

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
9 octobre 2019

Date d'examen par la Commission : 26 juin 2019

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 10 juillet 2019
a fait l'objet d'une audition le 9 octobre 2019.*

rivaroxaban**XARELTO 2,5 mg, comprimé pelliculé**

B/56 (CIP : 34009 275 654 1 0)

B/100 (CIP : 34009 585 633 24)

Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS

Code ATC	B01AF01 (Antithrombotiques, inhibiteurs directs du facteur Xa)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p><u>Indication concernée par la demande d'inscription :</u> « XARELTO 2,5 mg, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques. »</p> <p><u>Indication non concernée par la demande d'inscription :</u> « XARELTO, 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. »</p>

Avis défavorable à la prise en charge dans les indications de l'AMM

► **Maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique à haut risque d'événements ischémiques**

SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR	Sans objet
ISP	XARELTO (rivaroxaban) 2,5 mg, en association à l'aspirine, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des résultats de l'étude de phase III COMPASS ayant comparé rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour/aspirine par rapport à aspirine seule et des incertitudes associées qui ne permettent pas d'écarter le fait que le bénéfice modeste apporté par le rivaroxaban en termes de réduction des événements ischémiques (différence absolue de 1,3% sur le critère de jugement principal) puisse être totalement contrebalancé par l'augmentation du risque d'événements hémorragiques de même gravité, - de l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la mortalité, dans un contexte où l'étude a été arrêtée prématurément conformément aux règles prédéfinies dans le protocole pour l'analyse du critère principal d'efficacité, <p>la Commission considère que XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prévention secondaire des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une maladie coronarienne et/ou une maladie artérielle périphérique à haut risque d'événement ischémique.</p>

► **Syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques**

SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR	Sans objet
ISP	XARELTO (rivaroxaban) 2,5 mg, en association à l'aspirine ou à l'aspirine plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les résultats de l'étude de phase III ATLAS ayant comparé rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour/traitement antiplaquettaire à un traitement antiplaquettaire seul, qui ont montré un bénéfice modeste en termes de réduction des événements ischémiques et qui n'ont pas mis en évidence de différence entre ces deux stratégies après un suivi médian de 13,3 mois sur le bénéfice clinique net (critère combinant le critère de jugement principal d'efficacité et les saignements TIMI majeurs non liés à un pontage) dans la population de l'étude, - et les données dans la population de l'AMM définie a posteriori issues d'analyses exploratoires, <p>la Commission considère que XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prévention des événements athérotrombotiques suite à un syndrome coronaire aigu.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 22 mai 2013 pour l'indication « XARELTO, 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 athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques ». Cette indication n'a jamais été évaluée par la Commission, le laboratoire ayant retiré sa demande d'inscription déposée en 2013 avant l'examen du dossier par la Commission.</p> <p>Rectificatif du 23 août 2018 : extension d'indication « prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques ».</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	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 2,5 mg (rivaroxaban), anticoagulant oral d'action directe, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « **XARELTO, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques** ».

Ce faible dosage de rivaroxaban à 2,5 mg a obtenu sa première AMM en 2013 dans l'indication « **XARELTO, 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 athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques** ». Le laboratoire n'ayant à ce jour pas souhaité l'inscription dans cette première indication¹, ce faible dosage de XARELTO n'est pas disponible en France. Conformément à l'article R.163-18 du Code de la sécurité sociale, s'agissant d'une demande de première inscription, la Commission doit néanmoins se prononcer dans chacune des indications de l'AMM. Par conséquent, le présent avis de la Commission portera sur les deux indications de XARELTO 2,5 mg, y compris celle pour laquelle le laboratoire ne souhaite pas le remboursement.

A noter qu'il existe d'autres dosages de XARELTO (10 mg, 15mg et 20 mg), remboursables, dont les indications sont différentes² de celles de ce faible dosage à 2,5 mg.

¹ Une demande de remboursement avait été déposée en 2013 mais retirée par le laboratoire avant l'examen par la Commission.

² Selon les dosages :

- 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

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Indication concernée par la demande d'inscription :

« XARELTO, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques. »

Indication non concernée par la demande d'inscription (remboursement non demandé)¹ :

« XARELTO, 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 athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

La dose recommandée est de deux prises par jour de 2,5 mg.

Maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique

Les patients sous XARELTO 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'acide acétylsalicylique (AAS).

La durée du traitement sera déterminée au cas par cas pour chaque patient de façon régulière et elle tiendra compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements.

Chez les patients présentant un événement thrombotique aigu ou ayant subi une procédure vasculaire et nécessitant une bithérapie antiplaquettaire, la poursuite de XARELTO 2,5 mg deux fois par jour devra être évaluée en fonction du type d'événement ou de procédure et du schéma posologique antiplaquettaire.

La sécurité et l'efficacité de XARELTO 2,5 mg deux fois par jour en association avec l'AAS plus clopidogrel/ticlopidine ont été uniquement étudiées chez des patients ayant récemment présenté un SCA. La bithérapie antiplaquettaire n'a pas été étudiée en association avec XARELTO 2,5 mg deux fois par jour chez des patients présentant une MC/MAP.

SCA

Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS ou une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS en complément d'une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel ou d'une dose quotidienne standard de ticlopidine.

L'intérêt du traitement doit être régulièrement évalué au cas par cas après évaluation du risque d'événements ischémiques par rapport au risque de saignement. L'expérience étant limitée à 24 mois, une prolongation du traitement au-delà de 12 mois doit être définie au cas par cas (voir rubrique 5.1).

cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire.

- Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEVE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).
- Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte (voir rubrique 4.4 pour les patients présentant une EP hémodynamiquement instable).

Le traitement par Xarelto doit être débuté dès que possible après la phase de stabilisation du SCA (comprenant également les procédures de revascularisation) ; au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le patient ne requière plus de traitement anticoagulant dans le cadre du SCA. »

« Populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min).

Insuffisance hépatique

L'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique. Le risque de saignement augmente avec l'âge.

Poids

Aucun ajustement posologique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. »

05.1 Maladie coronarienne stable^{3,4,5,6,7} et maladie artérielle périphérique symptomatique^{8,9,10}

Maladie coronarienne stable (MC)

Les maladies coronariennes (MC) ou coronaropathies regroupent les maladies liées à une sténose des artères coronaires, le plus souvent causées par l'athérosclérose. Dans moins de 10 % des cas, la maladie coronarienne n'est pas liée à l'athérosclérose (coronaropathie microvasculaire et angor vasospastique) mais peut être associée à un angor avec athérosclérose coronarienne. Le rétrécissement peut être total ou partiel.

En France la « maladie coronarienne » est la 4^{ème} ALD (Affection Longue Durée) la plus fréquente, avec 1 210 620 personnes au 31 décembre 2017¹¹. Le taux de mortalité annuelle en rapport avec les coronaropathies (1,2–2,4% dans les essais cliniques randomisés qui ont exclu les patients à haut risque ou avec d'importantes comorbidités) a tendance à diminuer, alors que la prévalence des coronaropathies n'a pas diminué, suggérant une amélioration du pronostic des coronaropathies, que l'on peut expliquer par l'amélioration de la gestion des événements coronariens aigus et du contrôle des facteurs de risque en prévention secondaire.

On distingue classiquement la maladie coronarienne stable (avec des symptômes angineux ou non) et les syndromes coronaires aigus. La MCS recoupe les différentes phases évolutives de l'atteinte coronarienne, y compris le post-infarctus, à l'exclusion des situations où l'obstruction coronarienne domine la présentation clinique (syndrome coronarien aigu). Cela conduit à une variété de parcours de soins. La MCS étant polymorphe, sa prévalence et son incidence sont difficiles à évaluer et les chiffres varient selon les études, en fonction de la définition qui a été utilisée.

Une fois le diagnostic de MCS fait, un traitement médical optimal est institué et le risque d'événements futur (mortalité totale annuelle) est évalué afin de sélectionner les patients qui peuvent bénéficier d'investigations invasives et de revascularisation. Cette stratification du risque repose sur de multiples facteurs. Elle est réalisée à partir de l'évaluation clinique et de la fonction ventriculaire, et selon la sévérité à partir des tests d'effort et de l'anatomie coronaire. La mort subite et l'insuffisance cardiaque sont les deux complications principales de la maladie coronarienne stable.

Il existe différents facteurs de mauvais pronostic (âge, diabète, hypertension artérielle, tabagisme actuel, hypercholestérolémie non traitée ou élevée malgré le traitement, insuffisance rénale

³ Guide du parcours de soins. Maladie coronarienne stable. HAS. Septembre 2016.

⁴ ESC Guidelines 2013. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.

⁵ National Clinical Guidelines Centre. Stable Angina. Methods, Evidence & Guidance NICE Clinical Guidelines. 2011.

⁶ Ibanez B. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2017; 00: 1–66.

⁷ Mémo CNAMTs « Antiagrégants plaquettaires - Traitement d'entretien de la maladie coronaire ». Les recommandations de traitement (décembre 2013).

⁸ Aboyans, Ricco, E L Bartelink, et.al, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. European Heart Journal (2018):39,763-816.

⁹ HAS. Guide ALD. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Mars 2007.

¹⁰ HAS, ANSM. Recommandations de bonne pratique - Bon usage des agents antiplaquettaires. 2012.

¹¹ Personnes en ALD en 2017. Données disponibles du site ameli.fr <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php>

chronique, maladie vasculaire périphérique, antécédents de SCA, symptômes et signes d'insuffisance cardiaque, circonstances d'apparition récente ou progressive, sévérité de l'angor). Ils permettent de moduler les décisions prises à partir de la probabilité pré-test et de l'évaluation non invasive de l'ischémie et de l'anatomie coronarienne.

Maladie artérielle périphérique symptomatique

La maladie artérielle périphérique (MAP) se définit comme un blocage partiel ou total d'une artère se situant en périphérie de l'aorte (membres supérieurs, membres inférieurs et cerveau). La cause la plus courante est l'athérosclérose, dans environ 95% des cas.

La MAP la plus fréquente est celle touchant les artères des membres inférieurs dite artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI). L'AOMI est caractérisée par un rétrécissement du calibre des artères qui irriguent les membres inférieurs, se traduisant par une chute de l'index de pression systolique (IPS : rapport pression artérielle systolique à la cheville sur pression systolique humérale, mesurées à l'aide d'une sonde Doppler). Un IPS inférieur à 0,9 permet de faire le diagnostic d'AOMI. L'AOMI se présente sous deux formes :

- l'ischémie d'effort, avec ou sans signes cliniques liés à l'ischémie, qui est chronique. Par rapport au risque local, le risque cardio-vasculaire domine largement le pronostic et la prise en charge ;
- l'ischémie permanente, qui peut être chronique ou aiguë : le risque local est pour un temps prépondérant, mais la prise en charge du risque cardio-vasculaire reste essentielle. L'ischémie critique chronique est le stade le plus sévère de l'ischémie permanente.

La prévalence des formes asymptomatiques de l'AOMI est diversement appréciée selon les études. Le rapport entre AOMI asymptomatique et symptomatique serait de l'ordre de 5 (Exp. coll. Inserm). Les accidents cardio-vasculaires surviennent souvent chez des sujets n'ayant ni antécédent, ni manifestation clinique préalable, et l'AOMI asymptomatique s'accompagnant d'un risque accru de morbi-mortalité cardio-vasculaire, le diagnostic précoce de l'AOMI chez les sujets à risque doit permettre d'identifier des sujets asymptomatiques ayant une autre atteinte cardio-vasculaire et de mettre en œuvre les mesures adaptées de prévention de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

Dans les formes symptomatiques, l'AOMI peut se manifester par une douleur présente uniquement à l'effort et disparaissant rapidement au repos (claudication intermittente). A un stade plus avancé la douleur peut être permanente, même au repos. Le stade le plus grave se manifeste par l'apparition de troubles trophiques aboutissant à la destruction des tissus (ulcères voire gangrène), en raison d'un trop faible afflux sanguin, exposant le membre atteint à un risque d'amputation.

La présentation la plus sévère de l'AOMI est l'ischémie critique, caractérisée par la souffrance d'un membre ou de son extrémité par manque brutal d'apport sanguin. Il s'agit d'une douleur brutale, avec refroidissement et pâleur et parfois même trouble de sa motricité et de sa sensibilité. C'est une urgence vasculaire avec nécessité d'une désobstruction de l'artère.

La prise en charge de la maladie coronarienne stable et de la maladie artérielle périphérique vise essentiellement à prévenir les événements cardiovasculaires futurs, notamment le décès, ainsi qu'à réduire les symptômes. Celle-ci repose sur la gestion du mode de vie du patient et sur le contrôle des facteurs de risque, incluant une prise en charge médicamenteuse.

Pour la prévention secondaire des événements thrombotiques, le traitement pharmacologique doit notamment comprendre un antiplaquettaire. Dans ces deux indications, l'aspirine en monothérapie à faible dose au long cours représente actuellement le traitement de référence (recommandations I, A). En cas de contre-indication ou d'intolérance à l'aspirine, le clopidogrel (PLAVIX) est recommandé comme alternative (hors-AMM dans la maladie coronarienne)^{3,4,5,8,10}.

Malgré les traitements disponibles, un risque d'événements cardiovasculaires et notamment de mortalité persiste. Le besoin médical dans la maladie coronarienne et la maladie artérielle périphérique est donc partiellement couvert.

05.2 Syndrome coronaire aigu^{12,13,14,15,16}

Syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST (SCA ST-)

L'objectif de la prise en charge est d'éviter le décès et la survenue d'un infarctus du myocarde (SCA ST+). La stratégie thérapeutique de reperfusion myocardique repose sur une stratification du risque, basée notamment sur des scores validés (TIMI ou GRACE par exemple).

Syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (SCA ST+)

Le SCA ST+ correspond à une nécrose ischémique d'une région myocardique en rapport avec une occlusion complète et prolongée d'une artère coronaire. La précocité de la prise en charge conditionne le pronostic. La stratégie de reperfusion coronaire (angioplastie ou fibrinolyse) dépend de la situation clinique, notamment du délai d'évolution de l'infarctus.

Suite à un SCA ST- ou ST+, la prévention secondaire comprend un traitement médicamenteux qui fait notamment appel à une bithérapie antiplaquettaire associant aspirine et un autre antiplaquettaire parmi clopidogrel, prasugrel et ticagrélor. Ce traitement réduit le risque de survenue d'un nouvel événement cardiovasculaire à court et long terme. Malgré ces traitements, un risque de nouvel événement persiste. Le besoin est donc partiellement couvert.

¹² Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) - Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandation de Bonne Pratique. Bon usage des agents antiplaquettaires. Recommandations. Juin 2012.

¹³ Mémo CNAMTs « Antiagrégants plaquettaires - Traitement d'entretien de la maladie coronaire ». Les recommandations de traitement (décembre 2013).

¹⁴ Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2015.

¹⁵ Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2017.

