

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rivaroxaban (Xarelto^{md})

pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

– Résumé –

Le rivaroxaban est un inhibiteur hautement sélectif, direct, compétitif et réversible du facteur Xa, qui s'administre une fois par jour par voie orale. Il est indiqué pour la thromboprophylaxie chez les patients qui ont subi une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou. Des études cliniques publiées ont démontré la non-infériorité, puis la supériorité, du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine 40 mg par jour pour ces chirurgies. Une seule étude a comparé le rivaroxaban à l'énoxaparine 30 mg deux fois par jour pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse lors d'arthroplastie totale du genou, et dont les résultats favorisent le rivaroxaban. Aucune étude ne compare le rivaroxaban à ce même régime posologique lors d'arthroplastie de la hanche. Cependant, l'énoxaparine à la dose de 40mg par jour lors de chirurgie de la hanche étant une dose officiellement acceptée au Canada, le PGTM a reconnu la validité de ce comparateur.

Recommandation :

Le PGTM recommande que l'utilisation du rivaroxaban soit considérée, tout comme celle des héparines de bas poids moléculaire, en première intention pour la thromboprophylaxie lors d'arthroplastie élective de la hanche ou du genou pour les patients sans insuffisance rénale grave, qui pourraient en bénéficier

SECTION 1. CONTEXTE

Les thromboembolies veineuses (TEV) sont des complications fréquentes et potentiellement graves chez les patients ayant subi une chirurgie orthopédique. On estime à 40-60 % (jusqu'à 85 %) ¹ le risque de thrombose veineuse profonde (TVP) chez les patients subissant un remplacement total de la hanche ou du genou, qui ne reçoivent pas de thromboprophylaxie ². La réduction du risque de TVP lors de chirurgies orthopédiques par l'administration d'héparine non fractionnée, d'héparines de faible poids moléculaire, de la warfarine, du fondaparinux et par la prise de mesures non pharmacologiques a été prouvée ¹.

Les protocoles pour la thromboprophylaxie, lors de chirurgies de remplacement de la hanche ou du genou en vigueur dans la plupart des CHU, incluent l'utilisation d'héparine de faible poids moléculaire (HFPM) par voie sous-cutanée, suivie ou non de la warfarine.

L'arrivée récente sur le marché de deux nouvelles molécules indiquées pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse lors de chirurgies orthopédiques de la hanche ou du genou pouvant être administrées par voie orale, présentant un index thérapeutique plus large, un début d'action rapide et ne nécessitant pas un monitoring serré suscite un intérêt certain. Le PGTM s'est intéressé à l'arrivée de ces deux nouveaux agents et a étudié la littérature scientifique concernant leur efficacité et leur innocuité.

Il faut noter que le PGTM a réalisé deux évaluations distinctes : l'une portant sur le dabigatran (Pradax^{md}) et l'autre sur le rivaroxaban (Xarelto^{md}).

SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

2.1 Indications - agences règlementaires

Santé Canada : Indiqué pour la prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients qui ont subi une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou ³.

FDA (États-Unis) Le rivaroxaban est actuellement à l'étude. La décision initialement attendue pour mai 2009 a été retardée.

EMEA (Agence européenne) : Indiqué dans la prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients adultes devant subir une chirurgie élective de remplacement de la hanche ou du genou.

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xarelto/xarelto.htm>

2.2 Formulaires provinciaux et autres organismes

Liste de médicaments, Québec (RAMQ) :

Depuis juin 2009, le rivaroxaban est inscrit sur la liste de la RAMQ pour la prévention de la thromboembolie veineuse à la suite d'une **arthroplastie du genou**, pour une administration limitée à une durée maximale de quatorze jours.

Le rivaroxaban n'est donc pas remboursé pour la prévention d'une thromboembolie veineuse à la suite d'une arthroplastie de la hanche.

http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medicaments/liste_med/pdf/modification/liste_medicaments.pdf

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rivaroxaban (Xarelto^{md})

pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

Common Drug Review CCCEM (CDR, ACMTS):

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a recommandé l'inscription du rivaroxaban, à la dose de 10 mg PO DIE pour la prophylaxie de la TEV à la suite d'une arthroplastie totale de la hanche ou du genou, et ce, pour une administration dont la durée n'excède pas deux semaines.

http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_xarelto_complete-dec17-08.pdf

NICE (NHS) :

L'organisme a émis une recommandation favorable en avril 2009. Le comité a recommandé le rivaroxaban comme option pour la prévention de la thromboembolie veineuse chez les adultes qui subissent une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou.

<http://guidance.nice.org.uk/TA170>

SECTION 3. DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Prophylaxie de TEV lors du remplacement total de la hanche (RTH) et du remplacement total du genou (RTG) électif: Les lignes directrices de 2008 de l'American College of Chest Physicians (ACCP), publiées dans le CHEST, recommandent l'utilisation d'héparine de faible poids moléculaire (HFPM), de fondaparinux ou d'antagoniste de la vitamine K (recommandation de grade 1A)².

La compression pneumatique intermittente est aussi une option lors de chirurgie du genou (grade 1B).

Il est recommandé qu'une prophylaxie d'une durée minimum de 10 jours soit administrée (grade 1A) ; pour l'arthroplastie de la hanche, les experts recommandent une prophylaxie de plus de 10 jours jusqu'à 35 jours (grade 1A) pour ces patients.

Le prolongement de la prophylaxie au-delà de 10 jours pour les chirurgies du genou est une recommandation de grade 2B.

Les CHU ont adopté dans la plupart des cas l'utilisation d'HFPM lors de l'hospitalisation. Une fois le congé obtenu et selon la chirurgie, le patient poursuivra ou non l'HFPM ou recevra un antagoniste de la vitamine K.

SECTION 4. PHARMACOLOGIE

Mécanisme d'action : Le rivaroxaban est un inhibiteur hautement sélectif, direct, compétitif et réversible du facteur Xa, responsable de catalyser la conversion de la prothrombine en thrombine. L'inhibition de l'activité du facteur Xa par le rivaroxaban entraîne une inhibition de la formation de thrombine à la fois par les voies intrinsèque et extrinsèque. Il en résulte une réduction du risque de formation de caillots, étant donné que la thrombine permet la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de coagulation^{3,4}.

Pharmacocinétique : Le rivaroxaban est un composé non basique, rapidement absorbé par voie orale et dont la biodisponibilité est de près de 100 %. Sa pharmacocinétique est linéaire. La nourriture n'a pas d'influence significative sur l'absorption du rivaroxaban. L'augmentation du pH gastrique causé par la ranitidine ou des antiacides (hydroxide d'aluminium ou de magnésium) n'a pas d'impact sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie du rivaroxaban^{3,4}.

