



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

RIVAROXABAN (Xarelto — Bayer Inc.)

Nouvelle indication : l'embolie pulmonaire

Note : Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) a déjà examiné le rivaroxaban dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) en l'absence d'embolie pulmonaire (EP) symptomatique (voir la recommandation finale du CCEM du 12 août 2012). La présente recommandation porte sur la nouvelle indication du traitement de l'accident thromboembolique veineux (TEV) (soit, la TVP ou l'EP) et de la prévention de la récurrence de la TVP ou de l'EP.

Recommandation :

Le CCEM recommande d'inscrire le rivaroxaban sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de la TEV (TVP ou EP) et dans la prévention de la récurrence de la TVP ou de l'EP, durant six mois au maximum. Si le traitement se poursuit au-delà de cette période, la condition ci-dessous s'applique :

Condition :

- Le financement du rivaroxaban dans le traitement de plus de six mois tient à une baisse de prix.

Motifs de la recommandation :

1. Selon un essai clinique comparatif et randomisé (ECR) mené auprès de personnes présentant une EP aiguë (étude EINSTEIN PE), le rivaroxaban se révèle non inférieur à l'association d'énoxaparine et d'un antagoniste de la vitamine K (AVK) sur la foi de l'incidence de la récurrence de la TVP ou de l'EP, mortelle ou non. Comme le traitement de la majorité des patients ne dure pas plus de six mois, les données cliniques comparatives ayant trait au traitement plus long sont limitées.
2. Une analyse de minimisation des coûts illustre que le rivaroxaban est moins coûteux que l'énoxaparine jumelée à la warfarine lorsque le traitement dure six mois ou moins.

Contexte :

Le rivaroxaban est d'usage autorisé dans plusieurs indications, dont la prévention de la TEV en cas d'arthroplastie totale de la hanche ou du genou non urgente, le traitement de la TEV (TVP ou EP) et la prévention de la récurrence de la TVP ou de l'EP, et la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique en cas de fibrillation auriculaire lorsque l'anticoagulation est indiquée.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Le rivaroxaban est offert en comprimés de 10 mg, de 15 mg et de 20 mg. La monographie précise que la posologie recommandée dans le traitement de l'EP est de 15 mg deux fois par jour pendant trois semaines, puis de 20 mg une fois par jour. Le traitement devrait durer trois mois au minimum et il peut se poursuivre si les effets bénéfiques l'emportent sur le risque de saignement.

Historique de présentation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) a examiné le rivaroxaban dans la prophylaxie de la TEV en cas d'arthroplastie totale de la hanche ou du genou; il a recommandé son inscription sur la liste des médicaments assurés en vertu de certains critères ou conditions (voir l'avis de recommandation finale du CCCEM du 17 décembre 2008). Le CCEM a examiné le médicament dans la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en présence de fibrillation auriculaire lorsque l'anticoagulation est indiquée; il a recommandé son inscription sur la liste des médicaments assurés sous réserve de certains critères ou conditions (voir l'avis de recommandation finale du CCEM du 19 avril 2012). Il l'a examiné ensuite dans le traitement de la TVP en l'absence d'EP symptomatique et il a recommandé son inscription sur la liste des médicaments assurés à certaines conditions (voir l'avis de recommandation finale du CCEM du 12 août 2012). Le présent examen du rivaroxaban porte sur la nouvelle indication du traitement de la TEV (TVP ou EP) et de la prévention de la récurrence de la TVP ou de l'EP.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR portant sur le rivaroxaban dans le traitement de la TVP ou de l'EP et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM.