¹⁶ Recommandations professionnelles. Prise en charge de l'infarctus du myocarde à la phase aiguë en dehors des services de cardiologie. Conférence de consensus 23 novembre 2006 Paris (faculté de médecine Paris V). Avec le partenariat méthodologique et le concours financier de la HAS.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Maladie coronarienne et/ou maladie artérielle périphérique stable

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / non
MODIXIS 75 mg, KARDEGIC 75mg, 160 mg et 300 mg, (acide acétylsalicylique) <i>Sanoofi-Aventis</i>	Non	Prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée.	18/07/2016	Important	-	Oui
ASPRINE PROTECT 100 et 300 mg, comprimé gastro-résistant (acide acétylsalicylique) <i>Bayer</i>	Non	Prévention des complications secondaires cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients présentant une maladie athéromateuse ischémique (par ex. infarctus du myocarde, angor stable et instable, accident vasculaire cérébral, constitué ou transitoire, d'origine ischémique), [...] Ce médicament n'est pas recommandé dans les situations d'urgence. Il est réservé au traitement d'entretien après la prise en charge des situations d'urgence.	20/07/2016 (renouvellement)	Important	-	Oui
RESTITUNE 75 mg et 100 mg, comprimé gastro-résistant (acide acétylsalicylique) <i>Pfizer PFE France</i>	Non	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, des accidents ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux. - Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable. - Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant des antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aiguë. - Prévention de l'occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien (PAC) ou un pontage infra-inguinal. - Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë. 	04/11/2015 (incription)	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base d'acide acétylsalicylique	Oui

PLAVIX (clopidogrel) et ses génériques <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Le clopidogrel est indiqué : - chez les patients adultes souffrant [...] d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie.	18/12/2002 (extension SCA ST-) 06/06/2007 (extension IDM ST+) 20/01/2016 (renouvellement)	Important	-	Oui dans l'AOMI
--	-----	---	--	-----------	---	-----------------

*classe pharmaco-thérapeutique

En prévention secondaire dans la maladie coronarienne stable, l'utilisation du clopidogrel (PLAVIX) est recommandée hors AMMI uniquement en cas d'intolérance à l'aspirine^{10,4}.

6.1.2 Syndrome coronarien aigu

En prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques, les comparateurs cliniquement pertinents de XARELTO 2,5 mg sont les antiplaquettaires indiqués en association à l'aspirine à la phase aiguë du SCA.

NOM (DCI) Laboratoire	GPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
PLAVIX 75 mg et 300 mg, comprimé (clopidogrel) Et ses génériques <i>Sanoofi-Aventis France</i>	Non	Chez l'adulte dans la prévention des événements liés à l'athérothrombose : - Chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie. - Chez les patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu : o Syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST (angor instable ou infarctus du myocarde sans onde Q), y compris les patients bénéficiant d'une angioplastie coronaire avec pose de stent, en association à l'acide acétylsalicylique (AAS). o Infarctus du myocarde aigu avec sus-décalage du segment ST, en association à l'AAS chez les patients traités médicalement et éligibles à un traitement thrombolytique.	18/12/2002 (inscription SCA ST-) 06/06/2007 (inscription SCA ST+)	Important	SCA ST- : ASMR II en termes d'efficacité, versus la prise en charge standard comprenant l'AAS. IDM ST + : ASMR III en termes d'efficacité, versus la prise en charge.	Oui
EFIENT, comprimé (prasugrel) <i>Lilly France</i>	Non	EFIENT, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes avec un syndrome coronarien aigu (C'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée.	22/07/2009 (inscription) 15/04/2015 (renouvellement et réévaluation)	Important	ASMR V par rapport à l'association clopidogrel + aspirine	Oui
BRILIQUE 90 mg, comprimé (ticagrelor) <i>AstraZeneca</i>		BRILIQUE, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronarien aigu (SCA)	07/12/2011 (inscription)	Important	ASMR IV par rapport au clopidogrel dans la prise en charge des SCA en termes d'efficacité	Oui

ASPIRINE PROTECT 100 et 300 mg, comprimé gastro-résistant (acide acétylsalicylique) <i>Bayer</i>	Non	Prévention des complications secondaires cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients présentant une maladie athéromateuse ischémique (par ex. infarctus du myocarde, angor stable et instable, accident vasculaire cérébral, constitué ou transitoire, d'origine ischémique). [...] Ce médicament n'est pas recommandé dans les situations d'urgence. Il est réservé au traitement d'entretien après la prise en charge des situations d'urgence.	20/07/2016 (renouvellement)	Important	-	Oui
RESITUNE 75 mg et 100 mg, comprimé gastro-résistant (acide acétylsalicylique) <i>Pfizer PFE France</i>	Non	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, des accidents ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux. - Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable. - Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant des antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aiguë. - Prévention de l'occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien (PAC) ou un pontage infra-inguinal. - Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë. <p>Etant donné que sa forme pharmaceutique entraîne une absorption différée, RESITUNE n'est pas indiqué chez les patients présentant un infarctus du myocarde aigu.</p> <p>Prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée.</p>	04/11/2015 (inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base d'acide acétylsalicylique	Oui
MODIXIS 75 mg, KARDEGIC 75 mg, 160 mg et 300 mg, (acide acétylsalicylique) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non		18/07/2016	Important	-	Oui

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion :

Les comparateurs cités dans les tableaux sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

07.1 Maladie coronarienne et/ou maladie artérielle périphérique

► AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	OUI/NON Si non pourquoi	Indication
Canada	OUI (14/09/2018)	XARELTO, est indiqué, en association à 75 à 100 mg d'acide acétylsalicylique (AAS), pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral, de l'infarctus du myocarde et du décès d'origine cardiovasculaire, et la prévention de l'ischémie aiguë des membres et de la mortalité chez les patients <u>souffrant de coronaropathie, avec ou sans maladie artérielle périphérique (MAP)</u> .
Etats-Unis	OUI (11/10/2018)	XARELTO est indiqué en association à l'aspirine, pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC) chez les patients présentant une maladie coronarienne chronique ou maladie artérielle périphérique.
Australie	OUI (11/01/2019)	XARELTO, en association à l'aspirine, est indiqué pour la prévention des événements cardiovasculaires majeurs (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde et AVC) chez les patients présentant une maladie coronarienne chronique et/ou une maladie artérielle périphérique.

Note : au Canada, l'AMM n'a pas été octroyé dans la maladie artérielle périphérique seule mais uniquement en présence d'une maladie coronarienne.

► Prise en charge à l'étranger

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Indication AMM
Italie	Evaluation en cours	-
Royaume-Uni	Evaluation en cours	-
Ecosse	Oui	MC associée ou non à une MAP
Finlande	Oui	MC et MAP; MC avec une récurrence d'IDM ; MC avec diabète; MC avec insuffisance cardiaque
Canada	Oui	MC associée à une MAP
Suède	Oui	Indication AMM
Suisse	Oui	Indication AMM
Slovénie	Oui	Indication AMM

07.2 Syndrome coronaire aigu

Pays	PRISE EN CHARGE		
	AMM Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Prise en charge Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	22 mai 2013	24 octobre 2014	Xarelto, 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 athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques.
Ukraine	09 novembre	21 mars 2013	
Allemagne	22 mai 2013	22 mai 2013	En association avec aspirine, uniquement en prévention d'un syndrome coronarien aigu (SCA)
Pays-Bas	22 mai 2013	01 octobre 2014	Xarelto, 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 athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques.
Norvège	22 mai 2013	15 décembre 2014	Uniquement chez les patients présentant une contre-indication au ticagrélor 90 mg
Suède	22 mai 2013	26 janvier 2018	Xarelto, 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 athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques.
Finlande	22 mai 2013	07 mai 2019	
Belgique	22 mai 2013		<i>En cours</i>
Bulgarie	22 mai 2013		<i>En cours</i>
Luxembourg	22 mai 2013		<i>En cours</i>
Roumanie	22 mai 2013		Remboursement refusé
Danemark	22 mai 2013		Remboursement refusé
Slovénie	22 mai 2013		Remboursement refusé
Grèce	22 mai 2013		Retrait du dossier de remboursement
Chypres	22 mai 2013		Pas de remboursement car retrait du dossier de remboursement en Grèce
Canada			Demande d'AMM refusée
Australie			Demande d'AMM retirée
Etats-Unis			Demande d'AMM refusée

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques

La demande d'inscription dans 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 s'appuie essentiellement sur les données de l'étude COMPASS^{17,18,19,20}. Il s'agit d'une étude phase III de supériorité, en double-aveugle, ayant comparé le rivaroxaban en association à l'aspirine versus l'aspirine seule.

Syndrome coronarien aigu (inscription non demandée par le laboratoire)¹

Les données documentant l'intérêt de XARELTO 2,5 mg dans cette indication en ajout du traitement standard lors de la conduite de l'étude (aspirine seule, ou aspirine plus clopidogrel ou ticlopidine) sont issues de l'étude de phase III ATLAS ACS TIMI 51 (BAY-59-7939/13194)²¹. Dans cette étude, l'efficacité et la tolérance du rivaroxaban administré à la dose de 2,5 mg ou 5 mg deux fois par jour ont été comparées à celles du placebo chez des patients ayant eu un syndrome coronarien aigu et recevant un traitement antiagrégant plaquettaire.

08.1 Efficacité

8.1.1 Prévention des événements athérotrombotiques en cas de maladie coronarienne ou de maladie artérielle périphérique symptomatique à haut risque d'événements ischémiques : étude COMPASS

Référence	Etude COMPASS
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, de supériorité, randomisée, contrôlée, en double aveugle, double placebo.
Objectif de l'étude	L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par rivaroxaban en association à l'aspirine et un traitement par rivaroxaban en monothérapie, par rapport à l'aspirine (AAS) administrée seule, chez des patients avec une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) à haut risque d'événements ischémiques. Cette étude avait pour objectif d'évaluer si l'ajout d'un traitement par pantoprazole permettait de réduire l'incidence des saignements ou des autres événements gastro-intestinaux.
Cadre et lieu de l'étude	602 centres répartis dans 33 pays, dont 245 centres en Europe et 10 centres en France, lesquels ont inclus 191 patients.
Date et durée de l'étude	Première visite du premier patient inclus : 28 février 2013 Durée prévue : 3 à 4 ans de traitement en moyenne Date de gel des données pour l'analyse intermédiaire : 6 février 2017 (suivi médian : 22,5 mois) Dernière visite du dernier patient : 20 juillet 2017

¹⁷ Bosch, J., Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., et al. Rationale, Design and Baseline Characteristics of Participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol.* 2017;33(8):1027-1035.

¹⁸ Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., Bosch, J., et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319-1330.

¹⁹ Anand, S. S., Bosch, J., Eikelboom, J. W., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017.

²⁰ Connolly, S. J., Eikelboom, J. W., Bosch, J., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017.

²¹ Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et col. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.

<p>Critères d'inclusion</p>	<p>Les patients éligibles devaient avoir une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) répondant aux définitions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - maladie coronarienne : au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o Antécédent d'IDM au cours des 20 dernières années, o Maladie coronarienne pluri-tronculaire²² symptomatique ou antécédent d'angor stable ou instable, o Antécédent d'intervention coronarienne percutanée pluri-tronculaire, o Antécédent de pontage aorto-coronarien pluritronculaire - maladie artérielle périphérique : au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o Antécédent de pontage aorto-fémoral, de pontage d'un membre, ou revascularisation par angioplastie transluminale percutanée de l'artère iliaque ou infra-inguinale, o Antécédent d'amputation d'un membre ou d'un pied secondaire à une maladie vasculaire artérielle (amputations traumatiques exclues), o Antécédent de claudication intermittente et au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • index de pression systolique (IPS) à la cheville inférieur à 0,90, • sténose artérielle périphérique supérieure ou égale à 50% confirmée par angiographie ou par écho-Doppler, o Antécédent de revascularisation carotidienne (endarterectomie, stents) ou sténose carotidienne asymptomatique (i.e. absence d'AVC ipsilatéral ou d'ischémie cérébrale transitoire au cours des six derniers mois) supérieure ou égale à 50% confirmée par angiographie ou écho-Doppler. <p>Les patients âgés de moins de 65 ans devaient avoir au moins un des facteurs de risque additionnels suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une athérosclérose documentée ou un antécédent de revascularisation, impliquant au moins 2 lits vasculaires (i.e. réseau coronaire + un autre), - au moins 2 facteurs de risque parmi les suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Tabagisme pendant l'année précédant la randomisation, • Diabète de type 2, • Insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min, • Insuffisance cardiaque, • Un antécédent d'AVC ischémique non lacunaire d'une ancienneté ≥ 1 mois
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patients à risque hémorragique élevé - AVC au cours du dernier mois ou antécédent d'AVC hémorragique ou lacunaire - Insuffisance cardiaque sévère avec fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30% ou une insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV - Débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé < 15 ml/min - Patients nécessitant un double traitement antiplaquettaire, un traitement antiplaquettaire autre que l'aspirine ou un traitement anticoagulant par voie orale - Maladie non cardiovasculaire connue associée à un mauvais pronostic (par exemple, cancer métastatique) ou augmentant le risque d'événement indésirable du traitement - Maladie hépatique connue associée à une coagulopathie
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients étaient randomisés dans l'un des 3 groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour / AAS 100 mg une fois par jour - Rivaroxaban 5 mg deux fois par jour / placebo une fois par jour (posologie hors AMM) - AAS 100 mg une fois par jour / placebo deux fois par jour
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Après une phase de pré-sélection, les patients débutaient une phase de pré-inclusion d'une durée de 28 jours pendant laquelle ils étaient traités par aspirine à la</p>

²² Sténose supérieure ou égale à 50% dans deux artères coronaires ou plus, confirmée par angiographie coronarienne invasive, ou imagerie non-invasive ou par tests myocardiques par stress (effort ou pharmacologique), suggérant une ischémie significative dans deux territoires coronaires ou plus ; ou dans un territoire coronaire si au moins un autre territoire a été revascularisé.

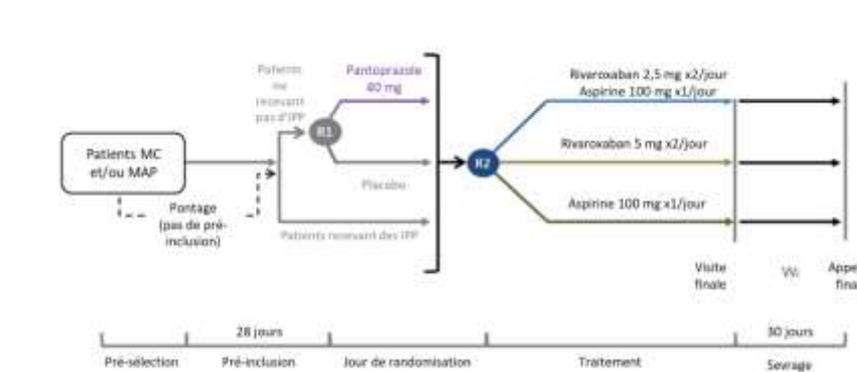
dose de 100 mg administrée en 1 fois par jour, à l'exception des patients ayant subi un pontage aorto-coronarien qui étaient directement randomisés 4 à 7 jours après l'intervention.

