



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

ÉDOXABAN

(Lixiana – SERVIER Canada)

Indication : la thromboembolie veineuse

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'édoxaban dans le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) (thrombose veineuse profonde [TVP], embolie pulmonaire [EP]) et dans la prévention de la récurrence de la TVP et de l'EP, sous réserve de la condition que voici :

Condition :

- Une baisse de prix importante.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique de non-infériorité comparatif randomisé (ECR), à double insu et à double placebo (Hokusai-VTE; N = 8 292) démontre la non-infériorité de l'édoxaban à la dose de 60 mg une fois par jour ou à la dose adaptée de 30 mg une fois par jour par rapport à la warfarine durant les 12 mois de la période de l'étude selon le principal critère d'évaluation de l'efficacité, à savoir la TEV récurrente symptomatique (respectivement 3,2 % et 3,5 % dans les groupes de l'édoxaban et de la warfarine; rapport des risques instantanés [RRI] de 0,89; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,703 à 1,128; marge de non-infériorité établie au préalable : 1,5).
2. Dans cet essai clinique, l'édoxaban se révèle statistiquement supérieur à la warfarine sous l'angle du principal critère d'évaluation de l'innocuité, à savoir le saignement d'importance clinique (8,5 % versus 10,3 % respectivement pour l'édoxaban et la warfarine; RRI de 0,81; IC à 95 % de 0,705 à 0,936; p = 0,004).
3. D'après le modèle économique et la métaanalyse en réseau présentés, le fabricant conclut que l'édoxaban n'a pas un rapport coût/efficacité avantageux par comparaison avec la warfarine, le coût différentiel par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) étant de 94 352 \$. L'édoxaban avec un gain d'AVAQ moindre et un coût plus élevé est dominé par le rivaroxaban et l'apixaban. Selon une analyse probabiliste du modèle économique, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) estime que, de tous les anticoagulants oraux directs (AOD) indiqués dans le traitement et la prévention de la TEV, l'édoxaban a 0 % de probabilité d'être la stratégie la plus efficace en vertu de seuils allant jusqu'à 100 000 \$ l'AVAQ. Comme l'édoxaban est moins efficace que l'apixaban, le prix devrait être réduit de beaucoup avant que le

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 15 février 2017; reconsidération du CCEM — le 17 mai 2017

Avis de recommandation finale — le 25 mai 2017

© ACMTS, 2017

page 1 sur 7

SR0499

rapport cout/efficacité différentiel de l'apixaban par rapport à l'édoxaban dépasse les 50 000 \$ l'AVAQ.

À souligner :

- L'édoxaban est le quatrième AOD indiqué dans le traitement et la prévention de la TEV à faire son entrée sur le marché et, contrairement à l'apixaban et au rivaroxaban, il faut d'abord un traitement initial par une héparine de faible poids moléculaire avant de passer à l'édoxaban.
- Si le prix était réduit de 80 % à tout le moins, l'édoxaban, comparativement à l'apixaban, représenterait à la fois une perte nette de santé et une diminution correspondante des couts.

Sujets de discussion :

- Il n'y a pas d'essais cliniques comparant directement l'édoxaban à d'autres anticoagulants oraux directs (AOD) dans le traitement et la prévention de la TEV. Deux métaanalyses en réseau transmises par le fabricant et cinq recensées par le PCEM indiquent qu'il n'y a pas de différence d'efficacité statistiquement significative entre l'édoxaban et d'autres AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) dans le traitement et la prévention de la TEV. Six des sept métaanalyses en réseau constatent que 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. 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 dans l'interprétation de l'efficacité et de l'innocuité comparatives de l'édoxaban par rapport aux autres AOD.

