de patients avec une FANV certaine (n=220 011/734 599 nouveaux utilisateurs identifiés), l'anticoagulant instauré sur la période 2013/2014 a été :

- Un AVK pour 49,4% (n = 108 666),
- Le rivaroxaban (10 mg, 15 mg ou 20 mg) pour 31,7% (n =69 736),
- Le dabigatran (75 mg, 110 mg ou 150 mg) pour 19,9% (n = 41 609).

Pour rappel l'apixaban, qui est pris en charge depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2014 dans la FANV, n'a pas été évalué dans cette étude.

A l'instauration du traitement, les dosages d'AOD les plus prescrits étaient le dosage standard à 20 mg pour le rivaroxaban (61% des patients sous rivaroxaban) tandis qu'il s'agissait du dosage réduit à 110 mg pour le dabigatran (57% des patients sous dabigatran).

Les effectifs des cohortes annuelles de patients avec une FANV certaine débutant un traitement par rivaroxaban 15 ou 20 mg ou par AVK étaient stables entre 2013 et 2014 (environ 33 000 nouveaux patients) tandis que le nombre de patients débutant un traitement par dabigatran 110 mg ou 150 mg a diminué de près 60% entre 2013 et 2014 (d'environ 29 000 à 11 000 patients).

### Comparaisons rivaroxaban versus AVK

L'appariement a exclu des analyses une part substantielle des patients : de 71% à 78% des patients sous AVK et de 5% à 26% des patients sous rivaroxaban selon les comparaisons.

Dans cette population sélectionnée de patients, ces analyses mettent en évidence un risque moindre d'AVC/ES à 12 mois sous rivaroxaban 20 mg que sous AVK, mais n'ont pas mis en évidence de différence entre rivaroxaban 15 mg et AVK. L'incidence des hémorragies majeures et de la mortalité toutes causes à 1 an ont été moindres sous rivaroxaban que sous AVK, aussi bien pour le dosage à 15 mg que le dosage à 20 mg. Il n'a pas été mis en évidence de surrisque de SCA sous rivaroxaban par rapport aux AVK aux deux dosages.

**Tableau 1. Etude BROTHER : incidences cumulées des principaux critères de jugement à 12 mois après appariement (population FANV spécifique – période sous traitement)**

	Rivaroxaban 15 mg vs AVK			Rivaroxaban 20 mg vs AVK		
	R 15 n=23 356	AVK n=23 356	HR [IC95%]	R 20 n=31 563	AVK n=31 563	HR [IC95%]
AVC ischémiques (ou non précisé)/ES	2,3 %	2,3 %	0,99 [0,87-1,13]	1,5 %	1,9 %	<b>0,80</b> <b>[0,70-0,92]</b>
Hémorragies majeures	2,3 %	2,8 %	<b>0,81</b> <b>[0,71-0,93]</b>	1,5 %	2,1 %	<b>0,69</b> <b>[0,61-0,79]</b>
dont AVC hémorragique	0,5% [0,4-0,6]	0,8% [0,6-0,9]		0,4% [0,3-0,5]	0,5% [0,5-0,6]	
Saignement cliniquement significatif	4,3 %	5,0 %	<b>0,86</b> <b>[0,79-0,95]</b>	3,3 %	3,8 %	<b>0,87</b> <b>[0,79 - 0,95]</b>
gastro-intestinal	1,6% [1,4-1,8]	1,4% [1,3-1,6]		1,3% [1,2-1,5]	1,1% [1,0-1,3]	
urogénital	0,6% [0,5-0,7]	0,8% [0,7-0,9]		0,7% [0,6-0,8]	0,7% [0,6-0,8]	
Mortalité toutes causes	9 %	10,6 %	<b>0,86</b> <b>[0,81-0,92]</b>	3,9 %	5,9 %	<b>0,65</b> <b>[0,60-0,71]</b>
Evénement coronarien aigu (IDM, angor instable)	1,5 %	1,6 %	0,91 [0,77-1,07]	1,2 %	1,5 %	<b>0,77</b> <b>[0,66-0,89]</b>

Ces résultats ont été confortés par les analyses réalisées sur la cohorte totale après ajustement.

### Comparaisons rivaroxaban versus dabigatran

Les comparaisons après appariement du rivaroxaban au dabigatran conservaient les effectifs suivants pour l'analyse :

- 62% des patients de la cohorte rivaroxaban 15 mg étaient appariés à 64 % des patients de la cohorte dabigatran 150 mg,
- 36% des patients de la cohorte rivaroxaban 20 mg étaient appariés à 91 % des patients de la cohorte dabigatran 110 mg.

Dans la population sélectionnée de patients, l'incidence de survenue des AVC/ES à 1 an a été supérieure sous rivaroxaban uniquement pour la comparaison du dosage à 15 mg par rapport au dabigatran 110 mg. Le risque de saignements cliniquement significatif, dont le risque d'hémorragies majeures, a été supérieur sous rivaroxaban par rapport au dabigatran pour les deux comparaisons dose à dose.

**Tableau 2. Etude BROTHER : incidences cumulées des principaux critères de jugement à 12 mois après appariement (population FANV spécifique – période sous traitement)**

	Rivaroxaban 15 mg vs dabigatran 110 mg			Rivaroxaban 20 mg vs dabigatran 150 mg		
	R 15 n=15 138	D 110 n=15 138	HR [IC95%]	R 20 n=15 363	D 150 n=15 363	HR [IC95%]
AVC ischémique/ES	2,3 %	2,0 %	<b>1,20</b> <b>[1,00-1,43]</b> <b>p=0,0461</b>	1,1 %	1,3 %	0,88 [0,70-1,12]
Hémorragie majeure	2,3 %	1,8 %	<b>1,21</b> <b>[1,01-1,45]</b>	1,1 %	0,6 %	<b>1,77</b> <b>[1,31-2,39]</b>
dont AVC hémorragique	0,5% [0,4-0,7]	0,3% [0,2-0,4]		0,3% [0,2-0,5]	0,1% [0,1-0,2]	

<b>Saignement cliniquement significatif</b>	4,3 %	3,2 %	<b>1,32</b> [1,15-1,51]	2,7 %	1,4 %	<b>1,85</b> [1,53-2,23]
gastro-intestinal urogénital	1,6% [1,4-1,9] 0,6% [0,5-0,8]	1,5% [1,3-1,7] 0,5% [0,4-0,6]		0,9% [0,8-1,1] 0,6% [0,5-0,8]	0,6% [0,5-0,8] 0,3% [0,2-0,4]	
<b>Mortalité toutes causes</b>	8,5 %	8,2 %	1,04 [0,95-1,14]	2,3 %	1,8 %	<b>1,23</b> [1,02-1,48]
<b>Événement coronarien aigu</b> (IDM, angor instable)	1,5 %	1,6 %	0,98 [0,80 -1,21]	1,1 %	0,9 %	<b>1,31</b> [1,01-1,70]

Ces résultats sont confirmés par les analyses réalisées sur la cohorte totale après ajustement sur les déciles du HsPS, le sexe et l'âge.