Principaux paramètres pharmacocinétiques^{3,4}

Paramètres cinétiques	
Biodisponibilité	100 %
C _{max}	114 µg / L
T _½	Jeunes volontaires sains : 5-9 h Patients : 7-11 h Personne âgée : 11-13 h
T _{max}	Environ 2,5-3 h
Liaison aux protéines	92-95 %
Métabolisme hépatique	Métabolisé par les isoenzymes P450 3A4 et 2J2
Élimination	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 1/3 sous forme inchangée par les reins ◆ 1/3 transformé en métabolite inactif et éliminé par les reins ◆ 1/3 transformé en métabolites inactifs et éliminé dans les fèces

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rivaroxaban (Xarelto^{md})

pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

Posologie³ :

Prévention des thromboembolies veineuses	Posologie	Durée
Arthroplastie élective totale de la hanche	10 mg PO DIE	35 jours
Arthroplastie élective totale du genou	10 mg PO DIE	14 jours

La première dose doit être administrée 6 à 10 heures après la chirurgie à condition que l'hémostase ait été établie, sinon le début de traitement doit être retardé.

Il est à noter que chez des sujets de poids très faible (< 50 kg), la prise de 10 mg a produit une augmentation de 24 % de la C_{max} par rapport aux sujets de poids normal. La prolongation maximale du temps de prothrombine a été d'environ 20 %. Chez les sujets dont le poids dépassait 120 kg, la prolongation maximale du temps de prothrombine était moins marquée³. Il n'y a pas d'ajustement de dose recommandée selon le poids actuellement^{3,4}.

Insuffisance hépatique : Les études réalisées chez cette population permettent de conclure que le rivaroxaban est contre-indiqué pour les patients qui présentent une hépatopathie (y compris des classes B et C de *Child-Pugh*) associée à une coagulopathie et à un risque d'hémorragie d'importance clinique. Selon les données limitées sur les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère sans coagulopathie, la réponse pharmacodynamique et la pharmacocinétique sont les mêmes que chez les sujets en bonne santé³.

Insuffisance rénale : Le rivaroxaban n'est pas recommandé pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave (< 30 ml/min). Il doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée (30-49 ml/min), qui reçoivent des médicaments augmentant les concentrations plasmatiques de rivaroxaban. L'administration du produit doit être interrompue en cas d'insuffisance rénale aiguë³.

Interactions médicamenteuses :

◆ Le rivaroxaban est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent par voie systémique un traitement concomitant par un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 **ainsi que** de la glycoprotéine P, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole ou le ritonavir. Ces médicaments peuvent accroître de façon cliniquement significative les concentrations plasmatiques de rivaroxaban, ce qui peut augmenter le risque d'hémorragie³.

- ◆ Les médicaments qui produisent une forte inhibition de seulement une des voies d'élimination du rivaroxaban, soit l'isoenzyme CYP 3A4 **ou** la glycoprotéine P, peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de rivaroxaban. L'augmentation prévue n'est pas considérée comme pertinente sur le plan clinique³.
- ◆ Même si l'AAS ne semble pas affecter la cinétique du rivaroxaban, cette combinaison entraîne une augmentation du risque de saignements et la compagnie ne recommande pas cette association^{3,4}.
- ◆ L'association avec l'énoxaparine n'est pas recommandée par la compagnie en raison de l'augmentation du risque de saignements³.
- ◆ L'administration avec le naproxène n'a pas modifié la biodisponibilité ni la pharmacocinétique du rivaroxaban. L'administration concomitante de rivaroxaban et de 500 mg de naproxène n'a pas prolongé de façon significative le temps de saignement. La réponse pharmacodynamique peut toutefois être plus marquée chez certaines personnes, et la compagnie ne recommande pas cette association, qui pourrait augmenter le risque de saignements³.

Grossesse : Il n'y a pas de données humaines sur l'administration de ce médicament lors de grossesses. Selon les données animales disponibles, le rivaroxaban serait contre-indiqué³.

Allaitement : Il n'y a pas de données provenant de femmes qui allaitent. Selon les données étudiées chez des rates, le rivaroxaban passerait dans le lait maternel. Il ne doit donc pas être prescrit lors de l'allaitement³.

Pédiatrie : Le rivaroxaban n'a pas été étudié en pédiatrie, et son utilisation n'est donc pas recommandée³.

Interaction avec les tests de laboratoire³

Aucune épreuve à elle seule (temps de céphaline activée, rapport international normalisé, temps de thrombine, temps de coagulation sous ecarine) ne suffit pour évaluer de façon fiable l'activité anticoagulante du rivaroxaban. Cependant, aux doses recommandées, le rivaroxaban allonge le temps de plusieurs tests globaux de coagulation de façon proportionnelle à la dose (temps de prothrombine, temps de céphaline activé) et spécifiques (inhibition de l'activité du facteur Xa)³. Seul le facteur recombinant V11a a été étudié comme méthode pour renverser l'anticoagulation induite par le rivaroxaban. Celui-ci renverse partiellement l'effet du rivaroxaban tel que l'ont objectivé l'allongement du temps de saignement ou la prolongation du temps de prothrombine⁴.

pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

SECTION 5. ÉTUDES CLINIQUES – REVUES SYSTÉMATIQUES

La recherche de littérature médicale a permis d'identifier quatre études à répartition aléatoire contrôlées publiées (cf. tableau en annexe) qui ont été retenues à des fins d'analyse⁵⁻⁷. Ces études, réalisées par le même groupe d'investigateurs, présentent plusieurs caractéristiques communes. Il s'agit d'études de phase 3, à répartition aléatoire, à double-insu et multicentriques, qui avaient pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de l'énoxaparine pour la prophylaxie thromboembolique lors d'arthroplastie élective de la hanche (RECORD 1,2) ou du genou (RECORD 3,4). La méthodologie utilisée dans les quatre études est semblable. Dans les quatre études, la dose de rivaroxaban était de 10 mg PO DIE, dont la première prise avait lieu de 6 à 8 h après la fin de la chirurgie. La dose d'énoxaparine utilisée comme comparateur dans les trois premières études était de 40 mg SC DIE, soit la dose prescrite en Europe, dont l'administration a débuté 12 h avant la chirurgie et reprise 6 à 8 h après la fin de celle-ci. Cette dernière posologie rend la comparaison avec les protocoles usuels québécois (énoxaparine 30 mg SC BID) plus difficile. En effet, bien que l'énoxaparine soit officiellement approuvée à la dose de 40 mg SC DIE pour la prévention de thromboembolie veineuse lors d'arthroplastie de la hanche, ce schéma posologique est à notre connaissance peu utilisé dans un tel contexte au Québec, tout comme l'administration de l'énoxaparine avant la chirurgie. Dans l'étude Record 4, la dose d'énoxaparine utilisée a été de 30 mg SC BID. Comme dans les études antérieures, l'administration de rivaroxaban a été débutée de 6 à 8 h après la fin de la chirurgie alors que celle de l'énoxaparine a été débutée de 12 à 24 h après la chirurgie. L'hémostase devait être rétablie avant que le traitement soit entrepris.

Le maintien du double-insu dans ces études nous semble cependant difficile à préserver malgré l'utilisation de placebos (comprimés et seringues) physiquement identiques. En effet, l'administration d'énoxaparine nous paraît plus facilement identifiable, puisqu'elle cause des hématomes au site d'injection, qui sont possiblement moins fréquents avec le placebo. Toutefois, le fait que tous les événements thromboemboliques étaient révisés par un comité central qui ne connaissait pas le traitement du patient a probablement permis de contrôler ce biais.