A l'issue de la phase de pré-inclusion, les patients éligibles étaient randomisés dans l'un des 3 groupes. Deux randomisations ont été réalisées, compte-tenu de l'objectif conjoint d'étudier l'intérêt d'associer un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP, pantoprazole) au traitement anticoagulant, le jour de la randomisation :

- Les patients ne recevant pas de traitement par IPP étaient randomisés selon un ratio 1 :1 pour être traités par pantoprazole 40 mg ou par placebo, cette randomisation était stratifiée par centre. Les patients étaient ensuite randomisés selon un ratio 1 :1 :1 dans l'un des 3 groupes de traitement, cette seconde randomisation était stratifiée selon le traitement ou non par pantoprazole (pantoprazole/placebo) ;
- Les patients recevant déjà un traitement par IPP étaient randomisés selon un ratio 1 :1 :1 pour être traités par l'un des trois traitements de l'étude, cette randomisation était stratifiée par centre.

Après la randomisation, les patients étaient revus après 1 mois et 6 mois de traitement, puis au moins tous les 6 mois et en fin de traitement. Un contact téléphonique était également prévu 3 mois et 9 mois après la randomisation. Tous les patients devaient également être contactés 30 jours après la fin du traitement pour le suivi de la tolérance au traitement.

Figure 1. Schéma de l'étude COMPASS



R1 : randomisation 1, R2 : randomisation 2; IPP : inhibiteur de la pompe à protons

Critère de jugement principal

Efficacité : délai de survenue du premier événement parmi les événements suivants : infarctus du myocarde (IDM), accident vasculaire cérébral (AVC) et décès cardiovasculaire.

Critères de jugement secondaires

Analyse hiérarchisée

Le protocole prévoyait que si l'hypothèse nulle sur le critère principal d'efficacité était rejetée, alors une analyse séquentielle hiérarchisée des trois critères secondaires suivants pouvait être réalisée :

- Délai de survenue du premier événement parmi décès par maladie coronarienne²³, IDM, AVC ischémique, ischémie aiguë des membres ;
- Délai de survenue du premier événement parmi décès cardiovasculaire, IDM, AVC ischémique, ischémie aiguë des membres ;
- Mortalité toutes causes.

Critères exploratoires

- bénéfice clinique net : ajouté au plan d'analyse statistique le 31 mars 2017, après que la 1^{ère} analyse intermédiaire ait été réalisée. Défini comme le délai de survenue du premier événement parmi les suivants : événements du critère de jugement principal (IDM, AVC et décès cardiovasculaire), hémorragie fatale et hémorragie symptomatique affectant un site ou un organe critique. Celui-ci n'était donc pas inclus dans la hiérarchie d'analyses séquentielles prédéfinie dans le plan d'analyse statistique.

²³ Décès suite à un IDM aigu ou à une procédure cardiovasculaire, mort subite d'origine cardiaque.

	<p>- <u>qualité de vie</u> : selon les échelles SAGE (Standard Assessment of Global-Activities in the Elderly), MoCA (<i>Montreal Cognitive Assessment</i>), DSS (<i>Digital Symbol Substitution</i>) et EQ-5D (<i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>).</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Le protocole prévoyait d'inclure 19 500 patients, soit environ 6 500 dans chaque groupe. L'étude devait se poursuivre jusqu'à l'observation de 2 200 événements, devant permettre de mettre en évidence une réduction du risque de 20% pour chacune des deux comparaisons des groupes rivaroxaban à l'aspirine seule, avec une puissance de 90%.</p> <p>Ce calcul reposait sur les hypothèses suivantes : un risque alpha bilatéral de 2,7% pour chacune des comparaisons des deux groupes rivaroxaban <i>versus</i> aspirine, une incidence annuelle des événements de 4,0% à 4,5% dans le groupe placebo, une période de recrutement de 2 ans et demi, une durée totale de l'étude de 4,5 à 5 ans, un pourcentage d'arrêts prématurés de 6% pendant le 1^{er} trimestre, de 4% pendant le second et de 3% ensuite.</p> <p>Par amendement, le nombre de patients a été augmenté à 21 400, en raison de nouvelles données suggérant un taux d'événements annuel de l'ordre de 3,5% à 4,0%</p> <p>Les inclusions ayant été plus lentes que prévues et l'incidence annuelle des événements observée à la limite inférieure des estimations, il a été décidé de poursuivre l'étude en augmentant l'échantillon à 27 400 (environ 9 134 patients dans chaque groupe), avec les hypothèses suivantes : une période de recrutement de 3 à 3 ans et demi, un risque alpha bilatéral global de 5% pour l'analyse des deux hypothèses principales, une incidence annuelle des événements de 3,3% dans le groupe aspirine et une réduction de cette incidence de 20% dans les groupes rivaroxaban, un pourcentage d'arrêts prématurés de l'étude de 6% pendant le 1^{er} semestre, de 4,5% pendant le second et de 3% ensuite et une incidence annuelle des décès non cardiovasculaires de 1%.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Analyse du critère principal</p> <p>L'analyse principale portait sur la population ITT et visait à démontrer la supériorité de la stratégie rivaroxaban/AAS par rapport à l'AAS seule.</p> <p>La comparaison de chaque groupe rivaroxaban au groupe contrôle (aspirine) était réalisée selon un test du log-rank stratifié selon la randomisation relative au traitement IPP (3 strates : patients déjà traités par IPP et non randomisés, patients randomisés pour être traités par pantoprazole, patients randomisés pour être traités par le placebo de pantoprazole). Il n'était pas prévu de comparaison des deux groupes rivaroxaban.</p> <p>Des estimations Kaplan-Meier ont été réalisées pour évaluer le risque cumulé d'événements dans les 3 groupes de l'étude. Les hazard ratios (HR) correspondants et leur intervalle de confiance à 95% (IC95%) ont été estimés à partir d'un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié.</p> <p>Analyses intermédiaires : deux analyses intermédiaires étaient prévues au protocole, après la survenue de respectivement 50% et 75% des 2 200 événements attendus pour l'analyse du critère principal d'efficacité.</p> <p>Le protocole prévoyait la possibilité d'un arrêt prématuré de l'étude, sur recommandation du Comité de suivi de l'étude (<i>DSMB</i>). La règle de Haybittle-Peto modifiée devait être utilisée pour guider la décision d'arrêt précoce d'un ou plusieurs groupes de traitement : une réduction de 4 déviations standard de la valeur z du test du log-rank du critère principal d'efficacité lors de la 1^{ère} analyse intermédiaire ou de 3 déviations standard pour la 2^{nde} analyse intermédiaire. Si la limite prédéfinie était atteinte à l'occasion de l'une des 2 analyses intermédiaires (seuil $p = 0,0001267$ pour la 1^{ère} analyse), une deuxième évaluation devait être réalisée après au moins 3 mois de suivi supplémentaires pour confirmer l'effet observé.</p> <p>Gestion de la multiplicité des tests</p> <p>Afin de gérer la multiplicité des tests (deux comparaisons, un critère principal et 3 critères secondaires hiérarchisés), il était prévu d'utiliser une procédure mixte basée sur le test de Hochberg.</p> <p>Il était prévu de gérer la multiplicité des tests liée aux deux analyses intermédiaires et l'analyse finale par la méthode de Haybittle-Peto.</p>

	<p>Les règles prévues pour un arrêt prématuré de l'étude à l'issue de la 1^{ère} analyse intermédiaire étant conservatrices (estimation du risque alloué à cette 1^{ère} analyse de 0,000127), le plan d'analyse statistique ne prévoyait de stratégie d'analyse des critères secondaires dans cette situation. <u>Les analyses des critères secondaires étaient dans ce cadre réalisées à visée descriptive.</u></p> <p><u>Analyses en sous-groupes exploratoires</u></p> <p>De nombreuses analyses en sous-groupe étaient prévues au protocole à titre exploratoire, selon plus de 20 caractéristiques initiales de la population, dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pathologie ayant conduit à l'inclusion (MAP seule, MC seule, à la fois MAP et MC) - Antécédent de sténose de l'artère carotidienne \geq 50% asymptomatique / revascularisation (oui/non) - Antécédent de maladie polyvasculaire (1, 2 ou 3 lits vasculaires atteints) - Antécédent de pontage aorto-coronaire (PAC) (oui/non) - PAC à l'inclusion (4 à 7 jours précédant la randomisation) (oui/non) - Antécédent de PAC (aucun/PAC à l'inclusion/autre antécédent de PAC) (oui/non) - Population « CAPRIE-like » avec au moins un antécédent d'IDM, d'AVC ou de MAP (oui/non) - Antécédent d'IDM (oui/non) - Antécédent à la fois d'IDM et de maladie polyvasculaire ou MC polyvasculaire (oui/non) <p>L'interaction devait être testée pour chaque sous-groupe. Celle-ci était considérée comme significative pour l'analyse du critère principal d'efficacité au seuil de 0,05 pour les sous-groupes d'intérêt et 0,01 pour les autres sous-groupes et en cas d'explication biologique cohérente.</p>
Populations d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> - Population ITT : ensemble des patients randomisés ; - Population de tolérance : patients randomisés et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.

Résultats :

► Effectifs

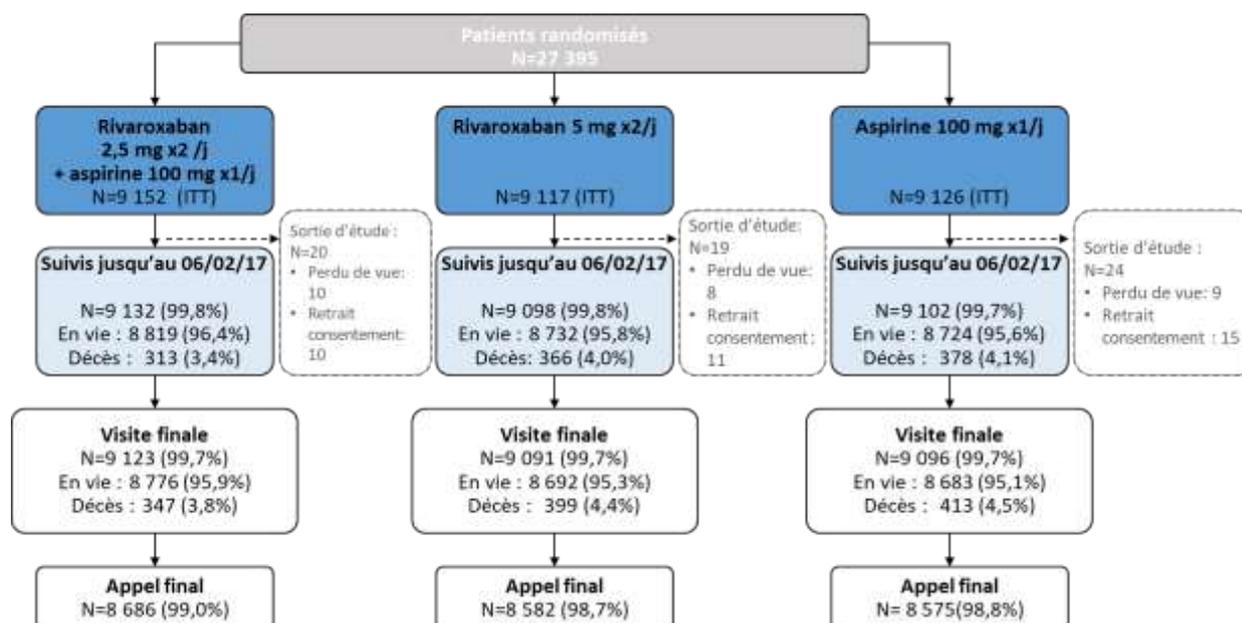
Au total 27 395 patients ont été randomisés pour recevoir l'un des trois traitements antithrombotiques, 25 947 patients ayant terminé la phase de pré-inclusion et 1 448 traités par pontage aorto-coronarien (cf. figure 1) :

- Rivaroxaban 2,5 mg deux fois par jour + AAS 100 mg une fois par jour : n=9 152 ;
- Rivaroxaban 5 mg deux fois par jour : n=9 117 ;
- AAS 100 mg une fois par jour : n=9 126 patients.

Parmi ces patients, 64,2% (n= 17 598) ont été randomisés (1 :1) pour recevoir du pantoprazole ou un placebo.

Le rivaroxaban en monothérapie à la dose de 5 mg deux fois par jour n'ayant pas d'AMM dans l'indication, les résultats issus de ce groupe de traitement ne seront pas détaillés. Par convention le groupe rivaroxaban 2,5 mg administré deux fois par jour en association à l'aspirine 100 mg administrée une fois par jour sera nommé rivaroxaban/aspirine dans la suite de l'avis.

Figure 2. Effectifs des patients de l'étude COMPASS



Dans la population ITT, 16,9% des patients du groupe rivaroxaban/aspirine et 15,9% des patients du groupe aspirine ont arrêté prématurément leur traitement (rivaroxaban ou son placebo et aspirine). Une hémorragie ou un autre événement indésirable a conduit à l'arrêt du traitement pour environ 3,8% des patients sous rivaroxaban/aspirine et 3,5% des patients sous aspirine seule (cf. tableau 1). Le pourcentage de patients ayant arrêté uniquement l'une des deux molécules était faible (Tableau 1).

Tableau 1. Etude COMPASS : arrêts prématurés du traitement (population ITT)

n (%)	Rivaroxaban/aspirine N= 9 152	Aspirine N = 9 126
Arrêt prématuré		
Rivaroxaban et aspirine	1 544 (16,9)	1 452 (15,9)
Rivaroxaban seul	41 (0,4)	30 (0,3)
Aspirine seule	19 (0,2)	8 (<0,1)
Arrêt prématuré du rivaroxaban	1 585 (17,3)	1 482 (16,2)
Raison de l'arrêt		
EI	215 (2,3)	157 (1,7)
Hémorragie	232 (2,5)	94 (1,0)
Traitement utilisé en ouvert	252 (2,8)	266 (2,9)
Décision du médecin	272 (3,0)	313 (3,4)
EIG/EI d'intérêt particulier	91 (1,0)	77 (0,8)
Décision du patient	529 (5,8)	581 (6,4)
Arrêt prématuré de l'aspirine	1 563 (17,1)	1 460 (16,0)
Raison de l'arrêt		
EI	208 (2,3)	146 (1,6)
Hémorragie	224 (2,4)	93 (1,0)
Traitement utilisé en ouvert	254 (2,8)	266 (2,9)
Décision du médecin	276 (3,0)	308 (3,4)
EIG/EI d'intérêt particulier	83 (0,9)	71 (0,8)
Décision du patient	524 (5,7)	581 (6,4)

EI : événement indésirable non grave et non classé parmi les EI d'intérêt ; EIG : événement indésirable grave.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques étaient globalement comparables entre les 2 groupes de traitement (cf. tableau 2). La majorité des patients était de sexe masculin et d'origine caucasienne. L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 68 ans, 24% étaient âgés de moins de 65 ans et 21% de 75 ans ou plus. Environ 22% des patients avaient une insuffisance rénale modérée et moins de 1% une insuffisance rénale sévère. Près d'un quart des patients présentaient un

antécédent de pontage aorto-coronarien. Un score IPS inférieur à 0,9 était rapporté chez environ 13% des patients.