### Analyses secondaires : résultats pour chacune des cohortes de 2013 et 2014

S'agissant des critères principaux de jugement (AVC ischémique/ES, hémorragie majeure, saignement cliniquement significatif et mortalité toutes causes), l'étude n'était pas assez puissante pour identifier d'éventuelles interactions entre l'effet du traitement et l'année, les intervalles de confiance des estimations des HR selon l'année se recouvrent au moins partiellement. Néanmoins, certains résultats suggèrent l'existence d'une interaction quantitative ou qualitative (cas où le recouvrement des intervalles de confiances des HR est faible). Les résultats pourraient être hétérogènes d'une année sur l'autre. En outre, on peut noter que le nombre de patients exposés au dabigatran en 2014 (cohorte de patients appariés) a diminué de moitié comparé à 2013. Ainsi il est difficile de tirer des conclusions de ces résultats.

Les analyses de sensibilité (cohorte de patients atteints de FANV probable, définition des arrêts de traitement utilisant un délai de 30 jours), destinées à évaluer la robustesse des résultats, n'ont finalement pas été réalisées.

### 6.2.2 Nouveaux résultats : analyses de sensibilité à 1 an et données à 2 ans

**Note** : les données analysées et présentées dans le rapport d'évaluation de la Commission du 24 janvier 2018 étaient antérieures à la modification du score de propension intervenue à la demande du Comité Scientifique de l'étude en juin 2017 afin d'ajouter de nouvelles variables (coût des hospitalisations et des soins de ville avant la date index). Les résultats des analyses avec ce score modifié étaient similaires à ceux déjà présentés et n'en modifiaient pas les conclusions. Les données présentées ci-après prennent donc en compte cette modification.

#### ► Résultats des analyses de sensibilité à 1 an.

Pour rappel, l'analyse principale a été réalisée dans la population spécifique (FANV « certaine »), en définissant les arrêts de traitement comme la date de dernière dispensation + 60 jours.

Deux analyses de sensibilité étaient prévues :

- L'une dans la population sensible (cohorte de patients atteints de FANV « probable ») au lieu de la population spécifique,
- L'autre en définissant les arrêts de traitement comme la date de dernière dispensation + 30 jours au lieu de + 60 jours.

Les résultats de ces analyses ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale pour les deux comparaisons rivaroxaban 15 mg *versus* AVK et rivaroxaban 20 mg *versus* AVK.

#### ► Résultats à 2 ans

Conformément au protocole de l'étude, seuls les patients débutant le traitement en 2013 disposaient d'un suivi de 2 ans et ont été inclus dans l'analyse à 2 ans.

#### Effectifs

Parmi les 118 048 patients répondant aux critères de la population spécifique (FANV certaine) :

- 29,5%, soit 34 803 patients, ont débuté un traitement par rivaroxaban (20 mg : 17,3%, 15 mg : 10,8% et 10 mg : 1,3%) ;

- 25,4%, soit 29 993 des patients ont débuté un traitement par dabigatran (150 mg : 9,9%, 110 mg : 14,9% et 75 mg : 0,6%) ;
- 45,1%, soit 53 252 patients ont débuté un traitement par AVK.

Les effectifs des patients de la cohorte 2013 et des différentes populations d'analyse sont détaillés dans le tableau ci-après. Peu de patients ont été exclus en raison d'une valeur de SP<sub>hd</sub> extrême.

**Tableau 3. Effectifs de la cohorte 2013 (patients débutant un traitement en 2013) et les différentes populations d'analyse**

Population d'étude	Population spécifique (FANV certaine) n	Population de sensibilité (FANV probable) n
	118 048	163 349
<b>Rivaroxaban, total</b>	34 803	51 304
rivaroxaban 20 mg	20 465	29 263
rivaroxaban 15 mg	12 800	19 739
rivaroxaban 10 mg	1 538	2 302
<b>Dabigatran, total</b>	29 993	40 933
dabigatran 150 mg	11 685	15 131
dabigatran 110 mg	17 557	24 721
dabigatran 75 mg	751	1 081
<b>AVK</b>	53 252	71 112
<b>Cohortes totales après exclusion des valeurs de SP<sub>hd</sub> extrêmes, effectifs des différentes comparaisons</b>		
rivaroxaban 20 mg versus AVK	20 452 vs 53 249	29 249 vs 71 108
rivaroxaban 20 mg versus dabigatran 150 mg	20 461 vs 11 663	29 245 vs 15 087
rivaroxaban 15 mg versus AVK	12 723 vs 53 218	19 681 vs 71 087
rivaroxaban 15 mg versus dabigatran 110 mg	12 743 vs 17 533	19 716 vs 24 675
<b>Populations appariées 1:1</b>		
rivaroxaban 20 mg versus AVK	15 680 vs 15 680	21 963 vs 21 963
rivaroxaban 20 mg versus dabigatran 150 mg	10 342 vs 10 342	13 893 vs 13 893
rivaroxaban 15 mg versus AVK	12 018 vs 12 018	18 333 vs 18 333
rivaroxaban 15 mg versus dabigatran 110 mg	9 952 vs 9 952	15 773 vs 15 773

SP<sub>hd</sub> : score de propension à haute dimension

### **Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

En population FANV certaine, le rivaroxaban était majoritairement utilisé à la dose standard de 20 mg (59% des patients) tandis que le dabigatran l'était majoritairement à la dose réduite de 110 mg (59% des patients).

**Tableau 4. Répartition des patients en fonction de la dose initiale de rivaroxaban et de dabigatran (FANV certaine)**

	Rivaroxaban		Dabigatran	
	Dosage	Cohorte totale n = 34 803	Dosage	Cohorte totale n = 29 993
<b>Dosage standard</b>	20 mg	58,8%	150 mg	39,0%
<b>Dosage réduit</b>	15 mg	36,8%	110 mg	58,5%
<b>R 10 mg ou D 75 mg</b>	10 mg	4,4%	75 mg	2,5%

Comme cela avait déjà été décrit dans les analyses antérieures, il était observé des différences importantes pour les caractéristiques des patients entre les groupes avant appariement (différences standardisées > 20% pour un nombre important de variables). En particulier les patients débutant

un traitement par rivaroxaban 20 mg étaient plus jeunes, présentaient moins de comorbidités, d'antécédents d'hospitalisations, moins de facteurs de risque d'AVC ou de saignement que les patients débutant un traitement par AVK.

Les patients débutant un traitement par rivaroxaban 20 mg étaient plus âgés et présentaient davantage de facteurs de risque liés à l'âge que les patients débutant un traitement par dabigatran 150 mg.

Les caractéristiques des patients débutant un traitement par rivaroxaban 15 mg était relativement proches de celles de ceux débutant un traitement par dabigatran 110 mg.