Pour les quatre études, l'issue primaire d'efficacité a été évaluée par un composite de : thromboses veineuses proximales, embolies pulmonaires non fatales et de décès

toutes causes confondues au jour 36. Les principales issues secondaires d'efficacité étaient : complications thromboemboliques majeures (thromboses veineuses proximales, embolie pulmonaire non fatale ou décès secondaire à un événement thromboembolique veineux), thromboses veineuses profondes (proximales ou distales), thromboses veineuses symptomatiques, décès au cours du suivi post-traitement. L'incidence de saignements majeurs apparaissant entre la prise de la première dose du médicament étudié et deux jours après la dernière représentait l'issue principale d'innocuité. Les autres critères de sécurité évalués étaient les suivants : tout saignement (majeur ou non) apparaissant entre l'administration de la première dose du médicament étudié et deux jours après la dernière, complications hémorragiques à la plaie (hématome important ou saignements au site chirurgical), autres effets indésirables, décès. On remarque dans ces études une incidence d'événements hémorragiques majeurs inférieure à celle de plusieurs autres études. Les auteurs expliquent en partie cette différence par la définition retenue d'un saignement majeur (qui n'incluait pas les saignements au site chirurgical, à moins que ceux-ci ne requéraient une opération ou s'ils étaient fatals, ce qui n'est pas usuel dans les autres études).

De plus, dans les quatre études, on remarque un nombre important de patients qui n'ont pas obtenu de phlébographies valides. Dans toutes les études, les groupes de patients étaient comparables à la suite de la répartition aléatoire. Cependant, nous n'avons pas d'informations sur les groupes ayant formé la population per-protocole ou la population avec intention de traiter modifiée. Il est intéressant de noter que les patients inclus dans ces études étaient caractérisés par une moyenne d'indice de masse corporelle assez élevée (variant de 26,8 à 29,8), ce qui laisse croire à des résultats obtenus pour un nombre important de patients obèses. Ceci ne reflète pas nécessairement la population canadienne en général.

Études cliniques

Chirurgie de la hanche

RECORD 1⁵

Cette étude visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine pour la thromboprophylaxie prolongée (x 35 jours) pour les patients devant subir une arthroplastie élective de la hanche. La journée suivant la dernière dose, une phlébographie de contrôle était effectuée (ou plus tôt en cas de symptômes). Les embolies pulmonaires devaient

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rivaroxaban (Xarelto^{md})

pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

être confirmées par une angiographie pulmonaire, une scintigraphie ou une tomодensitométrie.

Un total de 4541 patients ont été répartis aléatoirement, dont 4433 ont été pris en considération pour l'analyse d'innocuité, 3029 pour la population per-protocole (PPP) et 3153 pour la population avec intention de traiter modifiée (ITTm), soit respectivement 98 %, 67 % et 69 % de la population répartie aléatoirementⁱ. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité pour la population per-protocole. Si la non-infériorité était démontrée, une seconde analyse de supériorité était prévue pour la population avec intention de traiter modifiée. Le seuil minimal établi par les auteurs pour pouvoir conclure à la non-infériorité était de 3,5 % (marge absolue) pour l'issue d'efficacité primaire et de 1,5 % pour la thromboembolie veineuse majeure. Ces deux tests devaient être basés sur un intervalle de confiance de 95 %. Il n'a pas été possible de vérifier comment ces bornes ont été établies.

On rapporte un résultat primaire d'efficacité de 0,8 % dans le groupe rivaroxaban vs 3,4 % pour l'énoxaparine (RRA pondéré de 2,5 % ; IC 95 % : 1,5-3,6) pour la PPP, ce qui démontre la non-infériorité du rivaroxaban. Dans la ITTm, l'issue primaire d'efficacité est de 1,1 % pour le rivaroxaban vs 3,7 % pour le groupe énoxaparine (RRA 2,6 % ; IC 95 % : 1,5-3,7 ; P < 0,001 // RRR 70 % ; IC 95 % : 49-82 ; P < 0,001) ce qui confirme la supériorité du rivaroxaban. L'incidence de thromboembolies veineuses majeures a été de 0,2 % dans le groupe rivaroxaban vs 2 % dans celui de l'énoxaparine (RRA pondéré 1,7 % ; IC 95 % : 1,0-2,5 ; P < 0,001 // RRR 88 % ; IC 95 % : 66-96 ; P < 0,001). Il n'y a pas eu de différence significative en ce qui concerne les saignements majeurs ou les autres effets indésirables dans les deux groupes.

Les auteurs concluent que la thromboprophylaxie de longue durée à l'aide du rivaroxaban est efficace et présente un profil d'effets indésirables comparable à celui lié à l'utilisation de l'énoxaparine.

RECORD 2⁶

Cette étude visait à évaluer l'efficacité d'une thromboprophylaxie avec le rivaroxaban pour une longue durée (35 jours) par rapport à l'énoxaparine à court terme (14 jours) après une arthroplastie totale de la hanche. Un

ⁱ PPP : inclut les patients de la ITTm à condition qu'ils n'aient pas présenté de déviation majeure par rapport au protocole.

ITTm : inclut les patients ayant subi une chirurgie, ayant reçu la médication à l'étude et ayant subi une évaluation adéquate de complication thromboembolique (phlébographie).

total de 2509 patients ont été répartis aléatoirement, dont 2457 ont été pris en considération pour l'analyse de l'innocuité, 1733 pour la ITTm et 1615 pour la PPP, ce qui correspond respectivement à 98 %, 69 % et 64 % de la population répartie aléatoirement. Une phlébographie permettait d'objectiver la présence de thrombose à la fin du traitement (ou plus tôt si le patient était symptomatique). Un ultrason positif devait toujours être confirmé par une phlébographie. Il en était de même pour les embolies pulmonaires, qui devaient être confirmées par une angiographie pulmonaire, une scintigraphie (avec rayon X) ou une tomодensitométrie. L'issue primaire a été observée chez 2 % des sujets pour le groupe rivaroxaban et chez 9,3 % des sujets du groupe énoxaparine (RRA 7,3 %, IC 95 % : 5,2-9,4 ; P < 0,0001). Pour les thromboembolies veineuses majeures, les résultats suivants ont été obtenus : 0,6 % pour le rivaroxaban vs 5,1 % pour l'énoxaparine (RRA 4,5 %, IC 95 % : 3-6 ; P < 0,0001).

L'incidence d'effets indésirables est comparable dans les deux groupes.

Les auteurs concluent à la supériorité d'une thérapie prolongée au rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine (40 mg SC DIE) pour une courte durée.