Tableau 2. Etude COMPASS : caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

	Rivaroxaban/aspirine N= 9 152	Aspirine N = 9 126
Sexe, n (%)		
Homme	7 093 (77,5)	7 137 (78,2)
Age		
Moyenne ± ET	68,3 ± 7,9	68,2 ± 8,0
< 65 ans	2 150 (23,5)	2 184 (23,9)
[65-75 [ans	5 078 (55,5)	5 045 (55,3)
≥ 75 ans	1 924 (21,0)	1 897 (20,8)
Poids, kg, moyenne ± ET	80,72 ± 16,46	81,05 ± 16,26
Indice de masse corporelle, kg/m², moyenne ± ET	28,31 ± 4,77	28,38 ± 4,73
Pression artérielle systolique, moyenne ± ET	135,53 ± 17,46	135,54 ± 17,50
Pression artérielle diastolique, moyenne ± ET	77,45 ± 9,93	77,65 ± 9,95
Index de pression à la cheville		
Moyenne ± ET	1,10 ± 0,20	1,10 ± 0,21
< 0,9, n (%)	1 190 (13,0)	1 233 (13,5)
≥ 0,9, n (%)	7 812 (85,4)	7 740 (84,8)
Tabagisme, n (%)		
Actif à l'inclusion	1 944 (21,2)	1 972 (21,6)
Ancien fumeur	4 286 (46,8)	4 251 (46,6)
Pontage aorto-coronarien (PAC)		
Aucun antécédent	6 448 (70,5)	6 540 (71,7)
PAC réalisé à l'entrée dans l'étude	502 (5,5)	463 (5,1)
Antécédent de PAC	2 202 (24,1)	2 123 (23,3)
Débit de filtration glomérulaire estimé		
Données manquantes	4 (<0,1)	0
15 - <30 ml/min	77 (0,8)	86 (0,9)
30-<60 ml/min	1 977 (21,6)	2 028 (22,2)
≥60 ml/min	7 094 (77,5)	7 012 (76,8)
Cholestérol total, mg/dl, moyenne ± ET	167,22 ± 177,93	166,97 ± 180,39

ET : écart-type.

▮ Diagnostics et antécédents médicaux

La majorité des patients présentait une maladie coronarienne (91%) et 27% une maladie artérielle périphérique. Les deux pathologies étaient présentes chez 18% des patients, une maladie coronarienne seule chez 73% des patients et une maladie artérielle périphérique seule chez 9% des patients²⁴.

Les antécédents médicaux rapportés chez les patients à l'inclusion sont détaillés dans le tableau 3 ci-après. Un antécédent d'IDM était rapporté chez environ 62% des patients, dont l'ancienneté moyenne était de 7 ans.

Tableau 3. Etude COMPASS : diagnostics et antécédents médicaux à l'inclusion (population ITT)

	Rivaroxaban 2,5 mg / aspirine N= 9 152	Placebo / aspirine N = 9 126
Maladie coronarienne (MC), n (%)	8313 (90,8)	8261 (90,5)
Maladie artérielle périphérique (MAP), n (%)	2492 (27,2)	2504 (27,4)
Maladie coronarienne <u>et</u> maladie artérielle périphérique, n (%)	1656 (18,1)	1641 (18,0)
Maladie coronarienne seule, n (%)	6657 (72,7)	6620 (72,5)
Maladie artérielle périphérique seule, n (%)	836 (9,1)	863 (9,5)
Antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), n (%)	5 654 (61,8)	5 721 (62,7)
Ancienneté du dernier IDM, années, n	5644	5710
Moyenne ± ET	7,12 ± 6,47	7,05 ± 6,43
< 1 an, n (%)	410 (4,5)	425 (4,7)
1 à < 2 ans, n (%)	798 (8,7)	769 (8,4)
2 à ≤ 5 ans, n (%)	1 612 (17,6)	1 667 (18,3)

²⁴ Diagnostic reposant sur le diagnostic décrit par l'investigateur complété par les données cliniques documentées dans le cahier d'observation.

> 5 ans, n (%)	2 824 (30,9)	2 849 (31,2)
Antécédent d'IDM et âge < 65 ans, n (%)	1 350 (14,8)	1 385 (15,2)
Antécédent d'IDM et débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min, n (%)	1 248 (13,6)	1 281 (14,0)
Angor stable, n (%)	2 855 (31,2)	2 888 (31,6)
Angor instable, n (%)	1 733 (18,9)	1 689 (18,5)
Antécédent de PTCA/PCI/athérectomie, n (%)	4 971 (54,3)	4 905 (53,7)
Pontage artère périphérique, n (%)	259 (2,8)	300 (3,3)
Angioplastie percutanée transluminale périphérique, n (%)	470 (5,1)	486 (5,3)
Amputation d'un membre en raison d'une maladie artérielle, n (%)	116 (1,3)	112 (1,2)
Claudication intermittente, n (%)	1 298 (14,2)	1 275 (14,0)
Antécédent de maladie polyvasculaire et nombre de réseaux vasculaires atteints [*] , n (%)		
1	7 078 (77,3)	7 039 (77,1)
2	1 613 (17,6)	1 589 (17,4)
3	459 (5,0)	497 (5,4)
Antécédent d'IDM et de maladie polyvasculaire ou MC pluri vasculaire ^{**} , n (%)	3 379 (36,9)	3 335 (36,5)
Diabète, n (%)	3 448 (37,7)	3 474 (38,1)
Insuffisance cardiaque, n (%)	1 963 (21,4)	1 979 (21,7)
Classe NYHA I	685 (7,5)	707 (7,7)
Classe NYHA II	1 274 (13,9)	1 270 (13,9)
Classe NYHA III	3 (<0,1)	2 (<0,1)
Inconnue	1 (<0,1)	0
Fraction d'éjection, n	5 057	5 004
Moyenne ± ET	56,19 ± 10,34	55,67 ± 10,39
Hypertension, n (%)	6 907 (75,5)	6 877 (75,4)
Antécédent d'accident ischémique transitoire, n (%)	199 (2,2)	227 (2,5)
Antécédent d'accident vasculaire cérébral, n (%)	351 (3,8)	335 (3,7)
Antécédent de cancer, n (%)	596 (6,5)	544 (6,0)
Antécédent d'hémorragie ayant nécessité une transfusion, n (%)	248 (2,7)	237 (2,6)

^{*} maladie polyvasculaire, réseaux vasculaire atteints (MC, MAP, maladie cérébro-vasculaire, i.e. antécédent d'AVC ou sténose de l'artère carotidienne asymptomatique ≥ 50%/revascularisation). ^{**} MC pluri vasculaire : MC et antécédent d'angine, PTCA ou PAC avec maladie coronarienne polyvasculaire ; ET : écart-type ; PCI : intervention coronaire percutanée ; PTCA : angioplastie coronaire percutanée transluminale.

Avant d'être inclus dans l'étude, 0,3% des patients recevait un traitement anticoagulant et 88,9% un traitement antiplaquettaire (79,5% des patients avec MC, 90,8% de ceux avec une MAP et 90,8% de ceux présentant les deux pathologies). Les traitements antiplaquetitaires les plus fréquents étaient l'aspirine (87%) et le clopidogrel (7,2%). Conformément au protocole, tous les patients ont arrêté ces traitements avant d'entrer dans la phase de pré-inclusion au cours de laquelle tous étaient traités par aspirine. Un tiers des patients recevaient un IPP à l'inclusion, le plus souvent du pantoprazole ou de l'oméprazole.

▀ Traitements concomitants

La prise d'au moins un médicament antiplaquettaire autre que celui étudié a été rapportée chez 19,4% des patients du groupe rivaroxaban/aspirine et 18,5% des patients du groupe aspirine (double antiagrégation plaquettaire pour 6% des patients). Il s'agissait le plus souvent d'aspirine (respectivement 17,6% et 16,8%) et de clopidogrel (5,3% et 5,4%).

Lorsqu'une double antiagrégation plaquettaire ou une anticoagulation était requise (ex : SCA, chirurgie orthopédique, TVP,...), le protocole prévoyait l'arrêt temporaire du rivaroxaban (ou son placebo) mais l'aspirine administrée dans le cadre de l'étude pouvait être maintenue (à la discrétion de l'investigateur).

Les autres traitements concomitants les plus fréquents ont été un hypolipémiant (93,9%), un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (ARA-II) (78,9%), un bêta-bloquant (75,5%) et un IPP autre que celui de l'étude (39,7%). La prise d'un IPP autre que celui de l'étude imposait l'arrêt de ce dernier.

A noter que l'utilisation de ces traitements était moindre dans le sous-groupe de patients présentant une MAP seule, sans maladie coronarienne associée.

► Exposition au traitement

A la date du gel de la base (6 février 2017), la durée médiane du traitement était d'environ 20,4 mois dans les deux groupes et la durée médiane de suivi de 22,5 mois.

Lors de la visite finale, 79,1% des patients du groupe rivaroxaban/aspirine et 80,3% de ceux du groupe aspirine seule continuaient à prendre le traitement de l'étude.

► Résultats sur le critère de jugement principal (analyse intermédiaire)

Les analyses ont été réalisées sur une base clôturée à la date de la recommandation du Comité de suivi d'arrêter les traitements antithrombotiques (6 février 2017).

A cette date et après un suivi médian de 22,5 mois, une réduction de l'incidence du premier événement parmi décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IDM) et accident vasculaire cérébral (AVC) a été observée dans le groupe rivaroxaban/aspirine par rapport au groupe aspirine seule. Un premier événement a été observé chez respectivement 4,1% et 5,4% des patients, soit une réduction absolue de 1,3% du risque de survenue de ces événements (cf. Tableau 4).

Tableau 4. Etude COMPASS : analyse du critère de jugement principal d'efficacité (population ITT)

	Rivaroxaban 2,5 mg/ Aspirine N=9 152	Placebo/ Aspirine N=9 126
Critère de jugement principal IDM, AVC, décès cardiovasculaire n (%) n/100 années patient [IC ₉₅]	379 (4,1) 2,18 [1,97 ; 2,41]	496 (5,4) 2,88 [2,64 ; 3,15]
	HR = 0,76 IC_{95%} [0,66 ; 0,86] p = 0,00004	
Composants du critère principal		
IDM n (%) n/100 patient années, IC _{95%}	178 (1,9) 1,02 [0,87 ; 1,18]	205 (2,2) 1,18 [1,03 ; 1,36]
AVC n (%) n/100 patient années, IC _{95%}	83 (0,9) 0,47 [0,38 ; 0,59]	142 (1,6) 0,82 [0,69 ; 0,96]
Décès cardiovasculaire n (%) n/100 patient années, IC _{95%}	160 (1,7) 0,91 [0,77 ; 1,06]	203 (2,2) 1,16 [1,00 ; 1,33]

AVC : accident vasculaire cérébral ; HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; IDM : infarctus du myocarde.

Dans la majorité des cas, les IDM observés n'étaient pas associés à une procédure de revascularisation (rivaroxaban/aspirine : n=160/178, placebo/aspirine : n=188/205). Les AVC ischémiques représentaient 77% (n=64/83) des AVC survenus dans le groupe rivaroxaban/aspirine et 88% (n=125/142) de ceux survenus dans le groupe placebo/aspirine. L'incidence des AVC hémorragiques a été de 0,2% dans le groupe rivaroxaban/aspirine et de 0,1% dans le groupe placebo/aspirine.

Les résultats des analyses de sensibilité ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale.

► Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

Le plan d'analyse statistique n'ayant pas anticipé l'impact d'un arrêt prématuré de l'étude sur l'analyse hiérarchique des différents critères, seul le critère de jugement principal est analysable dans une approche de confirmation de l'hypothèse de supériorité.

L'analyse des autres critères prévus dans la hiérarchie a donc été réalisée à titre exploratoire et il ne peut donc être tiré aucune conclusion formelle à partir de ces résultats.

Pour information et à titre exploratoire, les résultats sur ces critères secondaires ont été les suivants :

- premier événement parmi IDM, AVC ischémique, ischémie aiguë des membres, décès par maladie coronarienne : 3,6% dans le groupe rivaroxaban /aspirine versus 4,9% dans le groupe aspirine, HR = 0,72 IC95%(0,63 ; 0,83) ;
- premier événement parmi IDM, AVC ischémique, ischémie aiguë des membres, décès CV : 4,3% versus 5,7%, HR = 0,74 ; IC95%(0,65 ; 0,85) ;
- décès toutes causes : 3,4% versus 4,1%, HR = 0,82 ; IC95%(0,71 ; 0,96).

► **Autres analyses exploratoires**

En l'absence de méthode statistique permettant un contrôle de l'inflation du risque alpha, les résultats des multiples analyses présentées ci-après ont une valeur exploratoire.

- Analyses en sous-groupes

Les résultats des analyses du critère principal dans les sous-groupes prédéfinis ont été cohérents avec ceux observés dans la population globale.

- Analyse du bénéfice clinique net

Le « bénéfice clinique net » a fait l'objet d'un amendement au protocole postérieurement à la date gel des données pour l'analyse intermédiaire. Ce critère a été défini comme un critère composite combinant les événements du critère principal ainsi que les hémorragies fatales et les hémorragies symptomatiques affectant un site ou un organe critique. Pour information, après un suivi médian de 22,5 mois, un premier événement a été observé chez 4,7% rivaroxaban /aspirine et chez 5,9% des patients sous aspirine (HR=0,80 ; IC95% [0,70 ; 0,91]). S'agissant des hémorragies fatales ou dans un site critique, leur incidence a été de 0,9% et 0,6% respectivement.