**Tableau 5. Principales caractéristiques des patients, cohortes totales, année 2013.**

	AVK	Rivaroxaban		Dabigatran	
		15 mg	20 mg	110 mg	150 mg
<b>Femmes (%)</b>	43,8	53,2	36,7	51,0	31,1
<b>Age (ans)</b>					
Moyenne	78	80	69	79	65
Médiane	80	82	70	80	66
65 à 79 ans, %	34	32	53	37	54
80 ans et plus, %	53	62	17	55	4
<b>Au moins 1 ALD au cours des 3 dernières années, %</b>	77	71	64	70	60
<b>Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc modifié, %</b>					
0	3	2	12	2	17
1	7	5	20	6	25
≥2	90	93	68	92	58
<b>Score HAS-BLED modifié, %</b>					
0	3	2	13	3	19
1	16	20	31	22	34
2	34	40	35	39	31
3	31	28	17	27	14
>3	16	10	4	9	3
<b>Facteurs de risque, %</b>					
Insuffisance cardiaque	35	24	13	23	13
Hypertension	55	47	34	47	32
Age ≥ 75 ans	68	79	34	75	18
Diabète	27	21	21	22	21
Antécédent d'AVC ou AIT	15	11	9	13	9
Antécédent de maladie vasculaire	23	17	12	16	9
Insuffisance rénale	18	8	2	5	1
Insuffisance hépatique	3	2	1	2	1
Médicament majorant le risque hémorragique	66	64	55	60	50

Ci-dessous les principales caractéristiques des patients dans les différents groupes comparés.

**Tableau 6. Principales caractéristiques des patients après appariement**

	Rivaroxaban 20 mg vs. AVK		Rivaroxaban 15 mg vs. AVK		Rivaroxaban 20 mg vs dabigatran 150 mg		Rivaroxaban 15 mg vs dabigatran 110 mg	
	R20	AVK	R15	AVK	R20	D150	R15	D110
Hommes	61,9%	61,9%	47,3%	47,3%	69,4%	69,4%	47,2%	47,2%
Age moyen (ans)	71,3	71,3	80,4	80,4	66,3	66,2	80,5	80,4
≥ 80 ans	21,7%	21,3%	61,6%	62,1%	4,4%	4,6%	61,9%	62,7%
Au moins une ALD	67,5%	70,8%	71,9%	74,2%	60,0%	60,0%	70,7%	69,8%
Score CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 2	75,9%	75,9%	93,2%	93,5%	59,1%	58,9%	93,9%	94,0%
Score HAS-BLED ≥ 3	25,7%	26,5%	38,5%	39,4%	16,2%	16,7%	36,6%	35,7%

### **Arrêts de traitement à 2 ans**

En population « FANV certaine », les durées moyennes d'exposition au traitement débuté à la date index variaient de 12 à 14 mois selon les différentes comparaisons étudiées.

Dans les cohortes totales, l'incidence cumulée à 2 ans des arrêts ou changements de traitement était de 55,3% dans la cohorte rivaroxaban 15 mg, de 52,3% dans la cohorte rivaroxaban 20 mg, de 56,9% dans la cohorte AVK, de 60,8% dans la cohorte dabigatran 110 mg et 58,8% dans la cohorte 150 mg (cf. ci-après).

**Tableau 7. Incidence cumulée à 2 ans (%) des arrêts ou des changements du traitement débuté à la date index (population FANV certaine, cohortes totales, arrêts de traitement : 60 jours sans dispensation)**

	Rivaroxaban		Dabigatran		AVK **
	15 mg *	20 mg *	110 mg	150 mg	
Arrêts ou changements de traitement	55,3% [54,4 ; 56,2]	52,3% [51,6 ; 53,0]	60,8% [60,1 ; 61,6]	58,8% [57,9 ; 59,7]	56,9% [56,4 ; 57,3]
Arrêt du traitement	37,4% [36,5 ; 38,4]	36,8% [36,1 ; 37,6]	38,0% [37,2 ; 38,9]	40,4% [39,4 ; 41,4]	48,8% [48,3 ; 49,3]
Changement du traitement	28,5% [27,6 ; 29,4]	24,5% [23,8 ; 25,1]	36,8% [36,0 ; 37,6]	30,8% [29,8 ; 31,7]	15,8% [15,4 ; 16,2]

\* : comparaison aux AVK, \*\* : comparaison au rivaroxaban 20 mg

### **Résultats des analyses principales (populations appariées)**

Sont présentés les résultats de comparaison du rivaroxaban à la dose de 20 mg et 15 mg versus AVK et versus dabigatran 110 mg et 150 mg.

#### **Comparaison du rivaroxaban 20 mg aux AVK**

A 2 ans les résultats ont été les suivants (cf. figure ci-après) :

- Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes sur le risque d'AVC ou d'ES ;
- Il a été observé un risque d'hémorragie majeure, de saignements cliniquement significatifs, de décès toutes causes et de SCA moindre dans le groupe rivaroxaban 20 mg que dans le groupe AVK.

Les résultats des analyses réalisées après ajustement ont été similaires.

Ces résultats à 2 ans étaient globalement comparables à ceux observés à 1 an.

