



Programme commun d'évaluation des médicaments – *Sommaire*

Juin 2017

Médicament	Édoxaban (Lixiana)
Indication	Le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) (thrombose veineuse profonde [TVP], embolie pulmonaire [EP]) et la prévention de la récurrence de la TVP ou de l'EP.
Demande de remboursement	[REDACTED]
Forme pharmaceutique	Comprimés de 15 mg, 30 mg et 60 mg destinés à la voie orale
Date de l'avis de conformité	Le 4 novembre 2016
Fabricant(s)	SERVIER Canada

L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que tout ait été mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée par l'ACMTS dans le document à la date de sa publication, l'ACMTS n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires, ou de tout tiers fournisseur d'information.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

SOMMAIRE

Introduction

La thromboembolie veineuse (TEV), qui recouvre la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), est un important problème de santé qui accroît la morbidité et la mortalité. Au Canada, l'incidence annuelle de TEV est d'un ou deux cas par 1 000 personnes. Parmi les signes et les symptômes de TVP figurent la douleur, l'enflure et la sensibilité au toucher d'une jambe, l'élévation de la température, l'œdème qui prend le godet et la proéminence des veines superficielles; le tableau clinique de l'EP se compose de signes et de symptômes non spécifiques, notamment l'essoufflement, la douleur thoracique, l'hémoptysie, le collapsus, la tachycardie, l'hypotension, la tachypnée, l'élévation de la pression veineuse jugulaire, des signes caractéristiques à la poitrine et l'hypoxie ou la cyanose.

L'anticoagulothérapie a pour objectif de traiter l'épisode en cours et de prévenir la récurrence de TEV. Le traitement est amorcé à l'aide d'un anticoagulant administré par la voie parentérale comme une héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Cependant, le recours à un antagoniste de la vitamine K (AVK) par la voie orale, telle la warfarine, à l'instauration de l'anticoagulothérapie parentérale, est habituellement privilégié aux fins de traitement de longue durée de la TEV. D'usage répandu, la warfarine pose néanmoins certains problèmes et elle nécessite une surveillance fréquente. L'anticoagulation est maintenue pendant trois mois au minimum, et le traitement plus long peut s'avérer bénéfique au patient présentant des facteurs de risque ou traversant des épisodes de TEV récurrente ou idiopathique spontanés.

Dans les lignes directrices CHEST 2016, l'American College of Chest Physicians préconise l'utilisation du dabigatran, du rivaroxaban, de l'apixaban ou de l'édoxaban (anticoagulants oraux directs [AOD]) de préférence à l'AVK dans l'anticoagulothérapie à long terme en cas de TEV et en l'absence de cancer. L'AVK est préféré à l'HBPM en cas de TEV et en l'absence de cancer chez le patient qui n'est pas traité par un AOD. Chez le patient cancéreux aux prises avec une TEV, l'HBPM est choisie de préférence à l'AVK, au dabigatran, au rivaroxaban, à l'apixaban ou à l'édoxaban selon les lignes directrices. Lorsque l'on prévoit utiliser l'édoxaban ou le dabigatran, il est nécessaire de commencer le traitement au préalable par une HBPM, alors que cela n'est pas nécessaire avec le rivaroxaban ou l'apixaban.

Destiné à la voie orale, l'édoxaban est un inhibiteur hautement sélectif, direct et réversible du facteur Xa. Santé Canada a autorisé sa commercialisation dans le traitement de la TEV (TVP et EP) et dans la prévention de la récurrence de TVP et d'EP. Le fabricant a demandé le remboursement de l'édoxaban dans l'indication autorisée par Santé Canada. Le présent sommaire rend compte de la revue systématique entreprise pour examiner les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'édoxaban dans le traitement de la TEV (TVP et EP) et dans la prévention de la récurrence de TVP et d'EP.

