



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments – *Sommaire*

Avril 2017

Médicament	Édoxaban (Lixiana)
Indication	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 appropriée.
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Comprimés de 15 mg, de 30 mg et de 60 mg
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 fibrillation auriculaire (FA) est une forme courante d'arythmie cardiaque^{1,2} caractérisée par l'activité désorganisée, rapide et irrégulière des oreillettes (chambres supérieures du cœur)³. La FA est un trouble chronique et évolutif associé à une morbidité et une mortalité accrues⁴⁻⁶. La Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada estime que près de 350 000 Canadiennes et Canadiens sont atteints de FA⁷. Dans tous les types de FA, l'éventualité qu'un thrombus (caillot sanguin) formé dans une oreillette se transforme en embolie pose un grand risque de thromboembolie artérielle, d'accident ischémique transitoire et d'accident vasculaire cérébral (AVC); le cas échéant, le risque de récurrence est élevé et les conséquences néfastes^{4,5}.

L'édoxaban est un inhibiteur direct du facteur Xa. Par l'inhibition du facteur Xa qui intervient dans la cascade de la coagulation, l'édoxaban exerce un effet anticoagulant. Le médicament s'administre par la voie orale à la dose de 60 mg une fois par jour; l'indication proposée est la prévention de l'AVC et de l'accident embolique systémique (AES) chez le patient atteint de FA. Santé Canada a autorisé l'usage de l'édoxaban dans la prévention de l'AVC et de l'AES chez le patient atteint de FA non valvulaire⁸. La revue systématique dont il est question ici a pour objectif d'examiner les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'édoxaban à la dose de 60 mg une fois par jour (réduite à 30 mg au besoin) dans la prévention de l'AVC et de l'AES chez le patient atteint de FA non valvulaire.

Résultats et interprétation

Études retenues

La recherche documentaire systématique a débouché sur la recension d'une étude admissible; il s'agit d'un essai clinique de phase III, à double insu, randomisé, comparatif avec traitement de référence et en groupes parallèles, l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 qui évalue la non-infériorité de l'édoxaban. Les participants au nombre de 21 105 sont des patients atteints de FA non valvulaire, au score CHADS₂ (insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge ≥ 75 ans, diabète et antécédents d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou de thromboembolie) de 2 au minimum; ils sont répartis de manière aléatoire dans les groupes de l'édoxaban à la dose de 60 mg, de l'édoxaban à la dose de 30 mg et de la warfarine. La revue systématique porte exclusivement sur l'édoxaban à la dose recommandée de 60 mg. Dans l'étude, le principal critère d'évaluation de l'efficacité est la survenue d'un AVC ou d'un AES; le saignement grave constitue le principal paramètre d'intérêt dans l'évaluation de l'innocuité. L'essai clinique dure jusqu'à la survenue de 672 événements relatifs au principal critère d'évaluation. Au terme de la période de traitement à double insu, les patients passent à une phase en mode ouvert de traitement anticoagulant de leur choix.

L'étude ENGAGE AF-TIMI 48 est conçue pour évaluer la non-infériorité et, si celle-ci est démontrée, elle prévoit évaluer la supériorité en vertu d'un plan d'analyse hiérarchique. Pour établir la non-infériorité, la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) unilatéral à 97,5 % dans la comparaison entre l'édoxaban et la warfarine doit être inférieure à 1,38. La détermination de cette marge repose sur six études historiques opposant la warfarine au placebo, et la marge correspond à un écart d'efficacité minimal de 50 % entre la warfarine et le placebo. La non-infériorité est évaluée dans la population prise en considération dans l'analyse selon l'intention de traiter modifiée au cours de la période de traitement. L'évaluation de la supériorité s'effectue dans la population vue selon l'intention de traiter durant la période entière de l'étude. L'effet du traitement est indiqué par le rapport des risques

instantanés (RRI). L'analyse se fonde sur un modèle de risques proportionnels de Cox qui tient compte des facteurs du groupe d'intervention et de la stratification de la randomisation.

En l'absence de preuves de nature comparative sur l'édoxaban et d'autres anticoagulants oraux directs (AOD), le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a passé en revue une comparaison de traitements indirecte présentée par le fabricant, ainsi que sept comparaisons de traitements indirectes publiées qui évaluent l'efficacité et l'innocuité de divers AOD dans la prévention de l'AVC et de l'AES chez des patients atteints de FA non valvulaire.