Chirurgie du genou

RECORD 3⁷

Cette étude avait pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine pour la prévention de la thromboembolie veineuse lors d'arthroplastie élective du genou. Les patients ont reçu la médication pour une période minimale de 10 à 14 jours. Même si le protocole prévoyait un arrêt des médicaments à l'étude à la fin de cette période, le médecin pouvait poursuivre une prophylaxie à sa discrétion selon les modalités internes prévues dans son centre. Les auteurs ne précisent pas combien de patients ont reçu une autre prophylaxie. Le suivi des patients s'est poursuivi pendant 30 à 35 jours après la fin de l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude et une phlébographie de contrôle était prévue la journée qui suivait la fin du traitement étudié (ou plus tôt en cas de présence de symptômes). Les embolies pulmonaires suspectées ont été confirmées de la même façon que dans les autres études RECORD.

La non-infériorité du rivaroxaban a été évaluée dans la PPP et la supériorité, dans la ITTm. Le seuil minimal établi par les investigateurs pour prouver la non-infériorité devait se traduire par une différence absolue de 4 % pour l'issue d'efficacité. Le test de supériorité pour les

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rivaroxaban (Xarelto^{md})

pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

thromboembolies majeures devait être précédé par un test de non-infériorité avec une marge absolue établie à 1,5 %. Au total, 2531 patients ont été répartis aléatoirement. Les groupes étaient comparables, à l'exception du nombre de femmes légèrement supérieur dans le groupe rivaroxaban. Les participants ont reçu en moyenne 11,9 jours de traitement au rivaroxaban et 12,5 jours à l'énoxaparine. Pour l'analyse d'innocuité, un total de 2459 patients a été pris en considération. L'analyse ITTm était composée de 1702 patients et l'analyse PPP de 1631 patients, soit respectivement 97 %, 69 % et 64 % de la population répartie aléatoirement. Les résultats obtenus pour l'issue primaire d'efficacité sont de 9,6 % pour le rivaroxaban et de 18,9 % pour l'énoxaparine (RRA pondéré 9,2 % ; IC 95 % : 5,9-12,4 ; $P < 0,001$ // RRR 49 % ; IC 95 % : 35-61 ; $P < 0,001$) ce qui confirme la non-infériorité du rivaroxaban. Les thromboembolies veineuses majeures sont survenues chez 1 % des patients sous rivaroxaban vs 2,6 % des patients sous énoxaparine (RRA 1,6 % ; IC 95 % : 0,4-2,8 ; $P = 0,02$ // RRR 62 % ; IC 95 % : 18-82 ; $P = 0,02$), ce qui confirme la supériorité du rivaroxaban. L'incidence de saignements majeurs ou non était similaire dans les deux groupes, tout comme le profil d'effets indésirables.

En conclusion, les auteurs rapportent que le rivaroxaban est supérieur à l'énoxaparine (à la dose de 40 mg SC ID) pour prévenir les thromboses veineuses.

RECORD 4⁸

Cette étude est maintenant terminée et les résultats très attendus viennent tout juste d'être publiés. Il s'agit d'une étude pivot, dont les résultats finaux ont été présentés à des congrès internationaux dans les derniers mois et qui a un impact important sur la place actuelle à donner au rivaroxaban. En effet, il s'agit de la première étude qui compare le rivaroxaban 10 mg PO DIE à l'énoxaparine à la dose de 30 mg SC BID, dose usuelle utilisée au Québec, pour la prophylaxie de TEV lors d'arthroplastie totale du genou. Les deux médicaments ont été administrés pendant 14 jours. La méthodologie de RECORD 4 s'inscrit dans le même cadre que les études RECORD précédentes. Un total de 3148 patients ont été répartis aléatoirement, dont 3034 ont été inclus pour l'analyse d'innocuité, 1924 patients pour la ITTm (issue primaire, analyse de supériorité) et 1742 patients pour la PPP (analyse de non-infériorité) soit respectivement 96 %, 61 % et 55 % de la population répartie aléatoirement. Les résultats relatifs à l'issue primaire (TEV) dans la m-ITT démontrent une efficacité supérieure du rivaroxaban : 6,9 % pour le rivaroxaban et 10,1 % pour l'énoxaparine

(RRA 3,2 ; IC 95 % : 0,71-5,67 ; $P < 0,012$; RRR 31 %). Le rivaroxaban est non-inférieur ($P < 0,001$) et supérieur ($P < 0,0362$) à l'énoxaparine pour la prévention des TEV majeures dans la PPP. Pour les issues secondaires, les résultats obtenus n'ont pas permis de noter une différence statistiquement significative. Il n'y a pas eu de différence quant aux saignements de tous types (10,5 % pour le rivaroxaban et 9,4 % pour l'énoxaparine ; $P = 0,32$), ni aux saignements majeurs (0,7 % pour le rivaroxaban et 0,3 % pour l'énoxaparine ; $P = 0,11$). On note un profil d'innocuité similaire.

Revue systématique⁹

Une revue systématique très complète de l'ACMTS sur le dabigatran et le rivaroxaban a été publiée en mai 2009. Cette revue conclut que :

- ◆ Sur la base des études disponibles, le rivaroxaban est supérieur à l'énoxaparine lors de thromboprophylaxie dans les cas d'arthroplastie totale de la hanche ou du genou.
- ◆ Il n'y a pas de données probantes indiquant que cette thromboprophylaxie entraîne une incidence d'effets indésirables supérieure en comparaison avec l'énoxaparine, y compris une hépatotoxicité.
- ◆ L'exclusion des saignements survenant au site chirurgical est un biais ayant potentiellement mené à une sous-estimation des saignements majeurs associés au rivaroxaban.
- ◆ Des données additionnelles sur l'efficacité et l'innocuité des produits sont nécessaires pour mieux positionner le rôle de ces deux nouveaux anticoagulants lors de thromboprophylaxies pour les différentes populations après une chirurgie orthopédique majeure.

Résumé d'étude / Étude clinique – résultats non publiés

Résumé d'étude

ASH 2008 (American Society of Hematology)¹⁰

Comparaison indirecte avec le rivaroxaban et autres anticoagulants

Un résumé rapporte les résultats d'une comparaison **indirecte** entre le rivaroxaban, la warfarine, le fondaparinux et le dabigatran quant à leur efficacité et à leur innocuité respectives lors d'une arthroplastie du genou. Une revue de la littérature médicale a été effectuée pour trouver les études cliniques, et lorsqu'il s'est avéré nécessaire, une méta-analyse a été réalisée. Comparativement à l'énoxaparine 30 mg BID, le

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rivaroxaban (Xarelto^{md})

pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

rivaroxaban a été associé à une diminution des TEV de 56 % vs la warfarine ($p < 0,001$) et de 29 % vs le dabigatran ($p < 0,05$).

Le PGTm rappelle qu'il s'agit d'une comparaison indirecte, que les deux molécules (rivaroxaban et dabigatran) n'ont pas été comparées directement dans une étude clinique et que ce résumé de présentation est mentionné à titre d'information seulement.