Résultats et interprétation

Études retenues

La revue systématique couvre un essai clinique de phase III publié, parrainé par le fabricant, à double insu, à placebo apparié et en groupes parallèles, conçu pour évaluer la non-infériorité de l'édoxaban. L'étude Hokusai-VTE (n = 8 292) évalue les effets bénéfiques et les risques de l'édoxaban comparativement à la warfarine dans la réduction du risque de TEV symptomatique récurrente chez des patients ayant des antécédents documentés de TVP ou d'EP aiguë symptomatique. Les patients admissibles sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1 dans les groupes de l'édoxaban et de la warfarine en vertu d'une randomisation stratifiée selon le diagnostic : EP avec ou sans TVP

comparativement à TVP exclusivement; selon les facteurs de risque au début de l'étude (facteurs de risque temporaires seulement [traumatisme, chirurgie, immobilisation, estrogénothérapie, par exemple] comparativement à tous les autres facteurs de risque); selon la nécessité de réduire la dose d'édoxaban à 30 mg (oui ou non). Pour tous les participants, le traitement commence en mode ouvert par une héparine non fractionnée ou l'énoxaparine pendant cinq jours au moins. L'édoxaban et la warfarine sont administrés selon un protocole à double insu et à double placebo. L'administration de l'édoxaban (ou du placebo) commence à l'arrêt du traitement initial par l'héparine dans le groupe de l'édoxaban. L'édoxaban est administré à la dose de 60 mg par la voie orale une fois par jour ou à la dose de 30 mg une fois par jour si la clairance de la créatinine va de 30 à 50 ml/minute, si le poids est de 60 kg ou moins ou s'il y a traitement concomitant par un puissant inhibiteur de la glycoprotéine P. L'administration de la warfarine (ou du placebo) commence en même temps que celle de l'héparine. À l'arrêt de l'héparine initiale dans le groupe de la warfarine, les patients reçoivent le placebo édoxaban (60 mg une fois par jour) et continuent la warfarine avec adaptation posologique en fonction d'un rapport international normalisé (RIN) allant de 2,0 à 3,0. Le chercheur détermine la durée de traitement prévue par l'édoxaban ou la warfarine, soit 3, 6 ou 12 mois. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité est la TEV symptomatique récurrente, qui englobe la TVP, l'EP non mortelle et l'EP mortelle, durant la période de 12 mois de l'étude.

La non-infériorité était établie si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % correspondant au rapport des risques instantanés (RRI) était en deçà de la marge de non-infériorité de 1,5. Si la non-infériorité était démontrée, alors la supériorité de l'édoxaban du point de vue du critère composite secondaire d'évaluation de l'efficacité, qui regroupe l'EP récurrente symptomatique non mortelle, la TVP récurrente symptomatique et la mortalité toutes causes confondues durant la période de 12 mois, était évaluée. Le principal critère d'évaluation de l'innocuité est le saignement pertinent sur le plan clinique, à savoir le saignement grave ou le saignement non grave d'importance clinique, qui survient durant le traitement ou dans les trois jours de l'interruption ou de l'arrêt de l'administration du médicament à l'étude.

L'étude Hokusai-VTE a été bien menée en général. Les principales limites tiennent à ce que l'analyse de non-infériorité en fonction du principal critère d'évaluation porte sur la population considérée sous l'angle de l'intention de traiter modifiée pendant la période globale de l'étude, alors que l'analyse de l'ensemble conforme au protocole pour la période globale de l'étude était de nature exploratoire. Il n'y a pas de données probantes issues de comparaisons directes entre l'édoxaban et d'autres AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban), ces médicaments n'étant pas des comparateurs dans l'essai clinique Hokusai-VTE.

Efficacité

Les résultats de l'étude Hokusai-VTE sur le traitement de la TEV symptomatique aiguë et la prévention de la récurrence de TEV symptomatique au cours d'une période de 12 mois illustrent la non-infériorité de l'édoxaban conformément à la marge déterminée au préalable (RRI = 1,5) sur le plan du principal critère d'évaluation de l'efficacité, à savoir la récurrence de TEV durant toute la période de l'étude. Le rapport des risques instantanés associé à l'édoxaban est de 0,89 (IC à 95 % de 0,703 à 1,128) dans la population vue sous l'angle de l'intention de traiter modifiée et de 0,87 (IC à 95 % de 0,688 à 1,107) dans la population conforme au protocole. Toutefois, à la mise à l'épreuve de la supériorité, l'efficacité relative de l'édoxaban n'est pas statistiquement meilleure que celle de la warfarine. La tendance quant à l'effet thérapeutique que fait ressortir l'analyse principale est semblable dans les analyses par sous-groupes que voici : patients au diagnostic d'EP avec ou sans TVP; patients ayant subi une EP grave;