Essais cliniques

L'examen systématique du PCEM couvre deux ECR de structure ouverte évaluant la non-infériorité du rivaroxaban : l'étude EINSTEIN DVT (N = 3 449) menée auprès de personnes présentant une TVP proximale aiguë symptomatique mais pas d'EP symptomatique et l'étude EINSTEIN PE (N = 4 832) menée auprès de personnes présentant une EP aiguë symptomatique et une TVP symptomatique pour certaines. Dans les deux essais, les patients sont randomisés dans l'un ou l'autre de deux groupes : le rivaroxaban à raison de 15 mg deux fois par jour pendant trois semaines, puis de 20 mg une fois par jour, et un traitement standard composé d'énoxaparine à la dose de 1 mg/kg en injection sous-cutanée deux fois par jour et d'un AVK à une dose adaptée en fonction d'un rapport international normalisé (RIN) allant de 2,0 à 3,0. Après cinq jours à tout le moins de traitement combiné, l'administration d'énoxaparine cesse si le RIN est dans l'écart souhaité pendant deux jours consécutifs. Dans les deux essais, la durée de traitement est de trois, six ou douze mois, selon les facteurs de risque propres au patient et les lignes directrices thérapeutiques en vigueur au lieu de traitement; le chercheur a fixé la durée de traitement au moment de la randomisation.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son examen méthodique. Du lot, le Comité a examiné les critères que voici :

- La mortalité toutes causes confondues.

- La TEV récurrente symptomatique — qui regroupe la récurrence de la TVP et celle de l'EP, mortelle ou non.
- Le saignement d'importance clinique — paramètre englobant le saignement majeur et le saignement non majeur d'importance clinique. Le saignement est considéré comme étant majeur s'il est cliniquement manifeste et qu'il est conforme à l'un des critères suivants :
 - chute du taux d'hémoglobine de 20 g par litre au minimum;
 - transfusion d'au moins deux unités de concentré de globules rouges ou de sang total;
 - saignement d'origine rétropéritonéale, intracrânienne ou d'un site d'importance critique, ou saignement entraînant la mort.
- La durée de l'hospitalisation — soit celle de l'hospitalisation initiale et celle de l'hospitalisation lors de la récurrence de la TVP ou de l'EP.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'incidents indésirables.

Les études EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE ont pour principal critère d'évaluation de la non-infériorité du rivaroxaban la TEV récurrente symptomatique, paramètre englobant la récurrence de la TVP ou de l'EP, mortelle ou non. Un comité ne sachant rien de la répartition des interventions a procédé à l'attribution des incidents. Il a pris en considération tous les incidents confirmés jusqu'à la fin du traitement prévue, sans égard à la durée de traitement réelle. L'analyse du fabricant prévoit que le rivaroxaban sera jugé non inférieur à l'association d'énoxaparine et d'un AVK si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % du rapport de risques instantanés (RRI) ne dépasse pas 2,0. Le saignement d'importance clinique est le principal critère d'évaluation de l'innocuité.

Effacité

EP accompagnée d'une TVP ou non (EINSTEIN PE)

- Le taux de mortalité toutes causes confondues est de 2,4 % dans le groupe du rivaroxaban et de 2,1 % dans le groupe de l'énoxaparine couplée à un AVK (RRI de 1,13; IC à 95 % de 0,77 à 1,65).
- La proportion de patients subissant un accident TEV symptomatique récurrent, principal critère d'évaluation, dans les groupes du rivaroxaban et de l'énoxaparine associée à un AVK est respectivement de [] et de [] selon l'analyse prévue au protocole et respectivement de 2,1 % et de 1,8 % en vertu de l'analyse selon l'intention de traiter. Les RRI correspondant à ces taux sont de [] dans l'analyse prévue au protocole et de 1,12 (IC à 95 % de 0,75 à 1,68) dans l'analyse selon l'intention de traiter. Dans les deux analyses, la limite supérieure de l'IC est en deçà de la marge de non-infériorité déterminée au préalable par le fabricant.
- La durée moyenne du séjour hospitalier à l'épisode de TEV initial est de [] jours chez les patients traités par le rivaroxaban et de [] jours chez ceux traités par l'énoxaparine jumelée à un AVK.