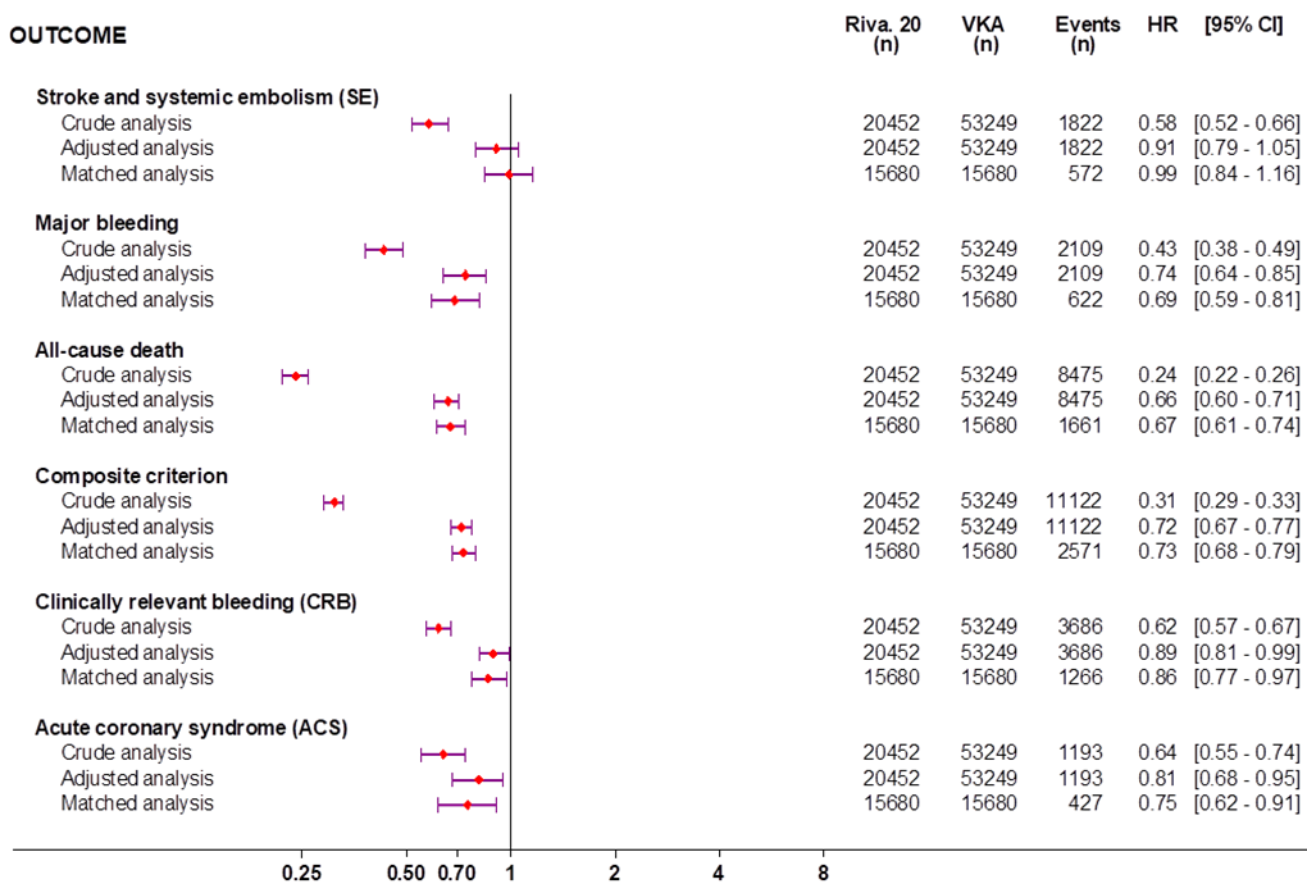


Figure 1. Comparaison rivaroxaban 20 mg versus AVK (population FANV certaine, définition de l'arrêt de traitement selon l'hypothèse 60 jours)

### Comparaison du rivaroxaban 15 mg aux AVK

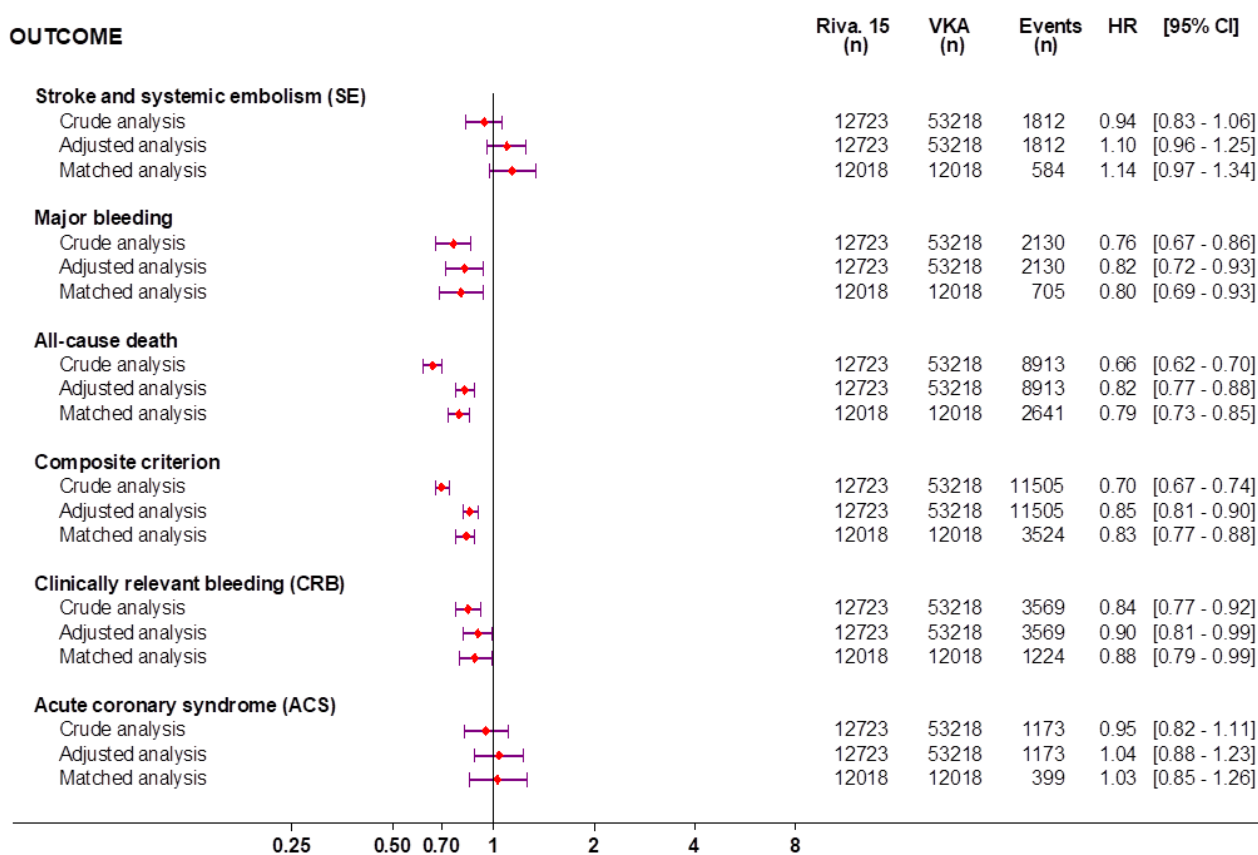
A 2 ans les résultats ont été les suivants (cf. figure ci-après) :

- Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les groupes sur le risque d'AVC/ES ni SCA ;
- Il a été observé un risque moindre d'hémorragie majeure, de saignements cliniquement significatifs et de décès toutes causes dans le groupe rivaroxaban 20 mg en comparaison au groupe AVK.

Les résultats des analyses réalisées après ajustement ont été similaires.

Ces résultats à 2 ans étaient globalement comparables à ceux observés à 1 an. Les analyses à 2 ans mettent néanmoins en évidence une différence statistiquement significative en faveur du rivaroxaban 15 mg en termes de saignements majeurs contrairement aux analyses à 1 an (différence non significative).





**Figure 2. Comparaison rivaroxaban 15 mg versus AVK (population FANV certaine, définition de l'arrêt de traitement selon l'hypothèse 60 jours)**

### Comparaison du rivaroxaban 20 mg au dabigatran 150 mg

A 2 ans les résultats ont été les suivants (cf. figure ci-après) :

- Il n'a pas été mis en évidence de différence sur le risque d'AVC/ES ou de SCA ;
- Il a été observé un risque plus élevé d'hémorragie majeure, de saignements cliniquement significatifs et de décès toutes causes dans le groupe rivaroxaban 20 mg que dans le dabigatran 150 mg.

Les résultats des analyses réalisées après ajustement ont été similaires.

Ces résultats à 2 ans étaient globalement comparables à ceux observés à 1 an.