patients au diagnostic de TVP exclusivement; patients de plus de 65 ans, patients de moins de 65 ans; patients avec facteurs de risque présents au début de l'étude; patients pesant plus de 60 kg; patients dont la clairance de la créatinine à la randomisation va de 30 ml/min à 50 ml/min ou est inférieure à 50 ml/min; patients aux antécédents de cancer; patients exempts de cancer évolutif; le temps en pourcentage dans la marge thérapeutique par centre pour les patients traités par la warfarine (sauf si le temps dans la marge thérapeutique est $\geq 75^{\text{e}}$ percentile). Toutefois, ces analyses par sous-groupe sont de nature exploratoire; en raison de la petite taille des échantillons et du petit nombre d'incidents, les analyses n'ont pas la puissance suffisante pour détecter une différence entre les groupes. La supériorité du point de vue du critère secondaire d'évaluation de l'efficacité n'est pas établie. Le nombre de patients ayant subi un incident compris dans ce critère composite de la TEV récurrente et de la mortalité toutes causes confondues est de 228 (5,5 %) dans le groupe de l'édoxaban et de 228 (5,5 %) dans le groupe de la warfarine (rapport des risques instantanés de 1,00; IC à 95 % de 0,832 à 1,200; $P = 0,9933$). Somme toute, les résultats de l'essai clinique Hokusai-VTE indiquent que l'édoxaban est aussi efficace que la warfarine dans le traitement de la TEV symptomatique aiguë et dans la prévention de la récurrence de TEV symptomatique (dans une période allant jusqu'à 12 mois).

L'étude Hokusai-VTE a collecté et présenté des données sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Cependant, elle ne procède pas à l'analyse de l'effet respectif de l'édoxaban et de la warfarine sur la QVLS au vu du petit nombre de répondants [REDACTED]; on ne sait donc rien de cet effet respectif. En outre, les données sur la QVLS ne sont pour ainsi dire pas utiles, car elles proviennent de quelques personnes seulement.

Pour pallier l'absence de données probantes issues de comparaisons directes entre l'édoxaban et d'autres AOD, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a examiné deux comparaisons de traitements indirectes (CTI) transmises par le fabricant ainsi que cinq CTI publiées qui évaluent l'édoxaban comparativement à d'autres anticoagulants, dont des AOD, sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité dans le traitement et la prévention de la TEV. Ces CTI s'entendent pour dire qu'il n'y a pas de différences importantes entre l'édoxaban et d'autres AOD dans le traitement et la prévention de la TEV et qu'il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les traitements pour ce qui est de la TEV récurrente ou de la mortalité. Toutefois, le petit nombre d'études couvertes, la rareté relative des événements analysés et le haut degré d'hétérogénéité des études retenues (y compris pour ce qui est de l'insu et de la durée du traitement) sont à l'origine de l'incertitude qui teinte l'interprétation de l'efficacité comparative de l'édoxaban par rapport à d'autres anticoagulants.

Effets néfastes

Les résultats de l'essai clinique Hokusai-VTE démontrent la supériorité de l'édoxaban sur la warfarine du point de vue du principal critère d'évaluation de l'innocuité, soit le saignement d'importance clinique (rapport des risques instantanés de 0,81; IC à 95 % de 0,705 à 0,936; $P = 0,004$ pour la supériorité). La signification statistique du résultat eu égard à ce critère d'évaluation composite tient principalement à la réduction des saignements non graves d'importance clinique dans le groupe de l'édoxaban (298 patients [7,2 %]) comparativement au groupe de la warfarine (368 patients [8,9 %]). De plus, les saignements graves sont numériquement moindres avec l'édoxaban qu'avec la warfarine (56 [1,4 %] versus 66 [1,6 %]). Les effets néfastes notables englobent l'hémorragie mortelle (3 patients [0,1 %] dans le groupe de l'édoxaban versus 10 patients [0,2 %] dans le groupe de la warfarine), le saignement intracrânien (5 patients [0,1 %] dans le groupe de l'édoxaban et 18 patients [0,4 %] dans le groupe de la warfarine) et le saignement digestif (27 patients [0,7 %] dans le groupe de l'édoxaban et 18 patients [0,4 %] dans le groupe de la warfarine).