8.1.2 Syndrome coronaire aigu avec élévation des biomarqueurs

Référence	Etude ATLAS ACS TIMI 51 ²¹
Type de l'étude	Il s'agit d'une étude multicentrique de supériorité, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles.
Objectifs de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Démontrer qu'en association avec le traitement usuel (aspirine ou aspirine associée à une thiéno-pyridine), le rivaroxaban est plus efficace que le placebo pour prévenir les événements cardiovasculaires ; - Evaluer la tolérance du rivaroxaban versus placebo, en termes notamment de saignements majeurs non associés à un pontage aorto-coronarien.
Lieu et date de l'étude	L'étude s'est déroulée entre novembre 2008 et septembre 2011 dans 766 centres investigateurs. Les patients inclus provenaient de centres situés en Europe de l'est (6 074 patients, 39% de l'effectif global) et en Asie (3 195 patients, 21%), en Europe de l'ouest (2 241 patients, 14%), Amérique du sud (1 669 patients, 11%), Amérique du nord (874 patients, 6%) ou d'autres régions (1 473 patients, 9%). Un total de 213 patients a été inclus dans les centres en France.
METHODE	
Critères de sélection	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme de 18 ans ou plus, - Traité par aspirine à la dose de 75 à 100 mg seule ou associée à une thiéno-pyridine (clopidogrel ou ticlopidine), - Hospitalisé en raison de symptômes évocateurs d'un syndrome coronarien aigu (SCA) ayant duré au moins 10 minutes au repos, survenus au plus 48 heures avant l'hospitalisation ou patients ayant présenté un SCA au cours d'une hospitalisation pour un autre motif. <p>Les SCA ont été définis de la façon suivante :</p> <p>1. <u>Infarctus du myocarde avec élévation du segment (STEMI) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Elévation du segment ST de plus de 0,1mV dans au moins 2 dérivations contiguës, • ou : Apparition d'un bloc de branche gauche, • ou : Sous-décalage du segment ST de 0,1mV ou plus dans 2 dérivations V1-V4 suggérant un infarctus postérieur,

	<ul style="list-style-type: none"> • Associé(e) à une élévation des biomarqueurs témoins de la nécrose myocardique (sous-fraction MB des CPK (CPKMB) ou troponine). <p>2. <u>Infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sus-décalage transitoire du segment ST, • ou Sous-décalage du segment ST, • ou Variations de l'onde T évoquant une ischémie du myocarde, • Associé(e) à une élévation des biomarqueurs témoins de la nécrose myocardique (sous-fraction MB des CPK (CPKMB) ou troponine) associée à un des critères suivants. <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identification d'une lésion à l'angiographie coronaire révélant une athéromatose intracoronaire active récente (thrombus ou plaque ulcérée). <p>3. <u>Angor instable :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Elévation du segment ST transitoire ou persistant d'au moins 0,1mV dans au moins une dérivation, • Un score de risque TIMI ≥ 4. <p>De plus, chez les patients de moins de 55 ans, le SCA devait être associé à un facteur de risque : diabète de type 2, antécédent d'infarctus du myocarde (IDM).</p> <p><u>Parmi les critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Un risque accru de saignement : <ul style="list-style-type: none"> o Saignement interne actif, saignement cliniquement pertinent, saignement d'un site non compressible, diathèse hémorragique dans les 30 jours précédant la randomisation, o Plaquettes $< 90\ 000/\mu\text{l}$ à la pré-inclusion, o Antécédent d'hémorragie intracrânienne. - Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $< 30\ \text{ml/min}$), - Maladie hépatique grave (hépatite aiguë, hépatite chronique active, cirrhose) ou des anomalies des tests hépatiques qui pourraient nécessiter l'arrêt du traitement de l'étude, - Antécédent d'AVC hémorragique ou ischémique ou d'accident ischémique transitoire (AIT) pour les patients recevant aspirine + thiéno-pyridine (clopidogrel ou ticlopidine).
Traitements étudiés	Trois groupes traitements ont été évalués : <ul style="list-style-type: none"> - rivaroxaban 2,5 mg x2/jour, - rivaroxaban 5 mg x2/jour (posologie hors AMM), - placebo x2/jour, en association à l'aspirine seule (strate 1) ou à l'aspirine/clopidogrel ou à l'aspirine/ticlopidine (strate 2).
Critère de jugement principal	Efficacité Critère composite associant décès d'origine cardiovasculaire, IDM et AVC. Seul le premier événement survenu a été pris en compte.
Critères de jugement secondaires	Analysés selon une procédure séquentielle hiérarchisée : <ul style="list-style-type: none"> - Critère n°1 : critère composite associant décès toutes causes, IDM et AVC, - Critère n°2 : Bénéfice clinique net, critère composite associant décès d'origine cardiovasculaire, IDM, AVC ischémique et saignements TIMI majeurs non liés à une procédure de pontage, - Critère n°3 : Critère composite associant décès d'origine cardiovasculaire, IDM, AVC (critère principal) et récurrence d'ischémie nécessitant une revascularisation, - Critère n°4 : Critère composite associant décès d'origine cardiovasculaire, IDM, AVC (critère principal) et récurrence d'ischémie à l'origine d'une hospitalisation
Analyse en sous-groupes	Le protocole prévoyait d'analyser les critères d'efficacité dans les sous-groupes suivants : <ul style="list-style-type: none"> - L'intention de traiter le patient par une thiéno-pyridine (oui/non), - Origine géographique et ethnique, - Sexe, - Age (< 55 ans, 55 à 64 ans, 65 à 75 ans, > 75 ans), - Poids (70kg ou moins, 70 à 90kg, plus de 90kg) et indice de masse corporelle (25 ou moins, 25 à 30, 30 à 35, plus de 35kg/m²). - Etat de la fonction rénale (clairance de la créatinine $< 30\ \text{ml/min}$, comprise entre

	<p>30 et 49ml/min, comprise entre 50 et 80ml/min ou >80 ml/min),</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présence d'un diabète (oui/non), - Nature de l'événement coronarien aigu initial (IDM sans sus-décalage ST, IDM avec sus-décalage ST, angor instable) - Recours à une intervention coronarienne percutanée (oui/non), - Antécédent d'insuffisance cardiaque (oui/non), - Antécédent d'IDM (oui/non), - Antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (oui/non), - Antécédent d'hypertension (oui/non),
<p>Méthode de randomisation</p>	<p>L'étude s'est déroulée en 3 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - phase de pré-inclusion de 1 à 6 jours, - phase de traitement en double aveugle, - phase de suivi de 30 jours après l'arrêt du traitement, y compris chez les patients ayant arrêté l'étude de façon prématurée. <p>Il était prévu que l'étude se poursuive jusqu'à la survenue d'un nombre pré-spécifié d'événements du critère principal d'évaluation, soit 983 événements.</p> <p>Les patients devaient être randomisés au plus tard 7 jours après leur hospitalisation pour l'événement coronarien aigu index (angor instable, SCA ST – ou ST+). Les patients devaient recevoir la première dose du traitement de l'étude dès que possible après la randomisation mais au moins 4 heures après la dernière dose d'héparine non fractionnée intraveineuse (IV), au moins 2 heures après la dernière dose de bivalirudine et au moins 12 heures après la dernière dose de tout autre anticoagulant IV ou sous-cutané.</p> <p>Les patients ont été randomisés dans l'un des 3 groupes de traitement, selon une randomisation 1 :1 :1. La randomisation a été stratifiée selon l'intention de l'investigateur de prescrire une thiénoopyridine (non : strate 1, oui : strate 2), en association à l'aspirine prescrite à la posologie de 75 à 100 mg/j.</p>
<p>Calcul de l'échantillon</p>	<p>L'effectif de l'étude a été établi en formulant les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une incidence des événements dans le groupe placebo de 12% à 1 an dans la strate 1 (aspirine seule) et de 6% à 1 an dans la strate 2 (aspirine + clopidogrel), définis selon ce qui avait été observé dans l'essai de phase II, - Une période d'inclusion d'environ 27 mois, - Une durée de traitement totale dans l'essai de 33 à 34 mois, - Un taux de sorties d'essai de 10% par an dans chaque groupe de traitement. <p>Il a été estimé qu'un total de 983 événements entrant dans la définition du critère principal seraient nécessaire pour pouvoir mettre en évidence une réduction du risque relatif de 22,5% (hazard ratio de 0,775) entre les patients traités par rivaroxaban (les deux doses regroupées) et les patients traités par placebo, avec une puissance de 96% et un risque α de 0,05 (bilatéral). Cette estimation a été calculée comme la somme des événements nécessaires pour obtenir une puissance de 90% pour détecter une réduction du risque relatif de 35% dans la strate 1 (aspirine seule), soit 255 événements et de 22,5% dans la strate 2 (aspirine + thiénoopyridine), soit 728 événements entre les deux doses de rivaroxaban combinées et le placebo. Selon ces éléments, 13 570 patients devaient être inclus dans l'étude (2 079 dans la strate 1 ; 11 491 dans la strate 2). Le recrutement dans la strate 1 (aspirine seule) ayant été plus lent que prévu, notamment en raison de modifications de la stratégie thérapeutique, les effectifs ont été augmentés à 15 500 patients, ce que prévoyait le protocole.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Après discussion du protocole avec les autorités d'enregistrement de l'AMM, deux stratégies d'évaluation des critères d'efficacité ont été appliquées. La stratégie d'évaluation principale reposait sur les données concernant les deux strates cumulées (analyse retenue en Europe). Une seconde évaluation a été réalisée, selon les recommandations de la FDA, sur les données concernant la strate 2 (aspirine + thiénoopyridine).</p> <p>Les résultats du critère de jugement principal ont fait l'objet d'une comparaison entre le placebo et les deux doses de rivaroxaban regroupées ; en raison de la faible consommation du risque alpha liée à l'analyse intermédiaire, un risque $\alpha=0,05$ bilatéral a été utilisé. Si la supériorité des deux doses regroupées de</p>

rivaroxaban par rapport au placebo était démontrée, chaque dose pouvait être testée versus placebo avec un risque α de 0,05. Si la supériorité d'une dose était démontrée, les critères secondaires (dans l'ordre défini ci-dessus) étaient testés avec un risque α de 0,05 selon une procédure séquentielle hiérarchique. Si la significativité d'un critère secondaire n'était pas démontrée, l'analyse statistique des critères suivants était arrêtée.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour le critère principal d'évaluation sur la population ITT, sur la population de tolérance pendant le traitement et la population ITT-Totale (population ITT avec censure des événements au dernier contact).

Résultats :

► Effectifs

La population d'analyse des données n'a pas été la population en intention de traiter (ITT) mais une population en ITT modifiée (ITTM) dans laquelle des événements ont été censurés. Les patients avaient la possibilité de ne pas arrêter leur traitement à la date de fin de traitement officielle de l'étude et de le poursuivre jusqu'à leur propre visite de fin de traitement. Par conséquent, l'analyse du critère principal d'évaluation a été réalisée dans la population en ITTM qui censure les événements survenus après la date de fin de traitement programmé (ou survenus dans les 30 jours après la dernière dose de traitement de l'étude pour les patients qui ont arrêté l'essai prématurément, survenus dans les 30 jours après la randomisation pour les patients randomisés mais qui n'ont jamais été traités).

Parmi les 15 526 patients randomisés, 15 342 (98,8%) ont été pris en compte pour l'analyse de l'efficacité (après exclusion des patients des 3 centres exclus avant la clôture de la base) :

- 5 114 patients randomisés pour être traités par rivaroxaban 2,5 mg x 2/jour,
- 5 115 patients traités par rivaroxaban 5 mg x 2/jour (posologie hors AMM),
- 5 113 patients du groupe placebo.

Le traitement de l'étude a été associé à l'aspirine seule (strate 1) chez 1 050 patients et à l'aspirine associée au clopidogrel ou à la ticlopidine (strate 2) chez 14 292 patients.

Parmi les 15 526 patients randomisés, seulement 72% ont terminé la phase comparative de l'étude.

Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude a été comparable entre les différents groupes de traitement et les deux strates. Les raisons les plus fréquentes d'arrêt prématuré de l'étude (4 231 patients sur les 15 350 randomisés) sont décrites ci-dessous :

Tableau 5. Principales raisons d'arrêt prématuré de la phase en double aveugle de l'étude (population de tolérance, les deux strates combinées)

n (%)	Rivaroxaban			Placebo (N=5 125)	Total (N=15 350)
	2,5 mg x 2/j (N=5 115)	5 mg x 2/j (N=5 110)	les 2 doses combines (N=10 225)		
Patients ayant terminé la phase en double aveugle	3 739 (73,1)	3 606 (70,6)	7 345 (71,8)	3 774 (73,6)	11 119 (72,4)
Patients ayant arrêté prématurément le traitement	1 376 (26,9)	1 504 (29,4)	2 880 (28,2)	1 351 (26,4)	4 231 (27,6)
Événement indésirable	448 (8,8)	559 (10,9)	1 007 (9,8)	374 (7,3)	1 381 (9,0)
Décès	90 (1,8)	132 (2,6)	222 (2,2)	138 (2,7)	360 (2,3)
Retrait du consentement	241 (4,7)	222 (4,3)	463 (4,5)	220 (4,3)	683 (4,4)
Perdu de vue	8 (0,2)	16 (0,3)	24 (0,2)	16 (0,3)	40 (0,3)
Autre motif	589 (11,5)	575 (11,3)	1164 (11,4)	603 (11,8)	1767 (11,5)

► **Caractéristiques de la population évaluée**

Parmi les 15 526 patients randomisés, les trois quarts ont été des hommes. L'âge moyen a été de 62 ans, 37% étaient âgés de 65 ans ou plus, et 9% avaient plus de 75 ans. Peu de patients avaient une insuffisance rénale modérée à sévère, 7% ayant une clairance de la créatinine <50ml/min. Les caractéristiques des patients ont été comparables entre les strates 1 et 2 : tandis que les caractéristiques des patients de la strate 2 (aspirine + thiénoxyridine) ont été comparables à celle de la population totale, les patients de la strate 1 (aspirine seule) étaient plus âgés et avaient une fonction rénale sensiblement plus altérée.

La majorité des patients avait un ou des facteurs de risque cardiovasculaire, principalement une HTA (67%), une hypercholestérolémie (49%), un diabète de type 2 (32%) et un antécédent d'IDM (27%). Peu de patients avaient des antécédents d'AVC (1,8%) ou d'AIT (0,9%). Des différences entre les deux strates ont été constatées : chez les patients de la strate 1 (aspirine seule), le SCA était majoritairement un angor instable (59%) et moins souvent un IDM avec sus-décalage ST (17%), et ces patients ont été moins souvent traités par une procédure de revascularisation (7%). Le pourcentage de patients ayant un facteur de risque a été plus important dans la strate 1 que dans la strate 2.

► **Modalités de traitement du SCA**

En moyenne, les patients ont été randomisés 4,7 jours après la survenue du syndrome coronarien aigu (SCA). Il s'agissait d'un SCA ST+ pour la moitié des patients, d'un SCA ST- pour 25% d'entre eux et d'un angor instable pour le dernier quart. Un taux de 82% des patients avaient des biomarqueurs cardiaques élevés.

Une revascularisation a été faite chez 9 387 patients (soit 60,5% de l'effectif total), généralement par angioplastie coronaire (PCI).

Avant la randomisation, les patients avaient reçu de l'aspirine (99% des patients), un bêtabloquant (66%), un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste de l'angiotensine (39%) et un inhibiteur calcique (15%). Au cours de la phase comparative, les patients ont reçu de l'aspirine (seuls 10 patients de la strate 2 n'ont pas eu d'aspirine). La majorité des patients (94% des patients) a aussi reçu une thiénoxyridine : 99,4% dans la strate 2, mais aussi 13,6% dans la strate 1. Le second antiagrégant prescrit était alors le clopidogrel chez 93% des patients.

La durée médiane du traitement a été de 390,5 jours dans l'ensemble de la population, de 397,0 jours chez les patients recevant rivaroxaban 2,5 mg x 2/jour, 376,5 jours chez ceux recevant rivaroxaban 5 mg x2/jour et de 399,0 jours chez ceux traités par placebo.

► **Résultats sur le critère de jugement principal (cf. tableau des résultats détaillés en annexe 1)**

Dans la population totale (deux strates combinées), l'incidence des décès d'origine cardiovasculaire, IDM ou AVC a été de 6,1% dans les groupes rivaroxaban (les deux doses étant regroupées) et de 7,4% sous placebo, soit une réduction absolue en faveur du rivaroxaban de 1,3% et une réduction relative de 16%, HR = 0,84 ; IC95% : [0,74-0,96], p=0,008.

Les résultats sont également en faveur de chaque posologie de rivaroxaban :

- Rivaroxaban 2,5 mg x2/jour : 6,1% versus 7,4%, HR = 0,84 ; IC95% [0,72-0,97], p=0,020,
- Rivaroxaban 5 mg x2/jour : 6,1% versus 7,4%, HR = 0,85 ; IC95% [0,73-0,98], p=0,028 (posologie hors AMM).

Dans la strate 2 (aspirine + thiénoxyridine), l'incidence du critère principal de jugement a été de :

- Doses de rivaroxaban combinées : 6,0% dans les groupes rivaroxaban versus 7,1% sous placebo : HR 0,86 ; IC95% [0,75-0,98],
- Rivaroxaban 2,5 mg x2/jour : 6,0% versus 7,1%, HR = 0,85 ; IC95% [0,72-0,99],
- Rivaroxaban 5 mg x2/jour : 6,1% versus 7,1%, HR = 0,87 ; IC95% [0,74-1,01] (posologie hors AMM).