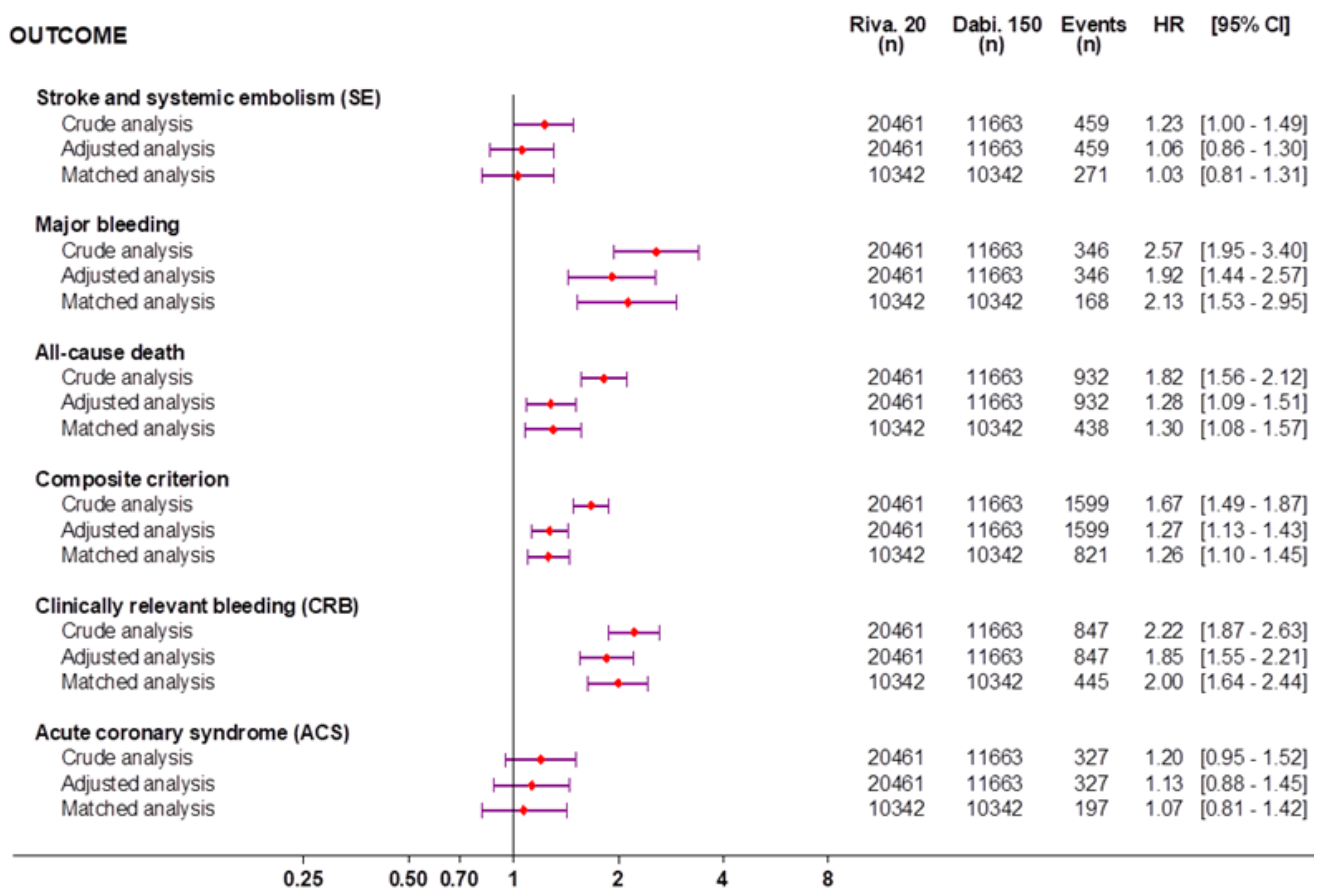


Figure 3. Comparaison rivaroxaban 20 mg versus dabigatran 150 mg (population FANV certaine, définition de l'arrêt de traitement selon l'hypothèse 60 jours)

### Comparaison du rivaroxaban 15 mg au dabigatran 110 mg

A 2 ans les résultats ont été les suivants (cf. figure ci-après) :

- Il a été observé un risque supérieur d'AVC/ES, d'hémorragie majeure et de saignements cliniquement significatifs dans le groupe rivaroxaban 15 mg par rapport au groupe dabigatran 110 mg ;
- Il n'a pas été mis en évidence de différence sur le risque de décès toutes causes ou de SCA.

Les résultats des analyses réalisées après ajustement ont été similaires.

Ces résultats à 2 ans étaient globalement comparables à ceux observés à 1 an. Néanmoins la différence observée en défaveur du rivaroxaban 15 mg en termes d'AVC/ES était statistiquement significative à 2 ans contrairement à 1 an.