Dans l'essai Hokusai-VTE, il n'y a pas de différence significative entre l'édoxaban et la warfarine sur le plan de la mortalité et de l'incidence globale des événements indésirables graves, qui n'est pas plus élevée que ce à quoi l'on s'attendrait dans la pratique clinique. La fréquence des événements indésirables graves les plus courants est semblable et faible (< 2 %) dans les deux groupes d'intervention; l'évènement indésirable grave le plus fréquent dans le groupe de l'édoxaban est la pneumonie (0,7 % pour l'édoxaban et 0,4 % pour la warfarine). L'incident indésirable grave le plus courant dans le groupe de la warfarine est la hausse du rapport international normalisé (RIN) (< 0,1 % pour l'édoxaban et 1,9 % pour la warfarine). La proportion de patients subissant un incident indésirable à tout le moins est légèrement moindre dans le groupe de l'édoxaban (68,5 % comparativement à 71 % dans le groupe de la warfarine). Enfin, les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont peu nombreux dans les deux groupes.

Deux comparaisons de traitements indirectes (CTI) présentées par le fabricant et cinq publiées examinant l'innocuité de l'édoxaban comparativement à d'autres anticoagulants, dont des AOD, produisent des résultats disparates pour ce qui est des saignements : six d'entre elles rapportent que l'apixaban est beaucoup moins susceptible de causer un saignement grave que l'édoxaban. En outre, six indiquent que l'apixaban est toujours supérieur à l'édoxaban pour tous les types de saignement. L'édoxaban est associé à un risque significativement accru de saignements graves et de saignements non graves importants sur le plan clinique par rapport au dabigatran. Mais, le petit nombre d'études couvertes, la rareté des événements et les différentes durées de traitement rendent incertaine l'interprétation du risque de saignement comparatif entre l'apixaban et l'édoxaban.

Conclusion

La revue systématique entreprise pour évaluer les avantages et les risques de l'édoxaban porte sur l'essai clinique Hokusai-VTE, étude de phase III, à double insu, en groupes parallèles, selon la technique du placebo apparié, commanditée par le fabricant, évaluant la non-infériorité, qui compare l'édoxaban à la warfarine dans la réduction du risque de récurrence de TEV symptomatique chez des patients aux antécédents documentés de TVP ou d'EP aiguë symptomatique. La durée de traitement prévue par l'édoxaban ou la warfarine, soit 3, 6 ou 12 mois, est déterminée par le chercheur. Selon les résultats de l'essai clinique, l'édoxaban se révèle non inférieur, mais pas supérieur, à la warfarine dans la prévention de la récurrence de TEV symptomatique durant les 12 mois de la période à l'étude chez des patients ayant subi une TEV aiguë symptomatique, comme en témoigne la fréquence de la récurrence de TEV symptomatique. Cette étude démontre également que l'édoxaban est associé à des épisodes de saignement important sur le plan clinique en nombre significativement moindre que ce qui est observé avec la warfarine, résultat qui tient surtout à la réduction des saignements non graves, mais d'importance clinique et des saignements non graves. Deux CTI transmises par le fabricant et cinq publiées examinant l'efficacité et l'innocuité de l'édoxaban comparativement à d'autres AOC s'entendent pour dire que l'édoxaban est aussi efficace que d'autres AOC dans le traitement et la prévention de la TEV et que (à l'exception de la CTI de Wells et ses collègues) l'édoxaban est associé à plus de saignements graves que l'apixaban et à plus de saignements graves et de saignements non graves importants sur le plan clinique que l'apixaban et le dabigatran, et ce, dans une proportion statistiquement significative.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