Les analyses de sensibilité du critère principal de jugement dans différentes populations (dont la population ITT) étaient cohérentes avec ces résultats tant pour l'analyse combinée des deux doses de rivaroxaban que pour celle du groupe rivaroxaban 2,5 mg x2/j.

Sur la base de ces résultats, l'AMM a été octroyée par l'EMA au rivaroxaban uniquement à la posologie de 2,5 mg x2/j. Seuls les résultats pour cette dose seront détaillés dans la suite de la présentation.

► Résultats sur les critères de jugement secondaires d'efficacité hiérarchisés

La différence en termes d'événements (critère de jugement principal d'efficacité) entre le rivaroxaban à la dose de 2,5 mg x2/j et le placebo ayant été statistiquement significative, l'analyse des critères secondaires a pu être poursuivie dans l'ordre prédéfini dans le protocole de l'étude. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6. Critères secondaires d'efficacité présentés dans l'ordre de leur analyse statistique hiérarchique (population mITT, deux strates combinées)

	Rivaroxaban 2,5 mgx2/j N (%)	Placebo N (%)	Rivaroxaban versus placebo HR (95% CI)	p
1 : Mortalité toutes causes, IDM et AVC	5 114 320 (6,3)	5 113 386 (7,5)	0,83 (0,72;0,97)	0,016
2: Bénéfice clinique net	361 (7,1)	391 (7,6)	0,93 (0,81;1,07)	0,320
3 : Décès d'origine cardiovasculaire, IDM, AVC et récurrence ischémique nécessitant une revascularisation	437 (8,5)	481 (9,4)	0,92 (0,80;1,04)	
4 : Décès d'origine cardiovasculaire, IDM, AVC et récurrence ischémique à l'origine d'une hospitalisation	372 (7,3)	447 (8,7)	0,84 (0,73;0,96)	

Il apparaît notamment que chez les patients traités par rivaroxaban 2,5 mgx2/j, l'incidence du premier critère secondaire (mortalité toutes causes + IDM + AVC) a été plus faible que dans le groupe placebo : 6,3% versus 7,5% soit une réduction absolue du risque d'événement de 1,2%, Il n'a pas été mis en évidence de différence sur le bénéfice clinique net (critère principal d'efficacité et saignements TIMI majeurs non liés à un pontage) entre rivaroxaban 2,5 mgx2/j et le placebo. Chez les patients traités par rivaroxaban, il a été rapporté davantage de saignements TIMI majeurs non liés à un pontage.

Conformément au plan d'analyse séquentielle, la significativité statistique n'étant pas atteinte sur ce second critère, aucune conclusion ne peut être tirée des analyses suivantes.

► Analyse des sous-groupes

L'analyse des résultats du critère principal de jugement a été cohérente avec les résultats dans la population globale pour la plupart des sous-groupes prédéfinis, en particulier quel que soit l'événement coronarien aigu (IDM avec sus-décalage ST, IDM sans sus-décalage ST ou angor instable). Il n'a pas été observé d'interaction dans le sous-groupe des patients ayant eu des biomarqueurs cardiaques élevés, ainsi que chez les patients revascularisés par intervention coronaire percutanée.

► Résultats dans le sous-groupe des patients de l'AMM européenne : patients avec biomarqueurs élevés et sans antécédents d'AVC/AIT (analyses post-hoc)

Considérant les résultats dans la population totale de l'étude, le CHMP a souhaité identifier un sous-groupe de patients chez lesquels le bénéfice clinique de XARELTO serait cliniquement le plus pertinent.

Après évaluation, il a été décidé de restreindre l'AMM aux patients ayant des biomarqueurs cardiaques élevés (82% de l'effectif) et d'exclure les patients ayant un antécédent d'AVC/AIT (soit 286 patients (1,8%) randomisés avec un antécédent d'AVC et 141 (0,9%) avec un antécédent d'AIT). Les résultats dans cette population sont issus d'analyses post-hoc.

Caractéristiques des patients

Au total, 12 464 des 15 526 (80,3%) patients randomisés avaient une élévation des biomarqueurs cardiaques sans avoir d'antécédent d'AVC ou d'AIT.

Les caractéristiques de ces patients ont été comparables entre les différents groupes de traitement. Par rapport à la population totale de l'étude, les patients exclus du sous-groupe des patients avec biomarqueurs élevés ont été principalement des patients dont l'événement index était un angor instable. Les patients avec angor instable ont représenté 24% de la population totale de l'étude et 7,4% du sous-groupe retenu. Dans ce sous-groupe de patients, l'événement index a donc été plus souvent un IDM, avec ou sans élévation du segment ST, et ces patients ont été le plus souvent traités par intervention coronaire percutanée.

Résultats (analyses post-hoc)

Dans cette sous-population, les résultats sur le critère principal d'efficacité, de tolérance et sur le bénéfice clinique net ont été cohérents avec ceux observés dans la population totale.

8.1.3 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée à titre exploratoire dans les études COMPASS et ATLAS TIMI 51. Elles ne permettent pas de conclure sur l'impact de XARELTO 2,5 mg sur la qualité de vie des patients.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

8.2.1.1 Maladie coronarienne ou maladie artérielle périphérique : étude COMPASS

► Critère principal de tolérance : hémorragies majeures (classification ISTH modifiée)

Un critère principal de tolérance était défini dans le protocole, à savoir le délai de survenue du premier événement hémorragique majeur, défini selon une définition modifiée de l'ISTH (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*), parmi les suivants :

- Hémorragie fatale,
- Hémorragie symptomatique non fatale affectant un site ou un organe critique (intra-articulaire, intracrânienne, intramusculaire avec syndrome des loges, intraoculaire, intraspinal, hépatique, etc.) ou hémorragie au niveau d'un site chirurgical nécessitant une ré-opération,
- Hémorragie conduisant à une hospitalisation²⁵, quelle que soit la durée.

Ces événements étaient confirmés par un comité d'adjudication indépendant.

L'analyse principale des hémorragies majeures était prévue et a été réalisée dans la population ITT, définie par l'ensemble des patients randomisés, et jusqu'à la date de clôture de la base (6 février 2017). Seul le premier événement était pris en compte.

Après un suivi médian de 22,5 mois, l'incidence du premier événement hémorragique majeur selon la classification modifiée de l'ISTH (cf. définition dans la méthode) a été supérieure dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg/aspirine par rapport au groupe aspirine : 3,1% (n=288) versus 1,9% (n=170). Les résultats dans les différents sous-groupes selon la pathologie initiale ont été similaires (MC, MAP ou MC + MAP).

Les hémorragies conduisant à une hospitalisation ont représenté 72% des premiers événements hémorragiques dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg/aspirine et 64% dans le groupe aspirine, en

²⁵ Le choix du critère principal composite de tolérance a été discuté avec la Food and Drug Administration avant la mise en place de l'étude. Cette dernière avait recommandé la prise en compte des hémorragies conduisant à une hospitalisation dans le critère principal composite de tolérance. L'attribution de l'hospitalisation au saignement reposait sur le jugement de l'investigateur.

notant que la grande majorité de ces événements (environ 80%) a entraîné au moins une nuit à l'hôpital.

L'ensemble des résultats des analyses en sous-groupe, notamment selon la pathologie initiale, a été cohérent avec l'analyse principale.

Les résultats détaillés de l'analyse principale sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7. Etude COMPASS - critère principal de tolérance : hémorragies majeures, classification modifiée de l'ISTH (population ITT)

	Rivaroxaban 2,5 mg/ Aspirine N=9 152	Placebo/ Aspirine N=9 126	Comparaisons
Premier événement hémorragique majeur n (%) n/100 patient années [IC ₉₅]	288 (3,1%) 1,67 [1,48 ; 1,87]	170 (1,9%) 0,98 [0,84 ; 1,14]	HR = 1,70 IC₉₅[1,40 ; 2,05] p <0,00001
Composants du critère principal de tolérance (premier événement)			
Hémorragies fatales n (%) n/100 patient années [IC ₉₅]	15 (0,2) 0,09 [0,05 ; 0,14]	10 (0,1) 0,06 [0,03 ; 0,10]	HR = 1,49 IC ₉₅ [0,67 ; 3,33]
Hémorragies symptomatiques affectant un organe critique (non-fatal) n (%) n/100 patient années [IC ₉₅]	63 (0,7) 0,36 [0,28 ; 0,46]	49 (0,5) 0,28 [0,21 ; 0,37]	HR = 1,28 IC ₉₅ [0,88 ; 1,86]
Hémorragies au niveau d'un site chirurgical nécessitant une ré-opération (non-fatal, en dehors d'un organe critique) n (%) n/100 patient années [IC ₉₅]	10 (0,1) 0,06 [0,03 ; 0,10]	8 (<0,1) 0,05 [0,02 ; 0,09]	HR = 1,24 IC ₉₅ [0,49 ; 3,14]
Hémorragies conduisant à une hospitalisation* n (%) n/100 patient années [IC ₉₅]	208 (2,3) 1,20 [1,04 ; 1,37]	109 (1,2) 0,63 [0,51 ; 0,76]	HR = 1,91 IC ₉₅ [1,51 ; 2,41]

* non-fatal, en dehors d'un organe critique, ne nécessitant pas une ré-opération

Une seconde analyse des hémorragies majeures a été réalisée dans la population tolérance, à savoir les patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Celle-ci met également en évidence une incidence plus élevée des hémorragies majeures (premier événement) dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg/aspirine que dans le groupe aspirine seule (HR=1,84 ; IC95% [1,50 ; 2,26]).

Les hémorragies majeures les plus fréquentes ont été les hémorragies gastro-intestinales (1,3% dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg/aspirine et 0,6% dans le groupe aspirine, HR=2,41 ; IC95% [1,74 ; 3,34]). L'incidence des hémorragies intracrâniennes a été de 0,3% dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg/aspirine et 0,2% dans le groupe aspirine.

Globalement, les hémorragies majeures d'intensité sévère ont été plus fréquentes dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg/aspirine que dans le groupe aspirine seule (23,7% versus 18,5% dans la population tolérance). Les saignements mineurs ont également été plus fréquents sous rivaroxaban 2,5 mgx2/j (9% versus 5,3%).

D'après l'analyse Kaplan-Meier, l'incidence cumulée du critère principal de tolérance à 30 mois (environ 2,5 ans) a été de 3,94% IC95%[3,47 - 4,47] (n=279/2272) dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg/aspirine et de 2,48% IC95%[2,09 - 2,94] (n=158/2310) dans le groupe aspirine.

► Tolérance générale

Le rivaroxaban étant déjà disponible à d'autres dosages, les événements indésirables (EI) non graves n'étaient pas colligés, en dehors des EI d'intérêt ou de ceux ayant entraîné l'arrêt du

traitement, sauf au Japon. La tolérance chez les patients japonais a ainsi fait l'objet d'une analyse spécifique. Ceux-ci ont été exclus des analyses de la tolérance présentées ci-après, qui portent donc sur 8 617 patients dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg/aspirine et 8 588 patients dans le groupe aspirine.

Au total 8,9% des patients du groupe rivaroxaban 2,5 mg/aspirine et 8,0% des patients du groupe aspirine ont présenté au moins un EI pendant le traitement²⁶. L'incidence des EI graves a été respectivement de 5,6% et 5,3%, celle des EI jugés comme liés au traitement de 2,9% et 2,2% des patients.

Les EI graves les plus fréquemment rapportés sous traitement ont été : insuffisance rénale aiguë (rivaroxaban/aspirine : 0,3%, aspirine : 0,2%), sepsis (0,2% des patients dans les deux groupes), infection des voies urinaires (0,2% et <0,1%), néoplasme pulmonaire malin (0,2% et 0,1%) et pneumonie (0,1% et 0,2%).

Un EI a motivé l'arrêt prématuré de l'étude pour 3,4% des patients dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg/aspirine et 2,6% des patients dans le groupe aspirine. Il s'agissait d'un saignement, majeur ou mineur, pour respectivement 2,7% et 1,2% des patients.

Comme pour les saignements majeurs (critère principal d'évaluation de la tolérance), les saignements mineurs ont été plus fréquents sous rivaroxaban 2,5 mg/aspirine que sous aspirine seul (population tolérance : 9,0% (n=821/9134) versus 5,3% (n=485/9107) respectivement). Les plus fréquents ont été les saignements gastro-intestinaux.

8.2.1.2 Syndrome coronaire aigu : étude ATLAS TIMI 51

► Critère principal de tolérance : saignements TIMI majeurs non liés à un pontage

Un critère principal de tolérance a été défini dans le protocole, à savoir les saignements TIMI majeurs non liés au pontage. Seul le premier événement était pris en compte.

Après un suivi médian de 13,3 mois, les saignements TIMI majeurs non liés à un pontage ont été plus fréquents chez les patients du groupe rivaroxaban que chez ceux sous placebo : 1,3% versus 0,4% (HR=3,46 ; IC95% [2,08 ; 5,77]). Chez les patients ayant des biomarqueurs cardiaques élevés et sans antécédent d'AVC ou d'AIT (population de l'indication AMM), les saignements TIMI majeurs non liés à un pontage ont été également plus fréquents chez les patients traités par rivaroxaban à la dose de 2,5 mgx2/j que chez ceux sous placebo : 1,3% versus 0,4% (HR=3,44 ; IC95% [1,97-6,01]). Les saignements TIMI majeurs ont été essentiellement gastro-intestinaux (hématémèse ou melaena) et intracrâniens.

Les saignements cliniquement pertinents, TIMI majeurs ou mineurs et ceux nécessitant un recours médical ont été également plus fréquents sous rivaroxaban 2,5 mgx2/j que sous placebo dans la population totale, et dans la strate 2.

L'incidence des saignements menaçant le pronostic vital a été de 0,8% sous rivaroxaban 2,5 mg x2/j et de 0,4% sous placebo.

Il a été observé un saignement intracrânien chez 14 patients (0,3%) recevant le rivaroxaban à la dose de 2,5 mg x2/j et chez 5 patients, (0,1%) sous placebo.

L'incidence des différents types de saignements est présentée dans le tableau ci-après.

²⁶ Les EI observés pendant le traitement étaient les EI observés depuis la première dose et jusqu'à 2 jours après la dernière.

Tableau 8 : Incidence des saignements pendant la période de traitement (population de tolérance – 2 strates combinées)

Population totale	Rivaroxaban 2,5 mg x2/j (N=5 115) n (%)	Placebo (N=5 125) n (%)
Saignements TIMI majeurs	68 (1,3)	27 (0,5)
Saignements TIMI majeurs non liés au pontage^{a,c}	65 (1,3)	19 (0,4)
Fatals	6 (0,1)	3 (0,1)
Non-fatals ^b	59 (1,2)	16 (0,3)
Saignements TIMI mineurs	32 (0,6)	20 (0,4)
Saignements TIMI majeurs non liés au pontage et TIMI mineurs	97 (1,9)	38 (0,7)
Saignement TIMI engageant le pronostic vital *	41 (0,8)	19 (0,4)
Saignements TIMI nécessitant un recours médical	492 (9,6)	282 (5,5)
Saignements cliniquement pertinents^c	586 (11,5)	327 (6,4)
Saignements fatals	6 (0,1)	9 (0,2)
Saignements non fatals	580 (11,3)	318 (6,2)
Saignements gastro-intestinaux	42 (0,8)	13 (0,3)
Saignements intracrâniens	14 (0,3)	5 (0,1)
AVC hémorragique	13 (0,3)	4 (0,1)

^a: Critère principal d'évaluation de la tolérance, ^b : Patients sans saignement fatal TIMI majeurs non liés au pontage,

^c: chez un patient présentant un saignement fatal et un saignement non fatal, seul le saignement fatal est comptabilisé.