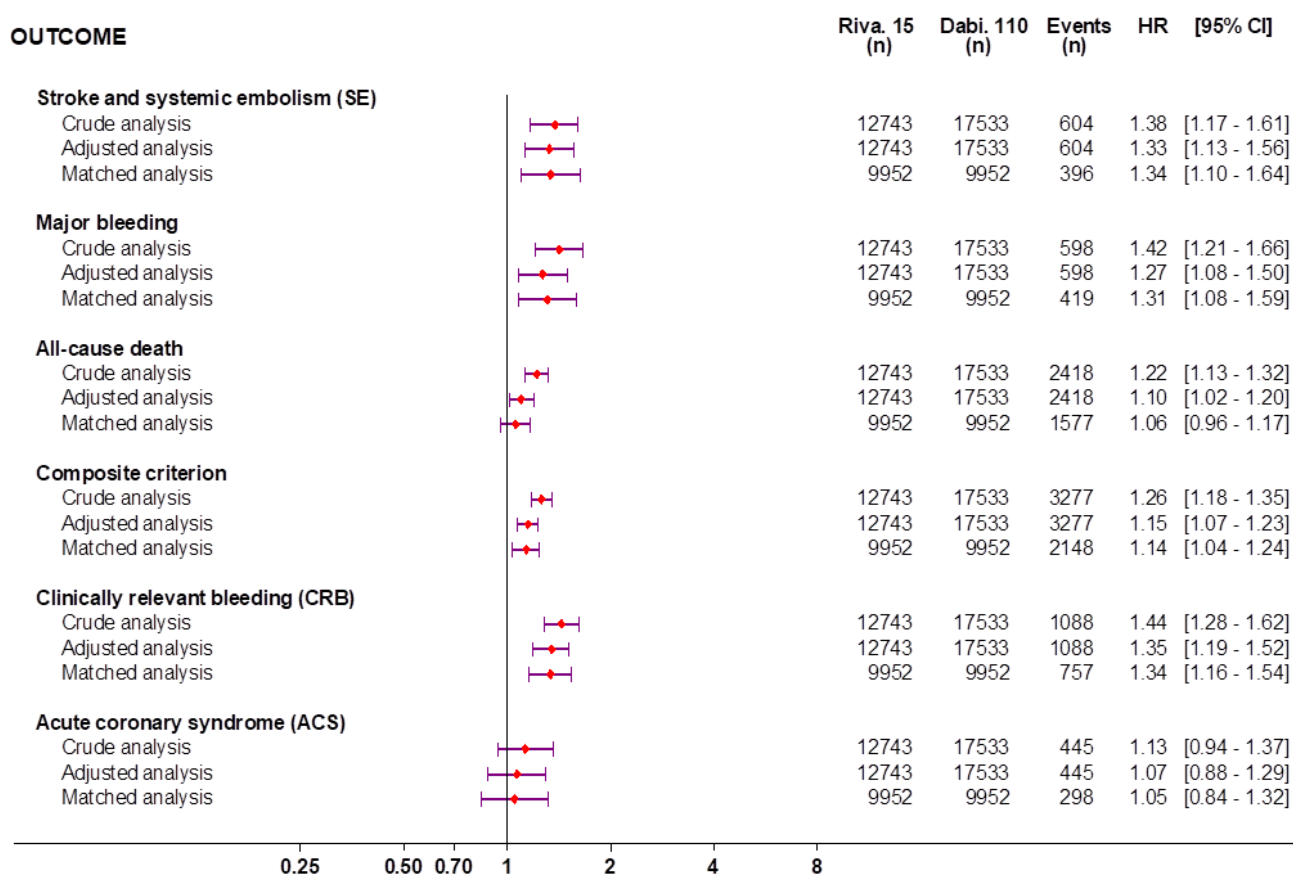


Figure 4. Comparaison rivaroxaban 15 mg versus dabigatran 110 mg (population FANV certaine, définition de l'arrêt de traitement selon l'hypothèse 60 jours)

### Consommation de soins

Que ce soit dans la population totale ou dans les populations appariées, les données à 2 ans, comme celles à 1 an, suggèrent pour le rivaroxaban en comparaison aux AVK un moindre recours aux analyses biologiques et un nombre de consultations médicales similaires.

## 06.3 Autres données de tolérance

### 6.3.1 Données issues des PSUR

Le laboratoire a présenté les données issues des 16<sup>ème</sup> et 17<sup>ème</sup> PBRER/PSUR, couvrant la période du 16 septembre 2016 au 15 septembre 2018. Tous deux ont été évalués par l'EMA qui a maintenu le rapport bénéfice/risque important. Au 15 septembre 2018, l'exposition cumulée mondiale au XARELTO (rivaroxaban, tous dosages) depuis le début de sa commercialisation était estimée à 23 002 502 patients-années.

Sur la période couverte par ces rapports, plusieurs signaux ont été évalués conduisant pour certains à la mise en place d'action particulières ou à modifier les RCP, en particulier :

- **Signal de risque de thrombose récurrente chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides (SAPL)** : sur la base des données issues des essais cliniques, le PRAC a considéré que le signal devrait être étendu à l'ensemble de la classe des AOD. Une lettre a été transmise aux professionnels de santé sous l'autorité de l'ANSM en mai 2019<sup>15</sup> en accord avec l'EMA. Le RCP de XARELTO (rivaroxaban) mentionne désormais « *Les anticoagulants oraux à action directe (AOD) incluant le rivaroxaban ne sont pas recommandés chez les patients présentant des antécédents de thrombose chez lesquels a été diagnostiqué un syndrome des*

<sup>15</sup> [Lettre aux professionnels de santé de mai 2019](#) : « *Anticoagulants Oraux Directs (AODs) (apixaban (Eliquis), rivaroxaban (Xarelto), dabigatran (Pradaxa) et edoxaban (Lixiana/Roteas) non recommandés chez les patients présentant un Syndrome des Antiphospholipides (SAPL) - Lettre aux professionnels de santé* ».

*antiphospholipides. En particulier pour les patients positifs aux trois tests antiphospholipides (anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-bêta 2-glycoprotéine I), le traitement par AOD pourrait être associé à des taux plus élevés de récurrences d'événements thrombotiques que ceux observés en cas de traitement par un antagoniste de la vitamine K ».* D'après la lettre, l'utilisation du rivaroxaban chez les patients présentant des antécédents de thrombose avec un SAPL a été associée à une augmentation du risque de récurrence d'événements thrombotiques en comparaison à la warfarine.

- **Signal d'embolies de cholestérol** : selon l'évaluation du PRAC, une relation causale entre les anticoagulants oraux à action directe (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) et le développement d'embolies de cholestérol ne peut pas être exclue. Le laboratoire continue une pharmacovigilance de routine et présentera les données dans les futurs PSURs.
- **Ajout du risque de « Syndrome DRESS »** dans les sections 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » en tant qu'effet indésirable très rare.

### 6.3.2 Autres informations

#### **Arrêt prématuré de l'étude de phase III NAVIGATE ESUS**

Le 3 octobre 2017, le Comité de surveillance indépendant (DSMB : Data Safety Monitoring Board) a recommandé que l'étude NAVIGATE ESUS (16573) soit interrompue pour futilité au moment de l'analyse intermédiaire car aucun gain en termes d'efficacité n'avait été observée avec le rivaroxaban versus aspirine mais une augmentation du risque d'hémorragies majeures (définition ISTH). L'étude NAVIGATE ESUS était une étude de phase III randomisée, en double-aveugle comparant rivaroxaban 15 mg une fois par jour à l'aspirine 100 mg par jour en prévention secondaire des AVC emboliques de cause inconnue ou ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source).

#### **Arrêt prématuré de l'étude de phase III GALILEO**

Le 7 août 2018, le DSMB a recommandé que l'étude GALILEO (17938), une étude visant à évaluer les événements cardiovasculaires chez les patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI) réussi, soit arrêtée prématurément pour des raisons de sécurité. Le 13 août 2018, la décision de mettre fin à l'étude GALILEO a été signalée comme une mesure urgente de sécurité à l'EMA et à l'ANSM. Une lettre a été envoyée aux professionnels de santé (DHPC) dans l'Union Européenne afin de communiquer sur les résultats préliminaires de l'étude GALILEO (distribuée en France aux professionnels de santé concernés le 10 octobre 2018 par mail et le 17 octobre 2018 par courrier postal).

D'après le site de l'ANSM<sup>16</sup> :

- « Une étude clinique multicentrique dont la France, de phase III, 17938 (GALILEO), menée chez des patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI), a été arrêtée prématurément sur la base de résultats préliminaires montrant une augmentation de la mortalité toutes causes, des événements thromboemboliques et hémorragiques chez les patients traités par rivaroxaban. Les analyses sont en cours.
- Le rivaroxaban n'est pas autorisé dans la thromboprophylaxie chez les patients porteurs de valves cardiaques prothétiques, y compris les patients ayant bénéficié d'un TAVI, et ne doit pas être utilisé chez ces patients.
- Le traitement par rivaroxaban doit être arrêté chez les patients qui bénéficient d'un TAVI et être remplacé par un traitement conventionnel. »

<sup>16</sup> [Lettre aux professionnels de santé](#) du 10 avril 2018 transmise sous l'autorité de l'ANSM : « Rivaroxaban (Xarelto) : Augmentation de la mortalité toutes causes, des événements thromboemboliques et hémorragiques chez des patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique percutané lors d'un essai clinique arrêté prématurément ».