	Hokusai-VTE
Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé	

SOMMAIRE DU PCEM SUR LIXIANA

	Édoxaban	Warfarine
Principaux critères d'évaluation de l'efficacité	N = 4 118	N = 4 122
Analyse de la NI : patients subissant récurrence TEV (selon ITm) durant toute la période à l'étude, n (%)^a	130 (3,2)	146 (3,5)
RRI édoxaban vs. warfarine (IC à 95 %) ^b	0,89 (0,703 à 1,128)	
Type de première récurrence de TEV, n (%)		
EP avec ou sans TVP	73 (1,8)	83 (2,0)
Décès liés à l'EP	24 (0,6)	24 (0,6)
EP mortelle	4 (< 0,1)	3 (< 0,1)
Décès inexpliqué (TEV ne peut être écartée)	20 (0,5)	21 (0,5)
EP non mortelle	49 (1,2)	59 (1,4)
Avec TVP	2 (< 0,1)	2 (< 0,1)
Sans TVP	47 (1,1)	57 (1,4)
TVP exclusivement	57 (1,4)	63 (1,5)
Analyse de la NI : récurrence de TEV jugée comme telle dans le groupe conforme au protocole durant toute la période à l'étude, n (%)	██████████	██████████
RRI édoxaban vs. warfarine (IC à 95 %) ^b	██████████	
Analyse de la supériorité : patients subissant récurrence TEV ou décès toutes causes confondues (selon ITm) durant toute la période à l'étude, n (%)^c	228 (5,5)	228 (5,5)
RRI édoxaban vs. warfarine (IC à 95 %) ^d	1,00 (0,832 à 1,200)	
Valeur P pour la supériorité ^d	0,9933	
Principaux résultats sur l'innocuité	N = 4 118	N = 4 122
Saignement grave/saignement non grave d'importance clinique		
n (%)	349 (8,5)	423 (10,3)
RRI édoxaban vs. warfarine (IC à 95 %)	0,81 (0,705 à 0,936)	
Valeur P pour la supériorité	0,0040	
Saignement grave, n (%)	56 (1,4)	66 (1,6)
Saignement non grave d'importance clinique, n (%)	298 (7,2)	368 (8,9)
Épisodes de saignement motivant ou prolongeant hospitalisation	██████████	██████████
Patients dont GPT ou SGOT ≥ 3 × LSÉN	106 (2,7)	100 (2,6)
Patients dont BT ≥ 2 × LSÉN	41 (1,1)	24 (0,6)
IIG, n (%)	503 (12,2)	544 (13,2)
II, n (%)	2,821 (68,5)	2,928 (71,0)
ACEI, n (%)	195 (4,7)	185 (4,5)

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; BT = bilirubine totale; EP = embolie pulmonaire; GPT = glutamate pyruvate transaminase; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; ITm = population vue selon le principe de l'intention de traiter modifiée; LSÉN = limite supérieure de l'écart normal; n = nombre de patients subissant l'incident; N = nombre de patients dans la population vue selon l'intention de traiter modifiée; NI = non-infériorité; SGOT = sérum glutamo-oxalacétique transaminase; RRI = rapport des risques instantanés par rapport à la warfarine; TEV = thromboembolie veineuse; TVP = thrombose veineuse profonde; vs. = versus.

^aLe principal critère d'évaluation de l'efficacité est la récurrence de TEV symptomatique (critère composite englobant la TVP, l'EP non mortelle et l'EP mortelle).

^bLe RRI, les IC bilatéraux proviennent d'un modèle de régression des risques proportionnels de Cox où les covariables sont le traitement et les facteurs de stratification de la randomisation que voici : diagnostic initial (EP avec ou sans TVP; TVP exclusivement), facteurs de risque initiaux (facteurs temporaires, tous les autres) et la nécessité de la dose de 30 mg d'édoxaban/édoxaban placebo à la randomisation (oui ou non).

^cLe critère d'évaluation secondaire de l'efficacité est la récurrence de TEV symptomatique (critère composite englobant la TVP récurrente symptomatique, l'EP récurrente symptomatique non mortelle et la mortalité toutes causes confondues).

^dLe RRI et les IC bilatéraux proviennent d'un modèle de régression des risques proportionnels de Cox où les covariables sont le traitement et les facteurs de stratification de la randomisation que voici : diagnostic initial (EP avec ou sans TVP; TVP

SOMMAIRE DU PCEM SUR LIXIANA

exclusivement), facteurs de risque initiaux (facteurs temporaires, tous les autres) et la nécessité de la dose de 30 mg d'édoxaban/édoxaban placebo à la randomisation (oui ou non), valeur P alpha = 0,01 (bilatéral).

Source : rapport d'étude clinique Hokusai-VTE¹