Pour rappel, l'EMA a restreint l'AMM aux patients présentant des biomarqueurs cardiaques élevés sans antécédent d'AVC ou d'AIT, qui ont représenté environ 80% de la population totale de l'étude. Dans cette population, l'incidence du critère principal de tolérance a été de 1,3% dans le groupe rivaroxaban 2,5mg x2/ jour et de 0,4% dans le groupe placebo (HR=3,44 ; IC95 [1,97;6,01]).

► Tolérance générale

Les effets indésirables ont été évalués chez les 15 350 patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, incluant les patients des 3 centres investigateurs exclus de l'analyse de l'efficacité (population tolérance).

Plus de 75% des patients ont été traités pendant 6 mois ou plus, plus de la moitié (54%) au moins 12 mois et presque un tiers (31%) au moins 18 mois. L'exposition totale a été de 5 542, 5 395 et 5 611 années-patient pour respectivement rivaroxaban 2,5 mgx2/jour, rivaroxaban 5 mgx2/jour et le placebo. La durée médiane par le traitement de l'essai a été similaire à la durée de traitement par aspirine (390 jours) alors que la durée du traitement par thiénopyridine était légèrement plus courte, 334 jours (population totale de l'étude).

L'incidence globale des effets indésirables (EI) a été de 17,1% dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg x2/j et 11,6 % dans le groupe placebo. Le pourcentage de patients ayant eu un effet indésirable au cours du traitement hors saignements a été de 4,6% chez les patients du groupe rivaroxaban 2,5 mg x2/jour et de 4,3% chez ceux sous placebo. Les EI les plus fréquents ont été un saignement gingival (rivaroxaban 2,5 mg x2/j : 1,4%, placebo : 0,8%) et un épistaxis (respectivement 4,2% et 2,0%).

Un EI a conduit à l'arrêt définitif du traitement pour 8,7% des patients du groupe rivaroxaban 2,5 mg x2/jour et 7,6% des patients du groupe placebo.

Dans la population totale (deux strates combinées), 145 patients (2,8%) du groupe rivaroxaban 2,5 mg x2/jour et 193 patients (3,8%) sous placebo sont décédés.

8.2.2 Données issues des PSUR

Les données de pharmacovigilance les plus récentes disponibles pour l'ensemble des dosages de XARELTO sont issues du 16^{ème} PBRER/PSUR couvrant la période du 16 septembre 2016 au 15

septembre 2017. Ces données ont déjà été prises en compte par la Commission dans son avis d'inscription de XARELTO 10 mg²⁷ dans l'extension d'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 ».

A noter que depuis ce PSUR, un signal d'hémophilie acquise avec le rivaroxaban a été identifié. Celui-ci est en cours d'évaluation par l'EMA (calendrier non connu).

8.2.3 Données issues du RCP

Effets indésirables

Le RCP mentionne qu'aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié dans l'étude COMPASS, la plus récente.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« [...]

Autres facteurs de risque hémorragique

[...]

Il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un SCA et une MC/MAP :

- chez les patients âgés de ≥ 75 ans lorsqu'il est co-administré avec de l'AAS seul ou avec de l'AAS plus clopidogrel ou ticlopidine. Le rapport bénéfice-risque du traitement doit être évalué au cas par cas, de façon régulière.
- ayant un faible poids corporel (< 60 kg) lorsqu'il est co-administré avec de l'AAS seul ou avec de l'AAS plus clopidogrel ou ticlopidine.

[...]

Patients présentant des antécédents d'AVC et/ou d'AIT

[...]

Patients présentant une MC/MAP

Les patients présentant une MC/MAP et ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou lacunaire ou d'accident vasculaire cérébral ischémique non lacunaire au cours du mois précédent n'ont pas été étudiés (voir rubrique 4.3). »

08.3 Résumé & discussion

8.3.1 Maladie coronarienne ou maladie artérielle périphérique

La demande d'inscription de XARELTO 2,5 mg dans la prévention secondaire des événements athérothrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne et/ou une maladie artérielle périphérique symptomatique à haut risque d'événements ischémiques repose essentiellement sur l'étude de phase III COMPASS.

L'objectif principal était d'évaluer chez ces patients l'efficacité et la tolérance d'un traitement par rivaroxaban 2,5 mg en association à l'aspirine ou par rivaroxaban 5 mg en monothérapie, en comparaison à une monothérapie par aspirine (AAS). Cette étude avait également pour objectif d'évaluer si l'ajout d'un traitement par pantoprazole permettait de réduire l'incidence des saignements ou des autres événements gastro-intestinaux.

Pour être éligibles, les patients devaient répondre à la définition du haut risque d'événements ischémiques prévue au protocole. Ne pouvaient pas être inclus les patients nécessitant une bithérapie antiplaquettaire ou un autre antiplaquettaire autre que l'AAS ou un traitement par anticoagulant oral, les patients à haut risque de saignement, ceux présentant une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection $< 30\%$ ou une insuffisance cardiaque de classe III ou IV

²⁷ Avis sur XARELTO 10 mg du 17 octobre 2018.

selon la *New York Heart Association* et les patients avec antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique ou lacunaire antécédent ou d'AVC ischémique non lacunaire survenu dans le mois précédent.

Au total, 27 395 patients ont été inclus. Les patients ne nécessitant pas un traitement continu par un inhibiteur de la pompe à protons étaient randomisés au pantoprazole ou au placebo, puis l'ensemble des patients a été randomisé dans l'un des trois groupes suivant : rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour plus aspirine 100 mg/j (n=9 152), rivaroxaban 5 mg x2/j (n=9 117), aspirine 100 mg seule (n=9 126).

Les patients étaient âgés en moyenne de 68 ans (21% des patients ≥75 ans), avec 78% d'hommes. Environ 91% des patients étaient atteints d'une MC (MC seule : 72% des patients), 27% une MAP (MAP seule pour 9% des patients) et 18% des patients souffraient à la fois d'une MC et d'une MAP. Les patients présentant une MC avaient le plus souvent une MC affectant plusieurs lits vasculaires et/ou un antécédent d'IDM. Les patients atteints d'une MAP avaient majoritairement une MAP des membres inférieurs, plus rarement une atteinte carotidienne.

Les résultats disponibles sont issus de la première analyse intermédiaire, prévue au protocole, après un suivi médian de 22,5 mois.

A cette date, une réduction de l'incidence du critère principal de jugement de l'efficacité, premier événement parmi décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IDM) et AVC, a été observée dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour/aspirine par rapport au groupe aspirine seule. Un événement a ainsi été rapporté chez respectivement 4,1% et 5,4% des patients, soit une différence absolue de 1,3% (HR = 0,76 ; IC95% [0,66 ; 0,86]). Les résultats ont été cohérents dans les différents sous-groupes selon la pathologie initiale (MC, MAP ou MC/MAP).

Conformément aux règles prédéfinies dans le protocole, ces résultats démontrant la supériorité de l'association rivaroxaban 2,5 mg x 2 par jour/aspirine par rapport à l'aspirine seule ont conduit le Comité de suivi à recommander l'arrêt prématuré de l'étude.

A la date de cette analyse intermédiaire, l'incidence des événements hémorragiques majeurs selon la classification modifiée de l'ISTH (critère principal de tolérance – premier événement pris en compte) a été supérieure dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg x 2 par jour/aspirine 100 mg par rapport au groupe aspirine seule : 3,1% versus 1,9% (HR = 1,70 ; IC95% [1,40 ; 2,05]), soit une différence absolue de 1,2%. Les hémorragies conduisant à une hospitalisation ont représenté 72% des événements hémorragiques dans le groupe rivaroxaban/aspirine et 64% dans le groupe aspirine, en notant que la grande majorité de ces événements (environ 80%) ont entraîné au moins une nuit à l'hôpital. Les hémorragies majeures les plus fréquentes ont été les hémorragies gastro-intestinales (population tolérance : 1,3% dans le groupe rivaroxaban/aspirine et 0,6% dans le groupe aspirine). L'incidence des hémorragies intracrâniennes a été de 0,3% dans le groupe rivaroxaban/aspirine et 0,2% dans le groupe aspirine. D'après le rapport d'étude, les hémorragies majeures « d'intensité sévère » ont été plus fréquentes dans le groupe rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour/aspirine que dans le groupe aspirine seule (23,7% versus 18,5% dans la population tolérance).

Les saignements mineurs ont également été plus fréquents sous rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour/aspirine que sous aspirine seule (population tolérance : 9,0% (n=821/9134) versus 5,3% (n=485/9107)). Les plus fréquents ont été les saignements gastro-intestinaux.

Un saignement, majeur ou mineur, a motivé l'arrêt prématuré de l'étude pour 3,4% des patients dans le groupe rivaroxaban/aspirine et 2,6% des patients dans le groupe aspirine.

Cette étude n'a pas permis d'identifier de nouvel effet indésirable non connu du rivaroxaban.

Discussion :

- Conformément aux critères de sélection de l'étude, les patients inclus avaient une pathologie cardiovasculaire stable, comme le précise le titre de la publication principale des résultats. Le terme « stable » n'apparaît néanmoins pas dans le libellé de l'AMM de XARELTO.
- Le plan d'analyse statistique n'ayant pas anticipé l'impact d'un arrêt prématuré de l'étude sur l'analyse hiérarchique des différents critères prévue au protocole, seul le critère de jugement principal est analysable dans une approche de confirmation de l'hypothèse de supériorité.

L'analyse des autres critères prévus dans la hiérarchie a donc été réalisée à titre exploratoire et il ne peut être tiré aucune conclusion solide à partir de ces résultats.

- Le bénéfice clinique net, utilisé pour apprécier le bénéfice clinique en tenant compte du risque hémorragique, a été analysé sans que soit prévue de méthode statistique permettant un contrôle de l'inflation du risque alpha au regard de la multiplicité des tests. Les résultats n'ont donc qu'une valeur exploratoire et ne permettent aucune conclusion formelle. Ce critère a par ailleurs fait l'objet d'un amendement au protocole postérieur à la date gel des données pour l'analyse intermédiaire. Au-delà du caractère exploratoire de ces résultats, on peut discuter le fait que les événements hémorragiques pris en compte pour son calcul ne soient pas ceux retenus comme critère principal de tolérance dans l'étude, à savoir l'ensemble des hémorragies majeures. Seules ont été considérées les hémorragies fatales et celles symptomatiques affectant un site ou un organe critique qui ont représenté 28% des hémorragies majeures. Le surcroît d'accidents hémorragiques définis comme majeurs dans l'étude était du même ordre de fréquence que la réduction des accidents ischémiques observée avec rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour/aspirine par rapport à l'aspirine seule (respectivement 1,3% et 1,2%).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de XARELTO 2,5 mg sur la morbi-mortalité. En conséquence, XARELTO 2,5 mg n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

8.3.2 Syndrome coronaire aigu

L'évaluation de l'intérêt clinique du rivaroxaban 2,5 mg en prévention des événements athérombotiques chez les sujets ayant récemment eu un syndrome coronaire aigu avec élévation des biomarqueurs repose sur les résultats d'une étude clinique de phase III, l'étude ATLAS ACS 2 TIMI 51 réalisée entre 2008 et 2011.

Dans cette étude, 15 526 patients âgés en moyenne de 62 ans ont été randomisés, en double aveugle, dans trois groupes de traitement : groupe XARELTO 2,5 mg x 2/j, groupe XARELTO 5 mg x2/j et groupe placebo. Les patients recevaient en plus un traitement antiagrégant plaquettaire, soit aspirine seule (strate 1), soit aspirine + clopidogrel ou ticlopidine (strate 2) sur décision locale de l'investigateur.

Les patients devaient recevoir la première dose de rivaroxaban dès que possible après la phase de stabilisation du SCA, comprenant les procédures de revascularisation, au minimum 24 heures après et jusqu'à 7 jours après leur admission à l'hôpital (moyenne : 4,7 jours). L'anticoagulation parentérale devait avoir été interrompue. La durée maximale de l'étude était de 31 mois.

Les patients de l'étude ont été hospitalisés pour un angor instable (24% des cas), un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (26% des cas) ou avec sus-décalage du segment ST (50% des cas). Soixante pour cent des patients ont été traités par revascularisation, presque exclusivement par intervention coronaire percutanée. Parmi eux, une endoprothèse a été posée dans 60% des cas. La majorité des patients (93,2 %) a reçu une trithérapie, à savoir du rivaroxaban simultanément à de l'aspirine et à une thiényopyridine, et 6,8% une bithérapie rivaroxaban/aspirine. Parmi les patients avec un double traitement antiplaquettaire, 98,8% ont reçu du clopidogrel, 0,9 % de la ticlopidine et 0,3 % du prasugrel.

Après une durée médiane de 13 mois de traitement, l'incidence du critère de jugement principal d'efficacité (survenue du premier des événements suivants : décès de cause cardiovasculaire, IDM, AVC) a été plus faible chez les patients recevant du rivaroxaban (les deux doses combinées) par rapport au groupe placebo. Cette réduction en faveur du rivaroxaban a été observée pour chacune des deux doses étudiées :

- rivaroxaban à la dose de 2,5 mg x2/j : 6,1% versus 7,4% soit une réduction absolue de 1,3% (HR=0,84 ; IC95% [0,72 ; 0,97], p=0,02),

- rivaroxaban à la dose de 5 mg x2/j : 6,1% versus 7,4% soit une réduction absolue de 1,3% (HR=0,85 ; IC95% [0,73 ; 0,98], p=0,028) (posologie hors AMM).

Au regard de ces résultats d'efficacité, et considérant que les autres données étaient en faveur du fait que la dose la plus faible de rivaroxaban était associée à un moindre risque de saignement que la dose plus élevée, l'EMA a octroyé l'AMM au rivaroxaban uniquement pour la posologie de 2,5 mg x2/j.

Conformément au protocole, une analyse séquentielle hiérarchisée de critères de jugement secondaires d'évaluation a été réalisée. La fréquence de survenue du premier des critères secondaires d'efficacité (survenue du premier des événements suivants : décès toutes causes, IDM ou AVC) a été inférieure sous rivaroxaban 2,5 mg x2/j par rapport au placebo. En revanche, aucune différence entre les deux groupes n'a été mise en évidence sur le bénéfice clinique net, évalué par un critère associant décès CV, IDM, AVC ischémiques (critère principal d'efficacité) et saignements TIMI majeurs non liés à un pontage (critère principal de tolérance) : HR=0,93 ; (IC95% [0,81-1,07]), p=0,320. L'absence de différence significative sur ce critère a entraîné l'interruption de l'analyse statistique des autres critères prévus dans la hiérarchie.