## 06.4 Résumé & discussion

### 6.4.1 Traitement des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires, et prévention des récurrences (demande de réévaluation de la place dans la stratégie thérapeutique chez les patients atteints de cancer actif)

La demande de réévaluation de la place de XARELTO (rivaroxaban) dans la prise en charge d'une TVP ou d'une EP ou la prévention des récurrences chez les patients atteints de cancer actif repose essentiellement sur les données cliniques issues de l'étude randomisée SELECT-D<sup>17</sup> (les résultats n'ont pas été soumis à l'EMA et n'ont donc pas été intégrés au RCP).

**L'étude SELECT-D est une étude « pilote », randomisée, en ouvert, visant à estimer l'incidence des récurrences d'ETEVE chez des patients atteints d'un cancer actif, traités 6 mois par rivaroxaban (XARELTO) ou daltéparine (FRAGMINE), en vue d'évaluer la faisabilité d'un recrutement pour un essai de phase III.**

Les résultats de cette étude ayant inclus 406 patients suggèrent un bénéfice du rivaroxaban par rapport à la daltéparine sur la récurrence d'ETEVE, mais en suggérant un risque hémorragique plus élevé. A 6 mois, le taux cumulé de récurrences d'ETEVE était de 4% (IC95% [2 ; 9]) dans le groupe rivaroxaban et de 11% (IC95% [7 ; 16]) dans le groupe daltéparine. S'agissant du risque hémorragique, le taux cumulé d'hémorragies majeures était de 6 % dans le groupe rivaroxaban (IC95% [3 ; 11]) et de 4% dans le groupe daltéparine (IC95% [2 ; 8]) et celui des saignements non majeurs cliniquement pertinents était respectivement de 13 % (IC95% [9 ; 19]) versus 4% (IC95% [2 ; 9]). Les saignements les plus fréquents étaient ceux d'origine gastro-intestinale et urologique.

A noter que durant cette étude :

- le Comité de suivi de la sécurité a souhaité arrêter l'inclusion de patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne, à la suite de l'analyse des résultats de tolérance des 220 premiers patients qui a suggéré dans cette population une différence entre les deux groupes de l'incidence des hémorragies majeures en défaveur du rivaroxaban (différence non statistiquement significative).
- la seconde randomisation prévue chez les patients présentant une EP comme ETEVE qualifiant ou bien une TVP résiduelle à 5 mois, en vue d'une nouvelle période de 6 mois de traitement, a été arrêtée pour futilité après inclusion de 92 patients sur recommandation du comité de surveillance. En effet, compte tenu de la faible proportion de patients poursuivant la deuxième randomisation (environ 30 %), il a été estimé que le total de 300 patients requis ne serait pas atteint

Compte tenu de l'objectif de cette étude, aucune hypothèse n'était prédéfinie dans le protocole en vue d'être testée et notamment aucune hypothèse de supériorité du rivaroxaban en comparaison à la daltéparine. Ces résultats ont donc un caractère purement exploratoire et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée en comparaison à la daltéparine. **À la suite de cette étude pilote, l'étude de phase III initialement envisagée en vue de comparer ces deux traitements avec un haut niveau de preuve n'a pas été conduite.**

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré chez les patients atteints d'un cancer actif.

En conséquence, XARELTO (rivaroxaban) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert dans cette population.

---

<sup>17</sup> Young AM, Marshall A, Thirlwall J et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). J Clin Oncol. 2018;36(20):2017-2023.

## 6.4.2 Autres indications de l'AMM concernées uniquement par la demande de renouvellement d'inscription

Dans les autres indications, s'agissant de la demande de renouvellement d'inscription de XARELTO (rivaroxaban), le laboratoire a déposé des nouvelles données uniquement dans l'indication **prévention des AVC/ES en cas de FANV** : il s'agit de données complémentaires issues de l'étude observationnelle BROTHER, conduite à partir du SNIIRAM, qui avait été sollicitée par la Commission dans son avis initial d'inscription<sup>2</sup>. Aucune nouvelle donnée n'a été fournie dans l'indication prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).

Pour rappel, la Commission avait analysé les données de l'étude BROTHER à 1 an (cohorte 2013/2014) dans son avis de réévaluation du 24 janvier 2018<sup>3</sup>. Les comparaisons entre le rivaroxaban (tous dosages) et les AVK suggéraient un moindre risque d'hémorragies majeures (dont les AVC hémorragiques) sous rivaroxaban et un risque moindre d'AVC ischémique/ES uniquement pour le rivaroxaban 20 mg. Les deux comparaisons rivaroxaban *versus* dabigatran, dosages faibles puis dosages standards entre eux, suggéraient un risque plus élevé d'hémorragies majeures (dont les AVC hémorragiques) sous rivaroxaban que sous dabigatran, mais leurs résultats divergeaient sur le critère AVC ischémique/ES. Les analyses principales ont été réalisées après appariement sur un score de propension haute dimension.

Les résultats des analyses de sensibilité à 1 an sur le critère principal (dans la population « sensible » et en utilisant une définition des arrêts de traitement avec un délai de 30 jours au lieu de 60 jours) ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale pour les deux comparaisons rivaroxaban (15 mg et 20 mg, séparément) *versus* AVK.

Les analyses à 2 ans ont porté sur des effectifs plus faibles que celles réalisées à 12 mois car seuls les patients ayant débuté un traitement en 2013 étaient inclus. A 2 ans, le taux d'arrêt ou de changement de traitement était compris entre 52 et 62% selon l'anticoagulant.

Les principaux résultats de morbi-mortalité ont été les suivants :

- Rivaroxaban *versus* AVK : pour les 2 dosages de rivaroxaban, il n'a pas été mis en évidence de différence sur le risque d'AVC/EC entre les groupes et les résultats suggèrent un risque d'hémorragie majeure et un risque de décès toutes causes moindres sous rivaroxaban que sous AVK.
- Rivaroxaban *versus* dabigatran : les comparaisons des dosages faibles entre eux suggèrent un risque d'AVC/ES et d'hémorragie majeure moindres sous dabigatran 110 mg en comparaison au rivaroxaban 15 mg. Les comparaisons des dosages standards entre eux suggèrent un risque d'hémorragie majeure moindre sous dabigatran 150 mg en comparaison au rivaroxaban 20 mg, sans mettre en évidence de différence en termes d'AVC/ES. Ces résultats sont globalement comparables à ceux observés à 1 an.

Les résultats des analyses réalisées après ajustement ont été comparables.