Contexte :

Santé Canada a autorisé l'usage de l'édoxaban dans deux indications : le traitement de la TEV (TVP et EP) et la prévention de la récurrence de la TVP ou de l'EP, et la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'accident embolique systémique chez le patient atteint de fibrillation auriculaire pour qui l'anticoagulation est un traitement approprié. La posologie recommandée dans le traitement de la TEV et la prévention de la récurrence de TVP et d'EP est de 60 mg une fois par jour après un traitement anticoagulant initial par la voie parentérale pendant cinq à dix jours. La dose recommandée est de 30 mg une fois par jour en présence de l'un des facteurs cliniques que voici : insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 ml/min à 50 ml/min), poids ≤ 60 kg ou usage concomitant d'un inhibiteur de la glycoprotéine P, à l'exception de l'amiodarone et du vérapamil. La durée du traitement est déterminée pour chaque patient après avoir soupesé soigneusement les effets bénéfiques et le risque de saignement. En présence de facteurs de risque passagers (p. ex., chirurgie, trauma, immobilisation), le traitement dure minimalement trois mois, mais il se prolonge en présence de facteurs de risque permanents ou de TVP ou EP idiopathique.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'ECR et d'études pivots, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les

observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects importants pour les personnes ayant subi une TEV.

Observations de patients

L'ACMTS n'a pas reçu d'observations de groupes de défense de patients au sujet de ce médicament dans cette indication. L'information présentée ci-après est adaptée des observations transmises par un groupe en prévision de l'examen par le PCEM en octobre 2014 de l'apixaban (Eliquis) dans le traitement de la TEV (TVP, EP) et la prévention de la récurrence de TVP ou d'EP.

- Les patients soulignent que leurs habitudes de vie sont bouleversées, surtout par la nécessité de prendre des médicaments à des moments précis ou à plusieurs reprises dans la journée.
- Bien que la capacité de vaquer aux activités soit intacte pour la majorité des patients, cela n'est pas le cas pour d'autres qui doivent abandonner des activités ou des tâches qu'ils ne sont plus capables d'accomplir, dont l'exercice physique ou soulever des objets. Un petit nombre d'entre eux ne peuvent plus reprendre le travail.
- La maladie a des répercussions sur les aidants. Certains affirment que la situation n'est pas plus problématique qu'avant, alors que d'autres ont de nouveaux défis à surmonter, se sentent dépassés, surchargés, anxieux, envahis par le stress, et doivent s'absenter du travail.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur un ECR, Hokusai-VTE (N = 8 292), qui évalue la non-infériorité de l'édoxaban par rapport à la warfarine chez des patients présentant une TVP ou une EP symptomatique aiguë avérée. Tous sont soumis à un traitement initial en mode ouvert par l'héparine non fractionnée ou l'énoxaparine durant 5 jours à tout le moins. La période de traitement par l'édoxaban ou la warfarine est à double insu selon la technique du 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. Le chercheur détermine la durée de traitement prévue par l'édoxaban ou la warfarine, soit 3, 6 ou 12 mois. La récurrence de la TEV symptomatique durant la période de 12 mois de l'étude constitue le principal critère d'évaluation de l'efficacité. La non-infériorité est établie si la limite supérieure de l'IC à 95 % correspondant au RRI est en deçà de la marge de non-infériorité de 1,5. Si la non-infériorité est démontrée, alors la supériorité de l'édoxaban du point de vue du critère composite secondaire d'évaluation de l'efficacité regroupant la TEV récurrente symptomatique et la mortalité toutes causes confondues durant la période de 12 mois est évaluée. Le principal critère d'évaluation de l'innocuité est le saignement pertinent sur le plan clinique.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé au préalable les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- La récurrence de TEV symptomatique — critère d'évaluation composite regroupant la TVP, l'EP non mortelle et l'EP mortelle durant la période de 12 mois. Les événements pris en

compte dans l'analyse sont ceux qui surviennent de la date de la répartition aléatoire au terme de la période de 12 mois, que le patient prenne ou non le médicament à l'étude.