Méta-analyse FDA

Le PGTm a pris connaissance d'une méta-analyse effectuée par un statisticien de la FDA, qui a regroupé les résultats des quatre études RECORD. À la suite de cette analyse mathématique, il ressort que le rivaroxaban serait plus susceptible de causer des saignements que l'énoxaparine. Compte tenu des populations, des traitements et des diagnostics différents des études RECORD, davantage d'informations sur la méthodologie employée dans la méta-analyse ainsi que sur les résultats obtenus sont nécessaires pour que l'évaluation soit plus poussée.

http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/slides/2009-4418s1-04-FDA-Xu_files/frame.htm

SECTION 6. EFFETS INDÉSIRABLES / CONTRE-INDICATIONS / MISE EN GARDE / PRÉCAUTIONS

Effets indésirables

- ◆ Saignements : l'incidence de saignements dépend de la dose. Dans les différentes études RECORD, l'incidence de saignements est faible et similaire pour le rivaroxaban et l'énoxaparine (environ 3 %-6 % pour l'incidence combinée de saignements majeurs et non majeurs) Encore une fois, il faut souligner que la définition de saignements dans ces études a été critiquée et l'incidence possiblement sous-estimée⁵⁻⁷.
- ◆ Le profil d'effets indésirables du rivaroxaban et de l'énoxaparine est très comparable, les effets gastro-intestinaux (nausées, vomissements, constipation) étant les plus fréquemment rapportés (12-13 %)³.
- ◆ Des lésions ou complications liées à la chirurgie (hémorragie postopératoire, anémie) sont rapportées à raison de 1 % environ³.
- ◆ Hépatotoxicité : peu de données sont encore disponibles. Des augmentations réversibles des AST et de la bilirubine ont été rapportées sans toutefois entraîner de symptômes cliniques. Un suivi à long terme sera important en raison des problèmes rencontrés antérieurement avec d'autres agents oraux semblables. Ce problème ne semble pas inquiétant actuellement avec le rivaroxaban⁴.

Contre-indications³

- ◆ Hémorragie active cliniquement significative ou lésions associées à un risque accru d'hémorragie active cliniquement significative ;
- ◆ Hépatopathie associée à une coagulopathie et à un risque d'hémorragie d'importance clinique ;
- ◆ Traitement par voie systémique concomitant par un puissant inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 ainsi que de la glycoprotéine P ;
- ◆ Grossesse, allaitement ;
- ◆ Hypersensibilité au rivaroxaban ou à l'un des ingrédients (ex : lactose).

Mise en garde et précautions³

- ◆ Les puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 doivent être administrés avec prudence en association avec le rivaroxaban.
- ◆ Anesthésie neuraxiale (péridurale/rachidienne) chez les patients qui doivent subir une anesthésie rachidienne ou péridurale ou chez qui une ponction lombaire est effectuée à la suite d'une chirurgie, la formation d'hématomes rachidiens ou périduraux pouvant entraîner une paralysie prolongée ou permanente peut survenir. Le risque de tels événements rares peut être plus élevé à l'utilisation post-opératoire de cathéters périduraux à demeure ou à l'utilisation concomitante d'autres produits qui affectent l'hémostase. On ne dispose pas à l'heure actuelle de données cliniques suffisantes pour appuyer l'emploi du rivaroxaban chez les patients qui subissent une anesthésie rachidienne ou péridurale.
- ◆ La prudence s'impose chez les patients qui sont aussi traités par des médicaments qui influent sur l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. L'administration concomitante du rivaroxaban et d'autres anticoagulants ou d'un traitement antithrombotique n'a pas été convenablement étudiée au cours des essais cliniques et n'est pas recommandée, car elle peut entraîner une augmentation du risque d'hémorragie.
- ◆ Insuffisance rénale grave (Clcr < 30 ml/min)

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rivaroxaban (Xarelto^{md})

pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

SECTION 7. PRISE DE POSITION D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES D'EXPERTS

Les lignes directrices de 2008 de l'American College of Chest Physicians (ACCP), publiées dans le CHEST en 2008, situent la place des différents médicaments utilisés pour la prophylaxie thromboembolique lors des chirurgies orthopédiques, sans prendre en considération celle du rivaroxaban, puisque celui-ci n'est pas encore disponible sur le marché américain².

SECTION 8. DONNÉES ÉCONOMIQUES

Coûts d'utilisation

Médicament	Coût (\$)
Rivaroxaban 10 mg PO DIE X 14 jours 10 mg PO DIE x 35 jours	10,32 \$/comprimé*** 144,48 \$ 361,20 \$
Énoxaparine* 30 mg SC BID X 14 jours X 35 jours	6,03 \$/seringue 30 mg 12,06 \$/jour 168,84 \$/10 jours 422,10 \$/35 jours
Warfarine** 5 mg PO DIE X 20 jours	0,12 \$/comprimé 2,40 \$/20 jours
Daltéparine * 5 000 U DIE	7,02 \$/seringue 5 000 U 7,02 \$/jour 70,20 \$/10 jours 245,70 \$/35 jours

*prendre également en considération le matériel pour administration + le temps d'administration plus long pour les infirmières en CH + les modalités d'administration en milieu ambulatoire et le suivi des plaquettes.

** prix de la RAMQ en milieu ambulatoire, excluant les honoraires professionnels (durée approximative du traitement ambulatoire), prendre en considération les coûts liés au suivi du RNI

***Prix calculé pour la région de Québec. Le prix peut varier selon les régions, selon les négociations des contrats d'approvisionnement

Il faut noter que les conséquences économiques de l'utilisation de l'énoxaparine par rapport au rivaroxaban ne sont pas les mêmes selon le protocole de thromboprophylaxie en vigueur dans le centre hospitalier (régime constitué exclusivement d'une HFPM ou du relais avec la warfarine en milieu ambulatoire).

Abstract - Résumé

ASH 2008 (American Society of Hematology)

Analyse de coût-efficacité du rivaroxaban pour la prophylaxie de la TEV après une arthroplastie totale de la hanche au Canada¹¹.

Cette analyse évalue le rapport coût-efficacité du rivaroxaban PO X 35 jours par rapport à l'énoxaparine SC pour une durée de 14 ou 35 jours. C'est un modèle économique qui a été développé selon les perspectives du système de santé en Ontario. L'incidence d'événements cliniques et leurs conséquences sur l'utilisation de ressources et la qualité de vie ont été évaluées sur cinq ans.

Résultats :

Si le rivaroxaban et l'énoxaparine sont administrés x 35 jours, le rivaroxaban est associé à une économie moyenne de 282,58 \$/patient. Lorsque le rivaroxaban x 35 jours est comparé à l'énoxaparine x 10-14 jours, le rivaroxaban coûte 90,34 \$ de plus. Cependant, lorsque l'efficacité supérieure du rivaroxaban est ajustée en fonction de la qualité de vie, le coût par QALY rapporté est de 33 323 \$, ce qui est nettement sous le seuil de 50 000 \$/QALY fréquemment cité. En conclusion, le rapport coût et efficacité du rivaroxaban serait avantageux si on le compare à un traitement d'énoxaparine de 10 à 14 jours ou de 35 jours. Ceci s'explique par une efficacité supérieure en termes d'événements cliniques et de leur impact négatif sur la qualité de vie des patients, ainsi que par l'absence de coûts d'administration à domicile de HFPM et des coûts de traitements des TEV.

Il est à noter que cette étude a été menée par la compagnie Bayer, qui fabrique le rivaroxaban.