Comme l'a déjà mentionné la Commission dans son précédent avis de réévaluation<sup>3</sup>, l'interprétation des données de morbi-mortalité issues de ce type d'étude doit rester prudente. Elles sont d'un moindre niveau de preuve que celles issues des études pivots randomisées disponibles en raison de leurs différentes limites méthodologiques, mais apportent des éléments complémentaires. Les études faites sur bases de données de remboursement offrent, en particulier en France, peu de possibilité d'ajustement statistique et sont donc soumises au biais d'indication difficilement contrôlable. Le défaut d'informations médicales ou biologiques concernant certains facteurs de risque oblige à approcher certaines variables d'intérêt connues ou suspectées d'être des facteurs de confusion de façon très indirecte, à partir d'algorithmes (ex : insuffisance rénale ou valeur de l'INR non codées dans le SNIIRAM). Les techniques telles que l'appariement par score de propension sont utilisées pour tenter de pallier cette problématique. Cette dernière présente souvent l'inconvénient d'exclure de nombreux patients des analyses, en général les plus informatifs. Le degré d'atteinte rénale (clairance à la créatinine), qui est un facteur de risque d'hémorragie et un critère de réduction de dose pour l'ensemble des AOD, n'est notamment pas identifiable dans cette base. Ces

études observationnelles sont par ailleurs exposées au risque de conclusion à tort pour multiplicité des tests.

Au total, la Commission considère que ces nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier ses conclusions précédentes.

## 06.5 Programme d'études

Deux études de phase III étaient en cours lors de la soumission de la demande de renouvellement d'inscription et sont désormais terminées :

- EINSTEIN Junior (500 patients) : évaluation dans le traitement (des ETEV chez les enfants dès la naissance et jusqu'à un âge inférieur à 18 ans ;
- VOYAGER-PAD (6 564 patients) : évaluation en prévention des événements thrombotiques majeurs chez les patients avec maladie artérielle périphérique bénéficiant d'une procédure de revascularisation au niveau des membres inférieurs.

Le laboratoire mentionne par ailleurs l'étude de phase III CASSINI, terminée fin 2018, ayant évalué le rivaroxaban en prévention des ETEV chez les patients cancéreux ambulatoires recevant une chimiothérapie et à haut risque d'ETEV (n=841). Les données n'ont pas été déposées auprès de la HAS.

## 07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Depuis la dernière évaluation par la commission de la transparence du 24 janvier 2018<sup>3</sup>, la place de XARELTO (rivaroxaban) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. Le rivaroxaban reste un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

Après prise en compte des données déposées dans le cadre d'une demande de réévaluation dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et dans la prévention des récurrences chez les patients avec cancer actif, la Commission considère que XARELTO (rivaroxaban) n'a toujours pas de place dans cette population y compris chez les patients à faible risque hémorragique, faute de données cliniques suffisantes, à savoir :

- Des effectifs trop faibles de patients avec cancer actif inclus dans les études EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE pour permettre de conclure quant à l'efficacité et à la tolérance du rivaroxaban en comparaison au traitement par énoxaparine/warfarine dans cette population,
- Des nouvelles données présentées, en particulier de l'étude SELECT-D dite « pilote » dont l'objectif était d'estimer de façon descriptive l'incidence des récurrences d'événements thromboemboliques chez des patients avec un cancer actif traités 6 mois par daltéparine ou rivaroxaban en vue d'évaluer la faisabilité d'une étude de phase III, étude qui n'a pas été réalisée par la suite. A noter que cette étude pilote suggère un bénéfice du rivaroxaban par rapport à la daltéparine sur la récurrence d'ETEV mais en suggérant un risque plus élevé d'hémorragies, en particulier d'hémorragies majeures chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage ou de la jonction gastro-œsophagienne.

## 08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 08.1 Service Médical Rendu

#### 8.1.1 Traitement des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires, et prévention des récurrences

► La maladie thromboembolique veineuse est une des principales causes de décès d'origine cardiovasculaire. Il s'agit d'une maladie grave pouvant engager le pronostic vital (embolie pulmonaire potentiellement fatale) ou entraîner des séquelles importantes (syndrome post-thrombotique).

► Il s'agit d'un traitement à visée curative et préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du rivaroxaban reste 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 et chez les patients atteints d'un cancer actif.

► XARELTO (rivaroxaban) reste un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires, et prévention des récurrences. A noter que faute de données suffisantes, XARELTO (rivaroxaban) n'a toujours pas de place dans la sous-population des patients atteints d'un cancer actif.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : XARELTO (rivaroxaban) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication par rapport aux autres anticoagulants.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XARELTO (rivaroxaban) reste important dans le traitement des TVP et EP et la prévention de leurs récurrences, y compris en cas de traitement prolongé.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans cette indication et aux posologies de l'AMM.**

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

#### 8.1.2 Prévention de l'AVC et de l'ES dans la FANV

► La fibrillation auriculaire (FA) est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque. Elle augmente avec l'âge. Première cause d'embolie cérébrale d'origine cardiaque, elle est responsable d'environ 50 % des AVC ischémiques. La FA non valvulaire (FANV) engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications, telles que l'AVC qui se caractérise par sa sévérité et altère fortement la qualité de vie.

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive.

► Le rapport efficacité/effet indésirables du rivaroxaban reste important dans cette indication.

► Il existe des alternatives médicamenteuses, dont les AVK et les trois autres anticoagulants d'action directe.

► Il s'agit d'un médicament de 1<sup>ère</sup> intention dans cette indication lorsque la prescription d'un anticoagulant est envisagée.



► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : XARELTO (rivaroxaban) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication par rapport aux autres anticoagulants oraux.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XARELTO (rivaroxaban) reste important dans cette indication.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans cette indication et aux posologies de l'AMM.**

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

### **8.1.3 Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou)**

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

► Il s'agit d'un traitement à visée préventive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du rivaroxaban dans cette indication est important.

► Il existe plusieurs alternatives médicamenteuses, par voie orale ou injectable.

► Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : XARELTO (rivaroxaban) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication par rapport aux autres anticoagulants oraux.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XARELTO (rivaroxaban) reste important dans cette indication.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans cette indication et aux posologies de l'AMM.**

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

## **09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION**

---

### ► **Conditionnements**

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

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen et d'adoption : 8 juillet 2020
<b>Parties prenantes / expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>XARELTO 10 mg, comprimé pelliculé</u> B/30 (CIP : 34009 388 383 3 6) <u>XARELTO 15 mg, comprimé pelliculé</u> B/14 (CIP : 34009 219 225 1 6) B/28 (CIP : 34009 219 226 8 4) <u>XARELTO 20 mg, comprimé pelliculé</u> B/28 (CIP : 34009 219 230 5 6) <u>XARELTO 15 mg + 20 mg, comprimé pelliculé</u> Kit d'initiation 49 comprimés (42x15 mg + 7x20 mg)
<b>Demandeur</b>	BAYER HEALTHCARE SAS
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Dates initiales (procédure centralisée) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 30 septembre 2008 : thromboprophylaxie en chirurgie orthopédique (XARELTO 10 mg),</li> <li>- 9 décembre 2011 : prévention des AVC/ES en cas de FANV et traitement des TVP et prévention de leurs récurrences (XARELTO 15 et 20 mg),</li> <li>- 15 novembre 2012 : traitement des EP et prévention de leurs récurrences (XARELTO 15 et 20 mg),</li> <li>- 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) (XARELTO 10 mg)</li> </ul>
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I
<b>Code ATC</b>	B01AF01