



ACMTS

Programme commun d'évaluation
des médicaments
Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Aout 2015

Médicament	rivaroxaban (Xarelto)
Indication	Traitement de l'accident thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]) et prévention de la récurrence de la TVP ou de l'EP
Demande d'inscription	Utilisation de Xarelto (comprimés de 15 mg et de 20 mg) dans le traitement de l'embolie pulmonaire durant six (6) mois au maximum
Fabricant(s)	Bayer Inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

Sommaire de l'examen clinique

Introduction

La thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) sont deux manifestations de thromboembolie veineuse (TEV) pour lesquelles les facteurs prédisposants sont les mêmes¹. Le rivaroxaban est un inhibiteur direct hautement sélectif du facteur Xa de grande biodisponibilité par suite de son administration par la voie orale². La posologie recommandée est de 15 mg par la voie orale deux fois par jour pendant trois semaines, puis de 20 mg une fois par jour dans le traitement continu de la TEV². Le traitement devrait durer trois mois au minimum et il peut se poursuivre si les effets bénéfiques l'emportent sur le risque de saignement^{2,3}.

Indication à l'étude
Traitement de l'accident thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]) et prévention de la récurrence de la TVP ou de l'EP
Mention d'inscription demandée par le promoteur
Utilisation de XARELTO (comprimés de 15 mg et de 20 mg) dans le traitement de l'EP pendant six (6) mois au maximum

Le présent rapport rend compte de l'examen systématique effectué pour étudier les effets bénéfiques et les effets néfastes du rivaroxaban aux doses de 15 mg et de 20 mg dans le traitement de la TVP ou de l'EP.

Résultats et interprétation

Études retenues

L'examen systématique couvre deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), de structure ouverte, parrainés par le fabricant et publiés : EINSTEIN DVT (N = 3 449)^{4,5} et EINSTEIN PE (N = 4 832)^{6,7}. Les deux essais évaluent la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à un traitement standard établi composé d'énoxaparine et d'un antagoniste de la vitamine K (AVK) dans le traitement de la TEV récurrente symptomatique, laquelle désigne à la fois la TVP récurrente et l'EP mortelle ou non. La marge de non-infériorité est déterminée selon une métaanalyse de 14 études proposant quatre valeurs de marge de non-infériorité (MNI); ces valeurs sont des rapports de risques instantanés allant de 1,54 à 2,00 selon la méthode de calcul. Le fabricant a retenu la valeur la plus large de la métaanalyse sans justifier précisément son choix de MNI⁸. L'étude du mode d'estimation de cette valeur fait ressortir les disparités dans les données et les méthodes employées pour déterminer la MNI; la reprise du calcul en tenant compte de ces écarts produit une MNI qui va de 1,49 à 2,28, selon la méthode de calcul. Les autres paramètres d'intérêt sont l'utilisation des ressources sanitaires et le saignement d'importance clinique.

Efficacité

Dans l'ensemble, l'incidence des décès est semblable pour ce qui est du rivaroxaban et de l'association de l'énoxaparine et d'un AVK; dans les essais cliniques considérés isolément, les différences entre les groupes ne franchissent pas le seuil de la portée statistique.

Les résultats de l'essai EINSTEIN DVT indiquent que le médicament satisfait le critère de la MNI déterminée au préalable ainsi que le critère de la MNI révisée avec un rapport de risques instantanés observé de [REDACTÉ] dans la population traitée selon le protocole (PTP); les résultats de l'analyse selon l'intention de traiter sont du même ordre). Par contre, les résultats de l'essai EINSTEIN PE indiquent que le médicament se conforme au critère de MNI déterminée au préalable et à celui de la MNI révisée en vertu de l'échelle arithmétique, mais qu'il ne satisfait pas le critère de la MNI révisée quand elle est estimée en vertu de l'échelle géométrique. Le rapport de risques instantanés observé est de ([REDACTÉ] dans la PTP; les résultats sont les mêmes dans l'analyse selon l'intention de traiter).

Les deux essais EINSTEIN font état des hospitalisations et de la durée du séjour hospitalier, des paramètres examinés dans l'évaluation de l'utilisation des ressources sanitaires. [REDACTÉ]

[REDACTÉ] Les différences n'ont pas fait l'objet d'une étude de leur portée statistique.

Effets néfastes

Il n'y a pas de différences notables entre le rivaroxaban et l'association d'énoxaparine et d'un AVK quant à l'incidence globale d'événements indésirables, d'événements indésirables graves et d'abandons pour cause d'effets indésirables dans les deux essais cliniques, et cette incidence n'est pas plus élevée que ce à quoi l'on peut s'attendre dans ce groupe de la population en pratique clinique.

Le saignement d'importance clinique est le principal critère d'évaluation de l'innocuité; le paramètre recouvre le saignement majeur et le saignement non majeur d'importance clinique. Sur ce plan, les résultats dans les groupes d'intervention des essais sont semblables. Pour ce qui est des saignements majeurs, les résultats sont différents dans les deux essais. Dans l'essai EINSTEIN DVT, on dénombre 14 incidents (0,8 %) dans le groupe du rivaroxaban et 20 (1,2 %) dans le groupe de l'énoxaparine couplée à un AVK, alors que dans l'essai EINSTEIN PE, les événements hémorragiques majeurs sont beaucoup moins nombreux dans le groupe du rivaroxaban que dans le groupe comparateur (26 [1,1 %] contre 52 [2,2 %]).

Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

Le rivaroxaban (Xarelto) est offert en comprimés de 15 mg et de 20 mg. Le fabricant vend son médicament au prix fixe de 2,84 \$ le comprimé de 15 mg ou de 20 mg; le coût journalier du traitement revient à 5,68 \$ les 21 premiers jours et à 2,84 \$ par la suite. En se fondant sur les données de l'essai clinique EINSTEIN PE, le fabricant postule que son médicament est l'équivalent de l'association d'une héparine de bas poids moléculaire et d'un AVK sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité, et il a soumis une analyse de minimisation des coûts qui reprend les régimes thérapeutiques de l'essai EINSTEIN PE et où le traitement dure 3 mois, 6 mois ou 12 mois. Il conclut que le rivaroxaban est économique lorsque le traitement dure 3 mois ou 6 mois, du fait que le coût de la surveillance du traitement est moindre que dans le cas du comparateur. Cependant, comme le coût du rivaroxaban est beaucoup plus élevé que celui de l'AVK, le traitement de 12 mois ou plus par ce médicament (durée indiquée pour un nombre considérable de patients) est plus onéreux que le traitement par le comparateur.

Conclusion

L'examen méthodique englobe deux ECR ouverts, les essais EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE, qui comparent l'effet anticoagulant du rivaroxaban et celui de l'association énoxaparine et AVK dans le traitement et la prévention de la TVP ou de l'EP. Du point de vue de la survie, l'incidence de la mortalité toutes causes confondues est semblable dans les deux groupes d'intervention des deux essais cliniques. L'essai EINSTEIN DVT démontre que le rivaroxaban est non inférieur à l'énoxaparine jumelée à un AVK dans le traitement de la TVP en l'absence d'EP symptomatique. Toutefois, même si le rivaroxaban se révèle non inférieur à l'association médicamenteuse dans le traitement et la prévention de la TEV selon le critère de la MNI déterminée au préalable dans l'essai EINSTEIN PE, l'incertitude règne quant au choix de cette MNI. Dans sa réévaluation de la marge, le Programme commun d'évaluation des médicaments en arrive à un écart plus restreint. Le rivaroxaban semble comparable à l'association d'énoxaparine et d'un AVK sur le plan des incidents néfastes d'importance clinique, dont le saignement et les événements indésirables graves. Dans les deux essais cliniques, il n'y a pas de différences notables entre les groupes d'intervention quant à l'incidence des événements indésirables.

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR XARELTO PEM

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Résultat clinique	EINSTEIN DVT		EINSTEIN PE	
	Rivaroxaban	Énoxaparine + AVK	Rivaroxaban	Énoxaparine + AVK
Mortalité toutes causes confondues, analyse selon l'intention de traiter				
n/N (%)	38/1 731 (2,2)	49/1 718 (2,9)	58/2 419 (2,7)	50/2 413 (2,1)
Rapport de risques instantanés (IC à 95 %)	0,67 (0,44 à 1,02)		1,13 (0,77 à 1,65)	
[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]				
TEV récurrente symptomatique (résultat englobant la récurrence de la TVP ou de l'EP, mortelle ou non – principal critère d'évaluation de l'efficacité), analyse selon le protocole				
n/N (%)	36/1,731 (2,1)	51/1,718 (3,0)	50/2,419 (2,1)	44/2,413 (1,8)
Rapport de risques instantanés (IC à 95 %)	0,68 (0,44 à 1,04)		1,12 (0,75 à 1,68)	
TEV récurrente symptomatique : traitement de 3 mois, analyse selon l'intention de traiter				
n/N (%)	5/208 (2,4)	3/203 (1,5)	6/127 (4,7)	2/122 (1,6)
Rapport de risques instantanés (IC à 95 %)	[REDACTED]		[REDACTED]	
TEV récurrente symptomatique : traitement de 6 mois, analyse selon l'intention de traiter				
n/N (%)	25/1 083 (2,3)	29/1 083 (2,7)	27/1 387 (1,9)	24/1 387 (1,7)
Rapport de risques instantanés (IC à 95 %)	[REDACTED]		[REDACTED]	
TEV récurrente symptomatique : traitement de 12 mois, analyse selon l'intention de traiter				
n/N (%)	6/440 (1,4)	19/432 (4,4)	17/905 (1,9)	18/904 (2,0)
Rapport de risques instantanés (IC à 95 %)	[REDACTED]		[REDACTED]	
Innocuité				
Abandons; total/N (%)	298/1 731 (17,2)	338/1 718 (19,7)	258/2 419 (10,7)	297/2 413 (12,3)
ACEI; n (%)	85 (4,9)	81 (4,7)	123 (5,1)	99 (4,1)
EIG; n/N (%)	207/1 718 (12,0)	233/1 711 (13,6)	504/2 412 (20,9)	497/2 405 (20,7)
EI; n/N (%)	1 078/1 718 (62,7)	1 080/1 711 (63,1)	1 937/2 412 (80,3)	1 901/2 405 (79,0)
Premier saignement majeur ou premier saignement non majeur d'importance clinique				
n/N (%)	139/1 718 (8,1)	138/1 711 (8,1)	249/2 412 (10,3%)	274/2 405 (11,4%)
Saignement majeur seulement				
n/N (%)	14/1 718 (0,8)	20/1 711 (1,2)	26/2 412 (1,1%)	52/2 405 (2,2%)

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; AVK = antagoniste de la vitamine K; EI = événement indésirable; EIG = événement indésirable grave; EP embolie pulmonaire; IC = intervalle de confiance; TEV= thromboembolie veineuse; TVP = thrombose veineuse profonde.