- La récurrence de TEV symptomatique et la mortalité toutes causes confondues — résultat clinique composite réunissant la récurrence d'EP symptomatique non mortelle, la récurrence de TVP symptomatique et la mortalité toutes causes confondues durant la période de 12 mois. Les événements pris en compte dans l'analyse sont ceux qui surviennent de la date de la répartition aléatoire au terme de la période de 12 mois, que le patient prenne ou non le médicament à l'étude.
- Le saignement grave — saignement manifeste marqué d'une chute du taux d'hémoglobine de 2 g/dl ou plus ou nécessitant une transfusion de deux unités ou plus de concentrés de globules rouges ou de sang total, saignement dans une zone critique, dont le saignement intracrânien, rachidien, oculaire, péricardique, articulaire, musculaire avec syndrome des loges ou rétro-péritonéal, ou hémorragie fatale.
- Le saignement d'importance clinique — saignement grave ou saignement non grave d'importance clinique survenant durant le traitement ou dans les trois jours de l'interruption ou de l'arrêt de l'administration du médicament à l'étude.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble, les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables et les effets néfastes notables.

Efficacité

L'édoxaban se révèle non inférieur, mais pas supérieur, à la warfarine selon le principal critère d'évaluation de l'efficacité, à savoir la récurrence de TEV symptomatique dans la période de 12 mois. Voici les RRI qui marquent la comparaison entre l'édoxaban et la warfarine :

- analyse selon l'intention de traiter modifiée : 0,89 (IC à 95 % de 0,703 à 1,128);
- analyse de la population évaluable selon le protocole : 0,87 (IC à 95 % de 0,688 à 1,107).

La proportion de patients ayant subi un incident classé comme une TVP seulement, une EP non mortelle, une EP mortelle ou un décès inexpliqué (sans pouvoir écarter la possibilité d'une TEV) va comme suit (édoxaban versus warfarine) :

- TVP seulement : 1,4 % versus 1,5 %;
- EP non mortelle : 1,2 % versus 1,4 %;
- EP mortelle : < 0,1 % versus < 0,1 %;
- Mort inexpliquée (sans pouvoir écarter la possibilité d'une TEV) : 0,5 % versus 0,5 %.

Le nombre de patients ayant subi un incident compris dans le critère secondaire d'évaluation de l'efficacité (récurrence de TEV et 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 (RRI de 1,00; IC à 95 % de 0,832 à 1,200; $p = 0,9933$), ce qui illustre que la supériorité n'est pas établie.

La proportion de patients devant être hospitalisés pour cause d'incidents indésirables durant la période de traitement est légèrement plus basse dans le groupe de l'édoxaban que dans le groupe de la warfarine (██████████). La durée de l'hospitalisation pour cause de récurrence de TEV ou de saignement est d'environ deux jours de moins en moyenne dans le groupe de l'édoxaban que dans le groupe de la warfarine. Cependant, on ne rapporte pas d'analyse statistique.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Les résultats de l'étude Hokusai-VTE illustrent 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 (RRI 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 %]). Les saignements graves sont numériquement moindres avec l'édoxaban qu'avec la warfarine (56 [1,4 %] versus 66 [1,6 %]). Les épisodes de saignement 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).

La proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave à tout le moins est de 12,2 % dans le groupe de l'édoxaban et de 13,2 % dans le groupe de la warfarine. L'incident 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 de 68,5 % dans le groupe de l'édoxaban et de 71 % dans le groupe de la warfarine. Enfin, les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont en proportion de 4,7 % dans le groupe de l'édoxaban et de 4,5 % dans le groupe de la warfarine.

Cout et rapport cout/efficacité

L'édoxaban est offert en comprimés de 60 mg au prix de 2,84 \$ le comprimé. Le cout journalier du traitement à la dose recommandée de 60 mg une fois par jour est de 2,84 \$.