Efficacité

Les résultats de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 sont conformes à la marge de non-infériorité déterminée au préalable. En général, le taux d'AVC ou d'AES est plus bas chez les patients traités par l'édoxaban que chez les patients traités par la warfarine (RRI édoxaban versus warfarine = 0,79; IC à 95 % de 0,63 à 0,99); pour la warfarine, la période médiane par site dans la marge thérapeutique du rapport international normalisé est de 68,4 %. L'analyse de supériorité prévue ne démontre pas la supériorité de l'édoxaban. Ce résultat à cette étape du plan d'analyse hiérarchique établi au préalable aurait dû en principe mettre fin à l'analyse des paramètres d'intérêt. Autrement dit, il n'aurait pas dû y avoir de comparaisons statistiques en fonction d'autres critères d'évaluation de l'efficacité. L'efficacité selon le principal critère de la survenue d'un AVC ou d'un AES est évaluée également dans des analyses par sous-groupe formé selon des caractéristiques de référence (âge, genre, race, poids, clairance de la créatinine, score CHADS₂, réduction de la dose, utilisation antérieure d'un antagoniste de la vitamine K et comorbidité). Les résultats de ces analyses concordent avec ceux de l'analyse de référence.

Bien que les comparaisons de traitements indirectes examinées aient les mêmes limites, plus précisément le recours à un modèle à effets fixes en présence d'hétérogénéité clinique et le nombre insuffisant d'essais cliniques sur les AOD qui empêche la vérification et l'évaluation des hypothèses fondamentales de ces comparaisons de traitements indirectes, les résultats appuient la thèse voulant que l'édoxaban ait un profil d'efficacité et d'innocuité semblable à celui des autres AOD.

Effets néfastes

En matière d'innocuité, ce qui est le plus préoccupant avec les antithrombotiques, ce sont les saignements graves. L'incidence de saignement grave (selon le critère modifié de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis) est plus basse avec l'édoxaban à la dose de 60 mg qu'avec la warfarine (418 patients : 2,75 % versus 524 patients : 3,43 %; RRI = 0,80 [IC à 95 % de 0,71 à 0,91]). L'incidence de divers types de saignement grave — hémorragie mortelle et AVC hémorragique — est plus basse avec l'édoxaban à la dose de 60 mg qu'avec la warfarine, tandis que les patients traités par l'édoxaban à raison de 60 mg sont plus nombreux à subir une hémorragie gastro-intestinale que les patients traités par la warfarine. Bien que l'essai clinique ENGAGE AF-TIMI 48 a la capacité de détecter une différence statistiquement significative sur le plan du saignement grave, l'interprétation de cette valeur relative en un nombre absolu de patients pour qui le risque de saignement grave serait moindre peut être difficile.

Dans l'ensemble, il y a moins de décès dans le groupe de l'édoxaban à 60 mg (769 patients, 11,0 %) que dans le groupe de la warfarine (836 patients, 11,9 %). Dans les deux groupes, la cause de la majorité des décès est d'origine cardiovasculaire, soit 7,5 % dans le groupe de l'édoxaban à la dose de 60 mg et 8,7 % dans le groupe de la warfarine. Environ le tiers des patients de l'essai clinique ENGAGE AF-TIMI 48 subissent un incident indésirable grave (IIG) autre que le saignement. En chiffres, 2 315 patients (33,0 %)

du groupe de l'édoxaban à 60 mg et 2 516 patients (35,9 %) du groupe de la warfarine sont aux prises avec un IIG autre que le saignement.

Les comparaisons de traitements indirectes examinées indiquent que l'édoxaban cause moins de saignements graves que la warfarine. Mais, les résultats au sujet de l'édoxaban comparativement à d'autres AOD sont disparates, certains illustrant une différence statistiquement significative favorable à l'édoxaban, tandis que d'autres ne démontrent pas de différence statistiquement significative. Il importe de faire preuve de la plus grande prudence dans l'interprétation des résultats des comparaisons de traitements indirectes : il n'y a pas d'essais cliniques qui comparent directement des AOD entre eux, seuls quatre essais cliniques étayaient les comparaisons d'AOD, les essais sont hétérogènes sur le plan clinique et toutes les comparaisons indirectes reposent sur un modèle à effets fixes. Tous ces aspects compliquent l'évaluation de la fiabilité et de l'exactitude des résultats. C'est pourquoi tous les résultats des comparaisons indirectes d'AOD devraient être vus comme étant exploratoires, et les hypothèses restent à vérifier. Cependant, compte tenu des preuves disponibles à l'heure actuelle, on n'aurait pas pu produire de comparaisons de traitements indirectes de meilleure qualité.

