



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

Édoxaban

(Lixiana — SERVIER Canada)

Indication : la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'accident embolique systémique chez le patient atteint de fibrillation auriculaire non valvulaire

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'édoxaban dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'accident embolique systémique (AES) en présence de fibrillation auriculaire non valvulaire, sous réserve de la condition et du critère ci-dessous :

Critère clinique :

L'inscrire sur la liste des médicaments assurés selon les mêmes modalités que les autres anticoagulants oraux directs (AOD) remboursés dans la prise en charge de la fibrillation auriculaire non valvulaire.

Condition :

- Le coût du traitement par le médicament à l'étude pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser celui du traitement par l'AOD couvert le moins coûteux.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique de non-infériorité de phase III, à double insu, randomisé, comparatif avec traitement de référence et en groupes parallèles (ENGAGE AF-TIMI 48) démontre la non-infériorité de l'édoxaban par rapport à la warfarine dans la prévention de l'AES; le taux d'AES est plus bas avec l'édoxaban qu'avec la warfarine (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,79; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,63 à 0,99). Les résultats des analyses par sous-groupe en fonction de 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) correspondent aux résultats principaux, quoique ces analyses ne soient pas comprises dans la séquence d'analyse statistique hiérarchique.
2. Dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48, l'incidence de saignement grave est plus basse avec l'édoxaban qu'avec la warfarine (418 patients [2,75 %] versus 524 patients [3,43 %]; RRI de 0,80 [IC à 95 % de 0,71 à 0,91]). L'hémorragie mortelle et l'AVC hémorragique sont

moins fréquents avec l'édoxaban qu'avec la warfarine, tandis que le saignement digestif est plus fréquent avec l'édoxaban. Dans toutes les comparaisons relatives aux effets néfastes, la différence numérique absolue entre les groupes est petite.

3. Dans son analyse du modèle économique présenté, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS constate que l'édoxaban est une option efficiente comparativement à la warfarine (cout différentiel de l'année de vie ajustée en fonction de la qualité de 12 672 \$). Cependant, une analyse probabiliste par rapport à d'autres AOD sur le marché démontre qu'il est peu probable que l'édoxaban, au prix indiqué, soit la stratégie la plus efficiente. Le CCEM estime que rien dans l'information transmise par le fabricant ne justifie le prix plus élevé de l'édoxaban.

Autres points de discussion :

- Le Comité note que les lignes directrices de pratique clinique canadiennes recommandent à l'heure actuelle les AOD de préférence à la warfarine dans la plupart des cas de fibrillation auriculaire. Il en discute dans le contexte des critères de remboursement actuels au Canada et de l'évaluation des preuves cliniques recensées et de l'analyse cout/utilité présentée par le fabricant.
- L'étude ENGAGE AF-TIMI 48 a recruté des patients au score CHADS₂ ≥ 2, qui sont considérés comme étant un groupe à risque plus élevé que celui pour qui l'anticoagulation par un AOD est recommandée selon les lignes directrices de pratique clinique et les recommandations antérieures du CCEM au sujet du remboursement d'autres AOD. Toutefois, le CCEM est d'avis qu'il n'y a pas lieu d'être plus restrictif avec l'édoxaban qu'avec les autres AOD pour ce qui est du remboursement en fonction de la notation du risque d'AVC.

Contexte :

Santé Canada a autorisé l'usage de l'édoxaban dans deux indications : la prévention de l'AVC et de l'AES chez le patient atteint de fibrillation auriculaire non valvulaire pour qui l'anticoagulation est un traitement approprié et le traitement de la thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde [TVP] et embolie pulmonaire [EP]) et la prévention de la récurrence de la TVP ou de l'EP. La posologie recommandée dans la prévention de l'AVC et de l'AES en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire est de 60 mg une fois par jour. 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.