SECTION 9. ANALYSE / RECOMMANDATIONS

Quatre études cliniques publiées étaient disponibles pour l'analyse. Les quatre provenaient du même groupe d'investigateurs, comportaient la même méthodologie et comparaient, pour trois études (Record 1, 2,3), le rivaroxaban avec un schéma thérapeutique d'énoxaparine peu utilisé au Québec. Les résultats d'une quatrième étude (RECORD 4) indiquent une supériorité du rivaroxaban sur l'incidence de TEV. Dans les quatre études, le rivaroxaban a rempli les critères nécessaires prouvant sa non-infériorité. Cependant, le PGTM s'interroge sur le choix des marges de non-infériorité. De plus, dans toutes les études, les analyses d'efficacité ont été faites pour des populations modifiées, qui représentaient souvent moins de 30 % de la population répartie aléatoirement et pour lesquelles peu d'informations étaient disponibles sur la comparabilité de ces groupes.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rivaroxaban (Xarelto^{md})

pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

Faits à considérer :

- ◆ Il n'existe pas de comparaison directe entre le dabigatran et le rivaroxaban dans la littérature scientifique disponible. Le PGTM n'est donc pas en mesure de situer ces molécules une par rapport à l'autre.
- ◆ Il n'existe pas de comparaison entre le rivaroxaban et des régimes mixtes (énoxaparine suivie de warfarine).
- ◆ Trois études ont démontré la non-infériorité, puis la supériorité, du rivaroxaban comparé à l'énoxaparine pour la prophylaxie lors d'arthroplasties de la hanche ou du genou.
 - Ces études comparent le rivaroxaban au régime européen d'énoxaparine (dose et heures d'administration). Compte tenu que Santé Canada a reconnu ce comparateur et que la dose de 40 mg par jour est officiellement acceptée lors d'arthroplastie de la hanche, le PGTM a considéré les résultats de ces études qui favorisent le rivaroxaban.
- ◆ Les résultats de la seule étude disponible, comparant le rivaroxaban au régime d'énoxaparine habituellement utilisé dans les CHU québécois (30 mg SC BID) lors de chirurgie du genou, favorisent le rivaroxaban.
- ◆ Aucune étude publiée ne compare le rivaroxaban à l'énoxaparine 30 mg SC BID lors d'arthroplastie de la hanche et aucune étude publiée ne compare le rivaroxaban aux autres héparines de bas poids moléculaire lors d'une chirurgie de la hanche ou du genou.
- ◆ Les populations étudiées dans les études RECORD présentent des caractéristiques démographiques différentes de celles traitées dans les CHU (patients souvent moins obèses, plus âgés, antécédents plus lourds, clairance de la créatinine plus basse, etc.). Les données préliminaires indiquent une innocuité acceptable, mais l'absence de données à long terme doit être prise en considération, notamment pour le suivi de la fonction hépatique, qui a justifié antérieurement le retrait du marché du ximelagatran.
- ◆ Le risque de saignements sous rivaroxaban n'est pas bien établi (définition critiquée dans les études) et devra être suivi de près. Bien qu'elle soit non statistiquement significative, la différence observée quant aux saignements majeurs doit être prise en compte. L'étude ne comportait probablement pas une puissance suffisante pour l'évaluation de cet objectif. L'utilisation du rivaroxaban chez une population présentant plus de facteurs de risque que celle de l'étude, pourrait produire des taux de saignements supérieurs à ceux rapportés.
- ◆ Il n'existe pas d'antidote pour renverser rapidement l'effet du rivaroxaban. Ceci peut entraîner des problèmes lors de saignements importants ou lorsqu'une intervention d'urgence est nécessaire. Actuellement, le traitement usuel de soutien est recommandé lors de saignements majeurs.
- ◆ Le rivaroxaban s'administre une fois par jour par voie orale : avantage ou inconvénient selon que le patient est nauséux dans la période post-opératoire ou pour la facilité d'administration une fois en milieu ambulatoire.
- ◆ Le rivaroxaban ne nécessite pas de suivi étroit comme la warfarine (RNI) et les HFPM (plaquettes) ; il présente un index thérapeutique plus large, un début d'action rapide et une réponse au traitement moins individualisée.
- ◆ L'utilisation d'AAS, d'anti-inflammatoires ou de médicaments affectant l'hémostase est problématique chez plusieurs patients qui subissent une chirurgie de la hanche ou du genou, alors que la prudence est recommandée lors d'administration simultanée avec le rivaroxaban. En effet, le potentiel hémorragique n'est pas bien défini et le risque de saignements n'est pas bien connu. Cependant, ce problème est aussi vrai pour les agents actuellement utilisés en pratique.
- ◆ Le rivaroxaban est actuellement à l'étude pour plusieurs autres indications (ex. : syndrome coronarien aigu, AVC, embolie pulmonaire, etc.).
<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=rivaroxaban>

Recommandation :

En considérant la littérature scientifique actuellement disponible, le PGTM fait la recommandation suivante :

Recommandation :

Le PGTM recommande que l'utilisation du rivaroxaban soit considérée, tout comme celle des héparines de bas poids moléculaire, en première intention pour la thromboprophylaxie lors d'arthroplastie élective de la hanche ou du genou pour les patients sans insuffisance rénale grave, qui pourraient en bénéficier.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rivaroxaban (Xarelto^{md})

pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

SECTION 10. RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante :

Mots clés:

rivaroxaban, BAY 59-7939
Anticoagulants/tu [Therapeutic Use], Oral anticoagulant
Direct thrombin inhibitor
Total knee replacement, Hip replacement surgery
Venous thromboembolism, Deep vein thrombosis
Thromboembolism/pc [Prevention & Control]
Venous Thrombosis/pc [Prevention & Control]
Pulmonary Embolism/pc [Prevention & Control]
Randomized Controlled Trial, clinical trial, controlled
clinical trial
English or French, Humans

AUTEURS

Rédaction du document PGTM

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de
Québec

Révision du document PGTM

Martin Turgeon, centre hospitalier universitaire de
Sherbrooke

Révision expert

Dr André Roussin, Centre hospitalier universitaire de
Montréal

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du
PGTM le : 4 juin 2009**

**Les membres du comité scientifique du PGTM ne
rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la
préparation de ce document.**

Disponible sur le site web du PGTM :

www.pgtm.qc.ca

AVIS

**Ce document émet des recommandations au regard
d'un médicament donné conformes aux informations
scientifiques disponibles au moment de sa publication.
Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement
pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les
recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif
et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter
de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne
pourra être tenu responsable de dommages de quelque
nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces
recommandations pour les soins prodigués aux
individus ou le diagnostic des maladies.**