Les saignements TIMI majeurs non liés à un pontage, critère principal de jugement de la tolérance ont été plus fréquents chez les patients traités par rivaroxaban 2,5 mg x2/j que chez ceux sous placebo : leur incidence a été respectivement de 1,3% et de 0,4%, HR=3,46 (IC 95% : [2,08 ; 5,77]), soit une différence absolue de 0,9%. Environ la moitié des patients ayant eu des saignements TIMI majeurs a poursuivi le traitement de l'étude (45% dans le groupe rivaroxaban et 59% dans le groupe placebo) et moins de la moitié des patients a poursuivi le traitement par thiénoopyridine (49% dans le groupe rivaroxaban et 36% dans le groupe placebo).

Les saignements cliniquement pertinents, TIMI majeurs ou mineurs et ceux nécessitant un recours médical ont été également plus nombreux sous rivaroxaban 2,5 mg x2/j que sous placebo

Considérant ces résultats, le CHMP a souhaité identifier la population de patients pour laquelle le bénéfice clinique de XARELTO 2,5 mg serait cliniquement le plus pertinent. En s'appuyant notamment sur des analyses post-hoc, il a été décidé de n'octroyer l'AMM à XARELTO 2,5 mg qu'aux seuls patients ayant une élévation des biomarqueurs cardiaques (83% de la population totale de l'étude) et de contre-indiquer son utilisation chez les patients ayant des antécédents d'AVC (1,8% des patients randomisés) ou d'accident ischémique transitoire (AIT : 0,9%).

Dans cette sous-population, d'après les analyses post-hoc, l'incidence du critère principal de jugement (décès d'origine cardiovasculaires + IDM + AVC) a été de 6,2% chez les patients traités par rivaroxaban 2,5 mg x2/j et de 7,9% chez ceux sous placebo, soit une différence absolue de 1,7% (HR=0,80 ; IC95% [0,68-0,94]). Les données suggèrent que la tolérance dans cette sous-population est similaire à celle observée dans la population totale de l'étude. En particulier, les saignements TIMI majeurs non liés à un pontage ont été plus fréquents chez les patients traités par rivaroxaban 2,5 mg x2/j que chez ceux sous placebo, avec un événement chez respectivement 54 patients (1,3%) et 16 patients (0,4%).

Discussion

- Dans la population totale de l'étude, la réduction du risque de survenue d'un décès CV ou d'un IDM s'est accompagnée d'une augmentation des hémorragies majeures non liées à un pontage, notamment de localisation gastro-intestinale. Il n'a pas été mis en évidence de différence en faveur du rivaroxaban 2,5 mg x2/j sur le bénéfice clinique net tel qu'apprécié dans l'étude (critère composite combinant les critères principaux d'efficacité et de tolérance).
- Le suivi médian dans l'étude a été de 13,3 mois, et au maximum de 31 mois pour un faible nombre de patients. Cette étude ne permet pas de répondre à la question de la durée optimale de traitement par cette stratégie incluant un anticoagulant.
- La population retenue par l'AMM représente un sous-groupe de la population totale de l'étude, d'environ 80% des patients inclus. L'évaluation de XARELTO 2,5 mg x2/jour dans cette population repose sur des analyses réalisées a posteriori (post-hoc) qui ne permettent donc aucune conclusion formelle.

- La majorité des patients inclus (93,2%) a reçu simultanément au rivaroxaban de l'aspirine et une thiénopyridine, presque exclusivement le clopidogrel. Cette étude, réalisée entre 2008 et 2011, n'a pas évalué la stratégie thérapeutique associant le rivaroxaban au ticagrélor ou au prasugrel, antiplaquettaires aujourd'hui largement utilisés en cas de SCA.
- Une part importante des patients a arrêté prématurément l'étude, près de 27% des patients dans les différents groupes. Ces arrêts prématurés pourraient avoir un impact, non quantifiable, sur les résultats observés.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact de XARELTO 2,5 mg sur la morbi-mortalité. En conséquence, XARELTO 2,5 mg n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.4 Programme d'études

Une étude internationale observationnelle prospective, XATOA, sera mise en place en France en cas de mise à disposition de XARELTO 2,5 mg. Celle-ci aura pour objectif principal de décrire la prise en charge en pratique courante des patients présentant une maladie coronarienne et/ou une maladie artérielle périphérique recevant un traitement par XARELTO 2,5 mg x2/jour en association à l'aspirine faible dose. Cette étude aura également pour objectif secondaire de décrire les événements cardiovasculaires majeurs (MACE) et ceux affectant les membres inférieurs (MALE), ainsi que les événements hémorragiques et leurs complications. Il est prévu une inclusion de 1000 patients en France.

Par ailleurs deux études cliniques de phase III sont en cours (calendriers non connus):

- EINSTEIN Junior : dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les enfants à partir de 6 ans (n=160 patients) ;
- VOYAGER-PAD : étude évaluant la réduction du risque d'événements thrombotiques chez les patients avec maladie artérielle périphérique bénéficiant d'une procédure de revascularisation au niveau des membres inférieurs (n=6500 patients).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Maladie coronarienne ou maladie artérielle périphérique

La prise en charge de la maladie coronarienne stable et de la maladie artérielle périphérique vise essentiellement à réduire les symptômes et à prévenir les événements cardiovasculaires futurs et notamment le décès. Celle-ci repose sur la gestion du mode de vie du patient et sur le contrôle des facteurs de risque notamment par un traitement médicamenteux.

Afin de prévenir les événements thrombotiques, le traitement pharmacologique doit notamment comprendre un antiplaquettaire. Dans ces deux indications, l'aspirine en monothérapie à faible dose au long cours représente actuellement le traitement de référence (recommandations I,A). En cas de contre-indication ou d'intolérance à l'aspirine, le clopidogrel (PLAVIX) est recommandé comme alternative (hors-AMM dans la maladie coronarienne).

Place de XARELTO 2,5 mg dans la stratégie thérapeutique

Associer un anticoagulant au traitement de référence actuel qu'est la monothérapie par aspirine pourrait représenter une nouvelle option à risque s'agissant d'intensifier le traitement antithrombotique. Dans l'étude COMPASS, qui a exclu les patients à risque hémorragique élevé, comme attendu les événements hémorragiques ont été plus fréquents parmi les patients traités par rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour en plus de l'aspirine en comparaison à ceux recevant uniquement de l'aspirine. Il a notamment été observé avec rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour/aspirine par rapport à l'aspirine seule un surcroît d'accidents hémorragiques définis comme majeurs du même ordre de fréquence que la réduction des accidents ischémiques.

Au regard :

- des résultats de l'étude de phase III COMPASS ayant comparé rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour/aspirine par rapport à aspirine seule et des incertitudes associées qui ne permettent pas d'écarter le fait que le bénéfice modeste apporté par le rivaroxaban en termes de réduction des événements ischémiques (différence absolue de 1,3% sur le critère de jugement principal) puisse être totalement contrebalancé par l'augmentation du risque d'événements hémorragiques de même gravité,
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice sur la mortalité, dans un contexte où l'étude a été arrêtée prématurément conformément aux règles prédéfinies dans le protocole pour l'analyse du critère principal d'efficacité,

la Commission considère que XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prévention secondaire des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une maladie coronarienne et/ou une maladie artérielle périphérique à haut risque d'événement ischémique.

09.2 Syndrome coronaire aigu

L'évaluation initiale après la phase aiguë d'un SCA prend en compte l'état hémodynamique (évaluation de la cinétique ventriculaire gauche), rythmique (recherche d'une hyperexcitabilité ou d'un trouble de la conduction ventriculaire), mécanique (recherche d'une fuite mitrale), et thromboembolique (recherche d'un thrombus du VG).

Le traitement médicamenteux, débuté en milieu hospitalier dans les premières heures suivant le SCA, comporte notamment une bithérapie antiplaquettaire associant à l'aspirine un inhibiteur des récepteurs plaquettaire à l'ADP (clopidogrel ou prasugrel ou ticagrélor) pendant 1 an, à relayer par une monothérapie antiplaquettaire. Après la pose d'un stent nu, la bithérapie doit être poursuivie pour une durée minimale de 1 mois. Après la pose d'un stent actif, la bithérapie antiplaquettaire doit être poursuivie pour une durée minimale de 6 mois.

Place de XARELTO 2,5 mg dans la stratégie thérapeutique

Associer un anticoagulant à la bithérapie antiplaquettaire actuellement recommandée pourrait représenter une nouvelle option à risque s'agissant d'intensifier le traitement antithrombotique. Dans l'étude ATLAS, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice à ajouter le rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour à la bithérapie antiplaquettaire aspirine/clopidogrel en termes de bénéfice clinique net, critère utilisé pour apprécier le bénéfice clinique en tenant compte du risque hémorragique. Dans la population de l'AMM, sous-groupe de la population totale incluse dans l'étude, les analyses exploratoires suggèrent également l'absence de différence entre ces deux stratégies sur ce critère.

Considérant :

- les résultats de l'étude de phase III ATLAS ayant comparé rivaroxaban 2,5 mg x2 par jour/traitement antiplaquettaire à un traitement antiplaquettaire seul, qui ont montré un bénéfice modeste en termes de réduction des événements ischémiques et qui n'ont pas mis en évidence de différence entre ces deux stratégies après un suivi médian de 13,3 mois sur le bénéfice clinique net (critère combinant le critère de jugement principal d'efficacité et les saignements TIMI majeurs non liés à un pontage) dans la population de l'étude,
- et les données dans la population de l'AMM définie a posteriori issues d'analyses exploratoires,

la Commission considère que XARELTO 2,5 mg (rivaroxaban) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prévention des événements athérothrombotiques suite à un syndrome coronaire aigu.

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Maladie coronarienne ou maladie artérielle périphérique symptomatique à haut risque d'événements ischémiques

► La maladie coronarienne et la maladie artérielle périphérique symptomatique sont des pathologies graves entraînant une morbi-mortalité significative liée à la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs.

► XARELTO 2,5 mg, en association à l'aspirine, est un traitement à visée préventive (prévention secondaire).

► Le rapport efficacité/effets indésirables de XARELTO 2,5 mg, en association à l'aspirine, est mal établi dans cette indication.

► XARELTO 2,5 mg, en association à l'aspirine, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (cf. paragraphe 9.1.1).

► En prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique symptomatique à haut risque d'événements ischémiques, l'aspirine représente l'alternative de référence.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de maladie coronarienne et de la maladie artérielle périphérique symptomatique,
- de leurs prévalences élevées,
- du besoin médical partiellement couvert,
- du bénéfice modeste apporté en termes de réduction des événements ischémiques au prix d'un surcroît d'hémorragies graves, sans démonstration d'un gain sur la mortalité,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins,

XARELTO 2,5 mg, en association à l'aspirine, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XARELTO 2,5 mg, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique, est insuffisant pour justifier d'une prise en charge dans l'indication « XARELTO 2,5 mg, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique, est indiqué dans la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne ou une maladie artérielle périphérique symptomatique à haut risque d'événements ischémiques ».

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication et aux posologies de l'AMM.

10.1.2 Syndrome coronaire aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques

► Les syndromes coronaires aigus (de type ST+ comme de type ST-) sont des situations cliniques graves qui engagent le pronostic vital.

► XARELTO 2,5 mg est un traitement à visée préventive (prévention secondaire).

► Le rapport efficacité/effet indésirables de XARELTO 2,5 mg x2/jour, en association à l'aspirine, est mal établi.

► XARELTO 2,5 mg, en association à l'aspirine, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (cf. paragraphe 9.1.2).

► En prévention des événements athérombotiques suite à un syndrome coronarien aigu, la bithérapie par aspirine/anti-P2Y12 représente l'alternative de référence.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité des syndromes coronaires aigus,
- de leur prévalence élevée,
- du besoin médical partiellement couvert,
- du bénéfice modeste apporté en termes de réduction des événements ischémiques, au prix d'un surcroît d'hémorragies graves, sans démonstration d'un gain sur la mortalité,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins,

XARELTO 2,5 mg, en association à l'aspirine seule ou à l'aspirine plus clopidogrel ou ticlopidine, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XARELTO 2,5 mg est insuffisant pour justifier d'une prise en charge dans l'indication « XARELTO, 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 ».

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

011 ANNEXE : RESULTATS GLOBAUX D'EFFICACITE DANS L'ETUDE DE PHASE III ATLAS (POPULATION TOTALE MITT)

	Rivaroxaban			Placebo	Comparaisons					
	2,5 mg x2/j	5 mg x2/j	Doses combinées		2,5 mg x2/j vs Placebo		5 mg x2/j vs Placebo		2 doses combinées vs Placebo	
					HR (95% CI)	Log-Rank P-value	HR (95% CI)	Log-Rank P-value	HR (95% CI)	Log-Rank P-value
Tous les patients (Strates 1 et 2)	n=5114	n=5115	n=10229	n=5113	0,84 (0,72;0,97)	0,020	0,85 (0,73;0,98)	0,028	0,84 (0,74;0,96)	0,008
Critère principal, n(%)	313(6,1)	313(6,1)	626(6,1)	376(7,4)	0,66 (0,51;0,86)		0,94 (0,75;1,20)		0,80 (0,65;0,99)	
Décès cardiovasculaires IDM	94(1,8)	132(2,6)	226(2,2)	143(2,8)	0,90 (0,75;1,09)		0,79 (0,65;0,97)		0,85 (0,72;1,00)	
AVC	205(4,0)	179(3,5)	384(3,8)	229(4,5)	1,13 (0,74;1,73)		1,34 (0,90;2,02)		1,24 (0,86;1,78)	
46(0,9)	54(1,1)	100(1,0)	41(0,8)							
Patients traités par aspirine (Strate 1)	n=349	n=348	n=697	n=353						
Critère principal, n(%)	27(7,7)	24(6,9)	51(7,3)	36(10,2)	0,74 (0,45;1,22)		0,64 (0,38;1,07)		0,69 (0,45;1,05)	
Décès cardiovasculaires IDM	12(3,4)	9(2,6)	21(3,0)	10(2,8)	1,20 (0,52;2,77)		0,89 (0,36;2,20)		1,04 (0,49;2,21)	
AVC	16(4,6)	10(2,9)	26(3,7)	22(6,2)	0,72 (0,38;1,37)		0,44 (0,21;0,93)		0,58 (0,33;1,02)	
2(0,6)	8(2,3)	10(1,4)	7(2,0)		0,28 (0,06;1,37)		1,13 (0,41;3,12)		0,71 (0,27;1,86)	
Patients traités par aspirine + thiénopyridine (Strate 2)	4765	4767	9532	4760						
Critère principal, n(%)	286(6,0)	289(6,1)	575(6,0)	340(7,1)	0,85 (0,72;0,99)		0,87 (0,74;1,01)		0,86 (0,75;0,98)	
Décès cardiovasculaires IDM	82(1,7)	123(2,6)	205(2,2)	133(2,8)	0,62 (0,47;0,82)		0,95 (0,74;1,21)		0,78 (0,63;0,97)	
AVC	189(4,0)	169(3,5)	358(3,8)	207(4,3)	0,92 (0,75;1,12)		0,83 (0,68;1,02)		0,88 (0,74;1,04)	
44(0,9)	46(1,0)	90(0,9)	34(0,7)		1,31 (0,84;2,05)		1,39 (0,89;2,16)		1,35 (0,91;2,00)	