Le fabricant a présenté une analyse cout/utilité s'appuyant sur un modèle Markov dans l'horizon temporel de la vie entière et la perspective d'un système public de soins de santé. Le modèle incorpore cinq comparateurs : l'édoxaban, la warfarine à raison de 5 mg une fois par jour, le rivaroxaban à raison de 60 mg une fois par jour, le dabigatran à raison de 150 mg deux fois par jour et l'apixaban à raison de 5 mg deux fois par jour. Pour ce qui est de la comparaison avec la warfarine, le modèle reprend les données de l'essai clinique Hokusai-VTE. D'autres comparaisons, notamment avec la warfarine, le rivaroxaban, l'apixaban et le dabigatran, sont effectuées par l'entremise d'une métaanalyse en réseau transmise par le fabricant. Selon l'analyse de référence du fabricant et en ce qui a trait à l'analyse reprenant les données de l'étude Hokusai-VTE, l'édoxaban produit un plus grand gain d'AVAQ (12,149 versus 12,068) à un cout plus élevé (16 702 \$ versus 14 440 \$) que la warfarine, et son cout différentiel est de 27 924 \$ l'AVAQ. D'après les comparaisons par paires du rapport cout/efficacité fondées sur la métaanalyse en réseau, il est peu probable que l'édoxaban soit plus efficace que la warfarine en raison de son cout différentiel bien plus élevé de 94 352 \$ l'AVAQ; le dabigatran est plus efficace que l'édoxaban avec un cout différentiel de 69 284 \$ l'AVAQ; l'édoxaban est dominé par le rivaroxaban et l'apixaban (c.-à-d. qu'il est moins efficace et plus coûteux qu'eux).

De l'avis du PCEM, plusieurs aspects de l'évaluation économique du fabricant en limitent la portée :

- Il n'y a pas d'analyse séquentielle englobant tous les comparateurs simultanément, ce sont plutôt des comparaisons par paires entre l'édoxaban et la warfarine ou d'autres AOD.
- Les examinateurs cliniques du PCEM en arrivent à la conclusion que les résultats sur l'efficacité et l'innocuité comparatives de la métaanalyse en réseau du fabricant sont éminemment incertains en raison de petit nombre d'essais cliniques, de l'hétérogénéité de ces essais et de la rareté de certains évènements.
- Dans certains cas, l'incertitude à propos des probabilités de transition et des coefficients d'utilité n'est pas précisée de manière appropriée.
- Il a été impossible d'effectuer d'analyses stratifiées en fonction de la nature de l'épisode initial de TEV, soit une TVP ou une EP.
- Le fabricant postule que la récurrence de TEV est un seul état, il ne fait pas de distinction entre l'EP mortelle, l'EP non mortelle et la TVP, en dépit du fait que ces évènements n'ont pas les mêmes conséquences.

En recourant à la méthode privilégiée de la prise en compte de tous les comparateurs dans une analyse séquentielle, qui reprend les résultats de la métaanalyse en réseau, le PCEM constate que l'apixaban est la stratégie optimale (cout différentiel de 21 358 \$ l'AVAQ par rapport à la warfarine). L'édoxaban avec un cout différentiel de 94 352 \$ l'AVAQ n'est pas une option efficiente comparativement à la warfarine et il est dominé par le rivaroxaban et l'apixaban (il est plus coûteux et moins efficace qu'eux). Les analyses probabilistes révèlent qu'il est probable à hauteur de 91,7 % que l'apixaban soit la stratégie optimale au seuil d'efficience de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée et que, pour l'édoxaban, cette probabilité est de 0 % à tous les seuils allant de 0 \$ à 100 000 \$ l'AVAQ gagnée. Comme l'édoxaban procure un gain d'AVAQ moindre que l'apixaban, une réduction minimale de 80 % du prix de l'édoxaban serait nécessaire pour faire en sorte que le bénéfice accru associé à l'apixaban ne soit plus suffisant pour faire du médicament une option efficiente étant donné que son cout différentiel serait trop élevé pour le seuil d'efficience de 50 000 \$ l'AVAQ.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Absences :

Le 15 février 2017 : aucune

Le 17 mai 2017 : aucune

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 la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information 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'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (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.