ÉVALUATION SOMMAIRE

Rivaroxaban (Xarelto^{md})

pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

RÉFÉRENCES

1. Arcelus JI, Kudrna JC, Caprini JA. Venous thromboembolism following major orthopedic surgery: What is the risk after discharge? *Orthopedics*. [6. Revue de littérature]. 2006 Jun;29(6):506-16.
2. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM. Prevention of Venous Thromboembolism : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* [4. revue retenue pour section autre]. 2008;133:381-453.
3. Bayer Inc. Xarelto, monographie de produit. 2008.
4. Gulseth MP, Michaud J, Nutescu EA. Rivaroxaban: an oral direct inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm*. 2008 Aug 15;65(16):1520-9.
5. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *New England Journal of Medicine*. [1.1 Étude randomisée]. 2008 Jun 26;358(26):2765-75.
6. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. [1.1 Étude randomisée]. 2008 Jul 5;372(9632):31-9.
7. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *New England Journal of Medicine*. [1.1 Étude randomisée]. 2008 26;358(26):2776-86.
8. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009 May 1.
9. Ndegwa S, Moulton K, Argaez C. Dabigatran or Rivaroxaban versus other anticoagulants for thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: Systematic review of comparative clinical-effectiveness and safety. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
10. Diamantopoulos A, LeReun C, Rasul F, Lees M, Kubin M, Wells P. Indirect Comparisons of Rivaroxaban Versus Alternative Prophylaxes for the Prevention of VTE in Patients Undergoing Total Knee Replacement. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008 November 16, 2008;112(11):1292-
11. Wells P, Diamantopoulos A, Forster F, Lees M, McDonald H. Cost-effectiveness of Rivaroxaban as VTE Prophylaxis after Total Hip Replacement in Canada. *ASH Annual Meeting*. 2008.

ANNEXE 1 : SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
RECORD 1 Eriksson BI, et al. NEJM 2008	4541 pts	Répartition aléatoire, double-insu, multicentrique	Pts de plus de 18 ans devant subir une arthroplastie totale de la hanche	Rivaroxaban : 10 mg PO ID débuté 6-8 h postop. Enoxaparine : 40 mg SC ID 1 ^e dose : 12 h préop. 2 ^e dose : 6-8 h postop. puis toutes les 24 h + placebo PO ou SC selon le groupe Hémostase devait être rétablie avant le début d'une médication Durée : 35 jours (31-39 jours) (selon phlébographie : possibilité de poursuivre une prophylaxie à la discrétion du md)	EFFICACITÉ (analyse de supériorité : N = 3153) Issue primaire : Composite TVP, EP non fatale, décès de toute cause à 36 jours Riva : 18/1595 (1,1 %) Énox : 58/1558 (3,7 %) (RRA 2,6 % ; IC 95 % 1,5 – 3,7 ; P<0,001) Issue secondaire : TEV majeure (composite TVP proximale, EP non fatale, décès lié à TEV) Riva : 4/1686 (0,2 %) Énox : 33/1678 (2,0 %) (RRA 1,7 % ; IC 95 % 1,0 – 2,5 ; P<0,001) Autres critères : TVP (proximale ou distale, TEV symptomatique pendant la période de traitement et de suivi, décès pendant la période de suivi) SÉCURITÉ (N=4433) Issue principale : saignements majeurs Riva : 6/2209 (0,3 %) Énox : 2/2224 (0,1 %) (P=0,18) Résultats évalués par un comité central indépendant, non informé des traitements. Analyse primaire d'efficacité pour démontrer la non-infériorité pour la population « per-protocole » Analyse de supériorité pour la population m-ITT.	<p>Selon les auteurs : Rivaroxaban est significativement plus efficace pour une thromboprx prolongée que l'énox ; Profil d'innocuité similaire.</p> <p>Définition de saignement majeur (la même entre les études RECORD) diffère d'autres études (ex : avec dabigatran); comparaison impossible. Pourrait expliquer le faible taux de saignements obtenu dans les études RECORD.</p> <p>Données compilées et analysées par la cie. Tous les auteurs ont eu accès à toutes les données pour la rédaction du manuscrit.</p>

Description des abréviations utilisées dans le tableau
TVP : thrombose veineuse proximale
EP : embolie pulmonaire
Riva : rtivaroxaban

Énox : énoxaparine
TEV : thromboembolie veineuse
ITT : intention de traiter
m-ITT : intention de traiter modifiée (*modified intention to treat*)

RRA : réduction du risque absolu
RRR : réduction du risque relatif
IC : intervalle de confiance

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
RECORD 3 Lassen MR et coll. NEJM juin 2008	2531	répartition aléatoire Double-insu Double-placebo Multicentrique	Pts de >18ans devant subir une arthroplastie totale du genou Résultats : . 70 % femmes . groupes comparables sauf un peu plus de femmes dans groupe riva (70,2 vs 66,3 p=0,03) . IMC moyen : 29-30)	Rivaroxaban : 10 mg PO DIE 1 ^e dose administrée 6-8 h postop. Enoxaparine : 40 mg SC DIE 1 ^e dose 12 h préop. 2 ^e dose : 6-8 h postop. puis toutes les 24 h + placebo PO ou SC selon le groupe Hémostase devait être rétablie avant le début d'une médication Durée : 10-14 j (selon phlébographie : possibilité de poursuivre une prophylaxie à la discrétion du md) Durée moyenne de tx : Riva : 11,9 j Énox : 12,5 j Suivi des pts : 30 à 35 jours après la dernière dose de médicament à l'étude reçue.	EFFICACITÉ Issue primaire (composite de : TVP, EP non fatale, décès toutes causes dans les 13-17 jours suivant la chirurgie) : Riva : 79/824 pts (9,6 %) Énox : 166/878 pts (18,9 %) (RRA : 9,2 % ; IC 95 %, 5,9-12,4 ; P<0,001) Issue secondaire principale : TEV majeure (TVP proximale, EP non fatale ou décès lié à une TEV). Autres issues secondaires : TEV proximale ou distale, TEV symptomatique survenant pendant la période de suivi postop ou décès lié à TEV au cours du suivi : Riva : 9/908 (1,0 %) Énox : 24/925 (2,6 %) (RRA : 1,6 % ; IC 95 %, 0,4-2,8 ; P=0,01) SÉCURITÉ Critère principal : saignement majeur Riva : 0,6 % Énox : 0,5 % (P=0,77) Autres critères : saignements majeurs ou non, autres effets adverses, mort. (Saignements non majeurs : comparables dans les 2 groupes) Incidence effets indésirables (principalement G-I) : Riva : 12,0 % Énox : 13,0 % Analyse ITT ; Étude de non-infériorité pour la population per-protocole Étude de supériorité pour la population mITT. Résultats évalués par un comité central indépendant, non informé des traitements.	Les auteurs concluent : . Riva est plus efficace qu'énox pour prévenir les TEV avec un taux similaire de saignements Plus précisément : . non-infériorité du riva vs enox (p<0,0001) . supériorité du Riva vs énox mais la dose d'énox ne correspond pas à la pratique nord-américaine usuelle (30 mg SC BID). Définition de saignement majeur (la même entre les études RECORD) diffère d'autres études (ex : avec dabigatran); comparaison impossible. Pourrait expliquer le faible taux de saignements obtenu dans les études RECORD. Données compilées et analysées par la cie. Le groupe d'investigateurs a écrit la première version de l'article et a décidé de la publication du manuscrit final. Tous ont eu accès à toutes les données.