Conclusion

Les résultats de l'essai clinique ENGAGE AF-TIMI 48 démontrent la non-infériorité de l'édoxaban à la dose de 60 mg une fois par jour par rapport à la warfarine à une dose adaptée en fonction du RIN dans la prévention de l'AVC et de l'AES chez des patients atteints de FA non valvulaire. De plus, l'essai illustre que l'édoxaban à cette dose cause moins de saignements graves que la warfarine et que la différence est statistiquement significative. En général, l'essai clinique est rigoureux et les principaux résultats sont fiables.

Les constats sur l'efficacité et l'innocuité que l'on peut tirer des preuves de nature indirecte au sujet de l'édoxaban comparativement à la warfarine concordent avec ceux issus des preuves directes. Les comparaisons de traitements indirectes entre l'édoxaban et d'autres AOD ne peuvent estimer avec fiabilité l'efficacité et l'innocuité relatives de ces médicaments en se fondant sur le réseau de preuves disponibles à l'heure actuelle. D'où la nécessité de comparer directement les AOD entre eux pour en établir l'efficacité et l'innocuité comparatives.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

	ENGAGE AF-TIMI 48	
	Warfarine	Édoxaban 60 mg
Premier AVC ou AES (principal critère d'évaluation de l'efficacité, vérification de la non-infériorité) — analyse selon l'intention de traiter modifiée dans la période en traitement	N = 7 012	N = 7 012
<i>Nombre d'évènements (taux d'évènements annuel)</i>	232 (1,50)	182 (1,18)
<i>RRI édoxaban versus warfarine (IC à 97,5 %)</i>	0,79 (0,63 à 0,99)	
Décomposition du principal résultat d'intérêt, principaux éléments et sous-éléments, n (%)		
AVC	219 (1,41)	174 (1,13)
<i>AVC ischémique</i>	144 (0,93)	135 (0,87)
<i>AVC hémorragique</i>	76 (0,49)	40 (0,26)
<i>AVC mortel</i>	43 (0,28)	45 (0,29)
<i>AVC invalidant</i>	41 (0,26)	35 (0,23)

	ENGAGE AF-TIMI 48	
	Warfarine	Édoxaban 60 mg
AES	13 (0,08)	8 (0,05)
<i>AES/AVC ischémique</i>	157 (1,01)	143 (0,93)
Premier AVC ou AES (principal critère d'évaluation de l'efficacité, vérification de la supériorité) — analyse selon l'intention de traiter dans la période entière de l'étude	N = 7 036	N = 7 035
<i>Nombre d'évènements (taux d'évènements annuel)</i>	337 (1,80)	296 (1,57)
<i>RRI édoxaban versus warfarine (IC à 99,0 %)</i>	0,87 (0,73 à 1,04)	
<i>Valeur P</i>	0,0807	
Saignement grave (principal critère d'évaluation de l'innocuité) — analyse de l'innocuité	N = 7 012	N = 7 012
<i>Nombre d'évènements (taux d'évènements annuel)</i>	524 (3,43)	418 (2,75)
<i>RRI (IC à 95 %)</i>	0,80 (0,71 à 0,91)	
<i>Valeur P</i>	< 0,001*	
Sous-éléments du saignement grave, n (%)		
<i>Saignement mortel</i>	59 (0,38)	32 (0,21)
<i>Saignement intracrânien</i>	132 (0,85)	61 (0,39)
<i>Saignement digestif</i>	190 (1,23)	232 (1,51)
Autres paramètres d'innocuité — analyse de l'innocuité	N = 7 012	N = 7 012
Mortalité, n (%)	836 (11,9)	769 (11,0)
Hémorragie menaçant le pronostic vital, nombre d'évènements (taux d'évènements annuel)	122 (0,78)	62 (0,40)
Saignement non grave d'importance clinique, nombre d'évènements (taux d'évènements annuel)	1,396 (10,15)	1,214 (8,67)
Saignement bénin, nombre d'évènements (taux d'évènements annuel)	714 (4,89)	604 (4,12)
Infarctus du myocarde, nombre d'évènements (taux d'évènements annuel)	105 (0,68)	88 (0,57)
IIG autres que le saignement, n (%)	2,516 (35,9)	2,315 (33,0)

AVC = accident vasculaire cérébral; AES = accident embolique systémique; IC = intervalle de confiance; IIG = incident indésirable grave; RRI = rapport des risques instantanés.

Sources : rapport d'étude clinique ENGAGE AF-TIMI 48⁹ et Giugliano, 2013¹⁰