

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

XARELTO (rivaroxaban), anticoagulant oral

Progrès thérapeutique mineur par rapport à l'énoxaparine dans la prévention des thromboses veineuses après prothèse totale de hanche ou de genou

L'essentiel

- ▶ XARELTO (rivaroxaban) est un anticoagulant actif par voie orale qui inhibe directement le facteur Xa. Il est indiqué dans la prévention des événements thrombo-emboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une pose programmée de prothèse totale de hanche ou de genou.
- ▶ XARELTO apporte, par rapport à l'énoxaparine par voie SC (LOVENOX), un bénéfice clinique qui provient essentiellement de la réduction des incidences des ETE asymptomatiques. La taille de cet effet est modeste. Il n'y a pas d'augmentation du risque hémorragique par rapport à l'énoxaparine.
- ▶ XARELTO doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance rénale sévère et est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine (Clcr) inférieure à 15 ml/min. Un ajustement posologique n'est pas préconisé selon l'AMM chez les patients âgés de plus de 65 ans, obèses (ou de petit poids) et/ou ayant une insuffisance rénale légère ou modérée. Cependant, les données cliniques sont limitées chez ces patients.

Stratégie thérapeutique

- Après chirurgie programmée pour pose d'une prothèse totale de hanche (PTH) ou de genou (PTG), il est nécessaire de démarrer une thromboprophylaxie pour limiter le risque d'embolie pulmonaire et de syndrome post-thrombotique. Pendant les 10 jours suivant l'acte chirurgical, on utilise en première intention des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou le fondaparinux 2,5 mg (ARIXTRA). En cas d'insuffisance rénale sévère, une héparine non fractionnée (HNF) est préférée (HBPM déconseillées, et contre-indiquées si la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min). La poursuite de la thromboprophylaxie est recommandée après PTH (voire PTG). Seuls les HNF et deux HBPM, l'énoxaparine (LOVENOX) et la daltéparine (FRAGMINE), sont indiquées en prévention jusqu'à 35 jours. Un relais par anticoagulant oral (AVK) est aussi envisageable.
Le dabigatran etexilate (PRADAXA) est un antithrombotique actif par voie orale pouvant être prescrit en première intention. Il représente une alternative médicamenteuse utile pour la thromboprophylaxie à court terme après pose d'une PTH ou PTG, et jusqu'à 35 jours après PTH.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
- ▶ XARELTO peut être prescrit en première intention et représente une alternative médicamenteuse utile pour la thromboprophylaxie à court terme après pose d'une PTH ou PTG, et jusqu'à 35 jours après PTH.
- ▶ Comme pour le fondaparinux (ARIXTRA 2,5 mg) et le dabigatran etexilate (PRADAXA), le rivaroxaban (XARELTO) ne nécessite pas en routine de surveillance des paramètres de la coagulation.

Données cliniques

- Deux études cliniques randomisées, contrôlées en double aveugle, ont comparé une thromboprophylaxie par rivaroxaban ou énoxaparine chez des patients ayant bénéficié de la pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou. L'effet antithrombotique de 10 mg/j *per os* de rivaroxaban a été supérieur à celui de 40 mg SC d'énoxaparine sur les ETEV totaux (comprenant décès de toutes causes, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde, proximale ou distale, symptomatique ou asymptomatique, détectée par phlébographie de routine) et les ETEV majeurs (comprenant décès liés à un ETEV, embolie pulmonaire et thrombose veineuses profonde proximale, symptomatique ou asymptomatique, détectée par phlébographie de routine). La taille d'effet en faveur du rivaroxaban a été modeste.
 - Après pose d'une prothèse de hanche, le bénéfice absolu sur les ETEV totaux a été de -2,62 % [-3,69 % à -1,54 %], soit une réduction du risque relatif de 69,7 % [48,8 % à 82,1 %]. Ce bénéfice repose essentiellement sur une réduction des TVP proximales (< 0,1 % vs 2 %), dont 5 seulement étaient symptomatiques.
 - Après pose d'une prothèse de genou, le bénéfice absolu sur les ETEV totaux a été de -9,15% [-12,40 % à - 5,89 %], soit une réduction du risque relatif de 49,3 % [34,9 % à 60,5 %]. Ce résultat repose essentiellement sur une réduction des TVP distales (8,5 % vs 15,9 %), dont seules 26 étaient symptomatiques.
- Le bénéfice clinique dû à XARELTO par rapport à l'énoxaparine provient essentiellement de la réduction des incidences des événements asymptomatiques détectés par phlébographie, de localisation proximale dans la prothèse de hanche et de localisation distale dans la prothèse de genou.
- Les risques hémorragiques du rivaroxaban (XARELTO) et de l'énoxaparine (LOVENOX) ne semblent pas différents aux posologies et durées de traitement testées.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par XARELTO 10 mg est important.
- XARELTO 10 mg en comprimé apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (de niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à LOVENOX (énoxaparine) pour la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de la hanche ou du genou).
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

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

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