Description des abréviations utilisées dans le tableau
TVP : thrombose veineuse proximale
EP : embolie pulmonaire
Riva : rtivaroxaban

Énox : énoxaparine
TEV : thromboembolie veineuse
ITT : intention de traiter
m-ITT : intention de traiter modifiée (*modified intention to treat*)

RRA : réduction du risque absolu
RRR : réduction du risque relatif
IC : intervalle de confiance

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
RECORD 2 Kakkar AK et coll. Lancet Juillet 2008	2509	Répartition aléatoire Double-insu Double-placebo Multicentrique	Pts de plus de 18 ans devant subir une arthroplastie totale de la hanche	Rivaroxaban : 10 mg PO DIE x 31-39 jours 1 ^e dose administrée 6-8 h postop. Énoxaparine : 40 mg SC DIE x 10-14 jours 1 ^e dose 12 h préop. 2 ^e dose 6-8 h postop. puis toutes les 24 h + placebo PO ou SC selon le groupe Hémostase devait être rétablie avant le début d'une médication (selon la phlébographie : possibilité de poursuivre une prophylaxie à la discrétion du md) Durée : x 31-39 jours total Durée moyenne : Riva : 33,5 j Énox : 12,4 j Suivi des pts : 30-35 jours après la dernière dose de médicament à l'étude reçue.	EFFICACITÉ Issue primaire (composite de TVP symptomatique ou non et diagnostiquée par phlébographie), EP non fatale, mortalité toutes causes (ad jour 30-42) : Riva : 17/864 (2 %) Énox : 81/869 (9,3 %) (RRA : 7,3% ; IC 95 % 5,2-9,4 ; p<0,0001) Issue secondaire : TEV majeure (composite TVP proximale, EP non fatale, décès lié à TEV) Autres critères : TVP (proximale ou distale, TEV symptomatique pendant la période de traitement et de suivi, décès pendant la période de suivi) SÉCURITÉ Critère principal : saignements majeurs Critères secondaires : tout saignement en cours de traitement, complications hémorragiques à la plaie, saignements postop. ; tout effet indésirable ; suivi des marqueurs hépatiques et événements cardiovasculaires ; décès Analyse ITT ; Résultats évalués par un comité central indépendant, non informé des traitements.	Étude visant à évaluer si une prophylaxie de cinq semaines avec le rivaroxaban est plus efficace que deux semaines avec l'énoxaparine+un placebo. Les auteurs concluent : La thromboprophylaxie prolongée avec le riva est significativement plus efficace que celle à court terme avec l'énox suivie du placebo. La dose d'énoxaparine ne correspond pas à la pratique usuelle nord-américaine (30 mg SC BID). Cependant, la dose de 40mg DIE est reconnue au Canada. Saignements comparables dans les 2 groupes mais étude pas assez puissante pour évaluer ce point. Définition de saignement majeur (la même entre les études RECORD) diffère d'autres études (ex : avec dabigatran); comparaison impossible. Pourrait expliquer le faible taux de saignement obtenu dans les études RECORD. Taux important de phlébographies non effectuées alors qu'elles étaient prévues (28 % pour riva vs 25 % pour enox; N prévu=2500) Données compilées et analysées par la cie. Le groupe d'investigateurs a écrit la première version de l'article et a décidé de la publication du manuscrit final. Tous ont eu accès à toutes les données.

Description des abréviations utilisées dans le tableau
TVP : thrombose veineuse proximale
EP : embolie pulmonaire
Riva : rtivaroxaban

Énox : énoxaparine
TEV : thromboembolie veineuse
ITT : intention de traiter
m-ITT : intention de traiter modifiée (*modified intention to treat*)

RRA : réduction du risque absolu
RRR : réduction du risque relatif
IC : intervalle de confiance

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
RECORD 4 Turpie AG et coll. Lancet	3148	Répartition aléatoire Double-insu Double-placebo Multicentrique	Pts de >18ans devant subir une arthroplastie totale du genou	Rivaroxaban : 10 mg PO DIE 1 ^e dose administrée 6-8 h postop. Enoxaparine : 40 mg SC BID 1 ^e dose 12 h -24 h postop. + placebo PO ou SC selon le groupe d'étude Hémostase devait être rétablie avant le début d'une médication Durée : 10-14 jours phlébographie effectuée entre le jour 11 et 15 En moyenne : Riva : 11,7 jours Énox : 11,0 jours (selon phlébographie : possibilité de poursuivre une prophylaxie à la discrétion du md)	EFFICACITÉ Issue primaire (composite de TVP symptomatique ou non et diagnostiquée par phlébographie), EP non fatale, mortalité toutes causes. PPP : Riva : 58/864 patients (6,7 %) Énox : 82/878 patients (9,3 %) (RRA pondéré 2,71 % ; IC95 % 0,17-5,25 ; infériorité établie à -4 % ; p<0,0001) Permet de démontrer une supériorité (p=0,0362) m-iTT : 67/965 patients (6,9 %) 97/959 patients (10,1 %) (RRA pondéré 3,19 ; IC 95 % 0,71-5,67 ; p=0,0118) Supériorité établie RRR : 31,36 % (IC 95 % 7,50-49,06 ; p=0,0160) SÉCURITÉ Événements thromboemboliques veineux symptomatiques : 11/1526 patients (0,7 %) 18/1508 patients (1,2 %) (RRA pondéré 0,47 % ; IC 95% -0,23 à 1,16 ; p=0,1868) (RRR 39,61 % ; IC 95 % -27,43 à 71,38 ; p=0,2495) Saignements majeurs : Riva : 10/1526 patients (0,7 %) Énox : 4/1508 patients (0,3 %) (augmentation du RA pondéré de 0,39 % ; IC95 % -0,09 à 0,88 ; p=0,1096) Saignements de tous types : Riva : 160/1526 patients (10,5 %) Énox : 142/1508 patients (9,4 %) P=0,3287	Analyse de non-infériorité pour la population per-protocole (N=1742). Si non-infériorité démontrée, analyse de supériorité prévue pour la m-ITT (N=1924) vs issue primaire La non-infériorité a été démontrée mais non la supériorité pour le rivaroxaban vs les événements thromboemboliques veineux majeurs (dans la PPP). Dans m-ITT : pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes vs ce critère. Profil d'effets indésirables similaire. Pas de problèmes hépatiques ou événements cardiovasculaires à signaler. Définition de saignement majeur (la même entre les études RECORD) diffère d'autres études (ex : avec dabigatran); comparaison impossible. Pourrait expliquer le faible taux de saignements obtenu dans les études RECORD. Puissance statistique vs saignements insuffisante? Effet à surveiller dans le futur...

Description des abréviations utilisées dans le tableau
TVP : thrombose veineuse proximale
EP : embolie pulmonaire
Riva : rtivaroxaban

Énox : énoxaparine
TEV : thromboembolie veineuse
ITT : intention de traiter
m-ITT : intention de traiter modifiée (*modified intention to treat*)

RRA : réduction du risque absolu
RRR : réduction du risque relatif
IC : intervalle de confiance
PPP : population perprotocole