TVP avec ou sans EP asymptomatique (EINSTEIN DVT)

- La proportion des décès toutes causes confondues dans le groupe du rivaroxaban (2,2 %) est inférieure à celle dans l'autre groupe (2,9 %), mais la différence ne franchit pas le seuil de la portée statistique (RRI de 0,67; IC à 95 % de 0,44 à 1,02).

- La proportion de patients subissant un accident TEV symptomatique récurrent, principal critère d'évaluation, dans les groupes du rivaroxaban et de l'énoxaparine associée à un AVK est respectivement de [REDACTED] et de [REDACTED] dans l'analyse prévue au protocole et de 2,1 % et de 3,0 % en vertu de l'analyse selon l'intention de traiter. Les RRI correspondants sont de [REDACTED] dans l'analyse prévue au protocole et de 0,68 (IC à 95 % de 0,44 à 1,04) dans l'analyse selon l'intention de traiter. Dans les deux analyses, la limite supérieure de l'IC est en deçà de la marge de non-infériorité déterminée au préalable par le fabricant.
- La durée moyenne du séjour hospitalier à l'épisode de TEV initial est de [REDACTED] jours dans le groupe du rivaroxaban et de [REDACTED] jours dans le groupe de l'énoxaparine associée à un AVK.

TVP ou EP (regroupement des données d'EINSTEIN PE et d'EINSTEIN DVT)

- L'analyse des données regroupées des deux essais cliniques révèle que les incidents de TEV symptomatique récurrente sont moins nombreux dans le groupe du rivaroxaban ([REDACTED]) que dans l'autre groupe ([REDACTED]); le risque relatif correspondant est de [REDACTED]. La limite supérieure de l'IC est en deçà des marges de non-infériorité déterminées au préalable.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

EP accompagnée d'une TVP ou non (EINSTEIN PE)

- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le rivaroxaban et l'énoxaparine couplée à un AVK quant à la proportion de patients aux prises avec un saignement d'importance clinique (respectivement 10,3 % et 11,4 %); cependant, le taux de saignements majeurs dans le groupe du rivaroxaban est inférieur à celui dans l'autre groupe, et ce, dans une mesure statistiquement significative (1,1 % contre 2,2 %; RRI de 0,49 [IC à 95 % de 0,31 à 0,79]).
- Pour ce qui est des incidents indésirables graves, [REDACTED] des patients du groupe du rivaroxaban et [REDACTED] des patients du groupe de l'énoxaparine et de l'AVK en subissent.
- Les abandons pour cause d'effets indésirables vont comme suit : 5,1 % des patients du groupe du rivaroxaban et 4,1 % des patients de l'autre groupe.
- Les patients qui rapportent au moins un incident indésirable sont en proportion de [REDACTED] dans le groupe du rivaroxaban et de [REDACTED] dans le groupe de l'énoxaparine associée à un AVK.

TVP avec ou sans EP asymptomatique (EINSTEIN DVT)

- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le rivaroxaban et l'énoxaparine couplée à un AVK quant à la proportion de patients aux prises avec un saignement d'importance clinique (8,1 % dans les deux groupes) et quant à la proportion de patients qui présentent un saignement majeur (respectivement 0,8 % et 1,2 %).
- Pour ce qui est des incidents indésirables graves, 12,0 % des patients du groupe du rivaroxaban et 13,6 % des patients du groupe de l'énoxaparine et de l'AVK en subissent.
- Les abandons pour cause d'effets indésirables vont comme suit : 4,9 % des patients du groupe du rivaroxaban et 4,7 % des patients de l'autre groupe.
- Les patients qui rapportent au moins un incident indésirable sont en proportion de 62,7 % dans le groupe du rivaroxaban et de 63,1 % dans le groupe de l'énoxaparine associée à un AVK.

Cout et rentabilité

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant, qui compare le rivaroxaban et l'énoxaparine couplée à un AVK, repose sur la thèse de l'équivalence des deux interventions sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité, fondée sur les données de l'étude EINSTEIN PE. L'analyse reprend les régimes thérapeutiques de cet essai et prévoit que le traitement dure trois, six ou douze mois. Le fabricant indique que le rivaroxaban est plus économique que l'énoxaparine associée à un AVK lorsque le traitement dure trois mois (économie de 249 \$ par patient) ou six mois (économie de 113 \$ par patient). Toutefois, lorsque le traitement se poursuit plus longtemps (de 12 à 36 mois), le rivaroxaban est plus onéreux que l'association médicamenteuse (de 152 \$ à 952 \$ de plus par patient selon la durée). D'après le calcul du PCEM, le prix du rivaroxaban devrait diminuer de 20 % pour que cette option demeure économique dans le traitement de 12 mois par rapport au couple énoxaparine et AVK.

La principale limite de l'analyse du fabricant tient au caractère incertain du coût réel de la surveillance du traitement par un AVK. Dans l'éventualité où le coût de la surveillance était moindre que le coût estimé par le fabricant, les économies attribuées au rivaroxaban diminueraient.

Le prix du rivaroxaban est de 2,84 \$ le comprimé de 15 mg ou de 20 mg. À la posologie recommandée, le coût journalier du traitement revient à 5,68 \$ les 21 premiers jours (15 mg deux fois par jour) et à 2,84 \$ par la suite (20 mg par jour). L'autre option est le traitement par une héparine de bas poids moléculaire associée à la warfarine; le coût journalier de l'énoxaparine (1 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours, patient de 70 kg) est de 33,92 \$ et celui du traitement par la warfarine va de 0,08 \$ à 0,14 \$ en excluant le coût de la surveillance.

Autres sujets de discussion :

Le CCEM note ce qui suit :

- Le fabricant a demandé à ce que le rivaroxaban soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'EP durant six mois au maximum; cependant, les cliniciens experts consultés par le PCEM et le CCEM sont d'avis que le traitement devra être plus long pour bon nombre de patients. En outre, d'autres cliniciens experts font remarquer qu'il est difficile de déterminer les critères cliniques permettant de préciser les cas pour lesquels le traitement de six mois serait suffisant.
- Dans son analyse des données de l'essai EINSTEIN PE, le fabricant tient pour acquis que le rivaroxaban sera considéré comme non inférieur à l'association d'énoxaparine et d'un AVK si la limite supérieure de l'IC à 95 % du RRI ne dépasse pas 2,0. Il détermine sa marge de non-infériorité en s'inspirant d'une métaanalyse de 14 études proposant des RRI allant de 1,54 à 2,00 selon la méthode de calcul. Il offre peu d'information de nature statistique ou clinique justifiant son choix de marge de non-infériorité. Si l'on adoptait cette marge de non-infériorité en pratique clinique, le rivaroxaban serait considéré comme étant non inférieur au traitement standard courant même lorsque la limite supérieure de l'IC à 95 % correspondra au double de l'incidence de la TEV récurrente symptomatique.
- Les cliniciens experts consultés à propos de cette marge de non-infériorité étendue acceptent les résultats dans le contexte de la faible variation du taux d'EP récurrente par rapport au taux de référence. Ils auraient contesté le RRI avancé par le fabricant si l'estimation de référence avait été plus élevée.

Programme commun d'évaluation des médicaments

- La métaanalyse, qui fait office de source d'information dans l'estimation de la marge de non-infériorité, fait appel à un modèle à effets fixes de préférence à un modèle à effets aléatoires.
- La généralisabilité des constatations des essais cliniques EINSTEIN DVT et EINSTEIN PE est limitée en ce qui a trait aux patients cancéreux.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM souligne l'insuffisance des données cliniques comparatives :

- ayant trait au traitement de longue durée étant donné que le traitement de la majorité des patients de l'essai EINSTEIN PE ne dure pas plus de six mois.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Réunion du 16 octobre 2013

Membres absents :

Aucun

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunions du CCEM : les 16 octobre 2013 et 15 janvier et 19 mars 2014

Avis de recommandation finale — le 26 mars 2014

© ACMTS, 2014

page 6 sur 6