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'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) sur l'édoxaban et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. L'ACMTS n'a pas reçu d'observations de groupes de défense de patients au sujet de ce médicament dans cette indication.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur un ECR mené auprès de patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire. L'étude ENGAGE AF-TIMI 48 (N = 21 105) évalue la non-infériorité de l'édoxaban par rapport à la warfarine chez des patients atteints de fibrillation auriculaire. Ces patients sont répartis de manière aléatoire dans les groupes de la warfarine, de l'édoxaban à la

dose de 60 mg une fois par jour et de l'édoxaban à la dose de 30 mg une fois par jour. Les patients du groupe de la warfarine prennent le médicament à une dose adaptée en fonction d'un rapport international normalisé (RIN), mesuré une fois par mois, allant de 2,0 à 3,0. Les patients des groupes de l'édoxaban prennent le médicament à la dose déterminée, sauf si elle est réduite de moitié pour l'un des motifs que voici : clairance de la créatinine de 30 ml à 50 ml par minute, poids de 60 kg ou moins ou usage de vérapamil ou de quinidine. Tous les patients reçoivent deux médicaments : le médicament de référence attribué et un placebo apparié au médicament non attribué. Pour préserver l'insu, des valeurs de RIN fictives sont générées pour les patients répartis au hasard dans les groupes de l'édoxaban. L'essai dure jusqu'à la survenue de 672 événements relatifs au principal critère d'évaluation; à ce compte, la durée de traitement médiane est de 2,5 ans. Au terme de l'étude, les patients amorcent une période de transition où ils passent à l'anticoagulant prescrit par leur médecin traitant. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité est un paramètre composite englobant l'AVC et l'AES (délai de premier AVC ischémique ou hémorragique ou AES, jugés comme tels).

La non-infériorité était établie si la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % du RRI entre l'édoxaban et la warfarine était inférieure à la marge de non-infériorité fixée à 1,38. Si la non-infériorité était démontrée, l'on évaluait la supériorité du point de vue du principal critère d'évaluation de l'efficacité regroupant l'AVC et l'AES selon une valeur alpha de 0,01; si la supériorité était établie, l'on évaluait la supériorité du point de vue du critère secondaire regroupant l'AVC, l'AES et la mortalité cardiovasculaire selon une valeur alpha de 0,01; si la supériorité était établie, l'on évaluait la supériorité du point de vue du paramètre secondaire regroupant les incidents indésirables cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, AVC, AES ou mortalité cardiovasculaire) selon une valeur alpha de 0,01; si la supériorité était établie, l'on évaluait la supériorité du point de vue du paramètre secondaire englobant l'AVC, l'AES et la mortalité toutes causes confondues.

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 :

- Le paramètre regroupant l'AVC et l'AES
- L'AVC ischémique
- L'AVC hémorragique
- L'accident thromboembolique systémique
- Le saignement grave

Efficacité

- L'essai clinique démontre la non-infériorité, mais pas la supériorité, de l'édoxaban par rapport à la warfarine du point de vue du principal critère d'évaluation regroupant l'AVC et l'AES. Voici les RRI dans la comparaison entre l'édoxaban à la dose de 60 mg et la warfarine :
 - Population vue selon l'intention de traiter modifiée, période en traitement : 0,79 (IC à 97,5 % de 0,63 à 0,99).

- Population vue selon l'intention de traiter, entière période à l'étude : 0,87 (IC à 97,5 % de 0,73 à 1,04).
- Durant la période de traitement, la proportion de patients (intention de traiter modifiée) qui a subi un accident classé comme un AVC va comme suit (édoxaban à la dose de 60 mg comparativement à la warfarine) :
 - AVC ischémique : 0,87 % versus 0,93 %
 - AVC hémorragique : 0,26 % versus 0,49 %
 - AVC mortel : 0,29 % versus 0,28 %
 - AVC invalidant : 0,23 % versus 0,26 %
 - AES : 0,05 % versus 0,08 %

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Le critère d'évaluation de l'innocuité, soit le saignement grave, est présenté dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 comme le principal critère d'évaluation de l'innocuité déterminé au préalable. L'incidence du 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 du saignement grave classé comme une hémorragie mortelle ou un AVC hémorragique est plus bas 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.

L'incidence des événements indésirables autres que le saignement est du même ordre dans les groupes de l'édoxaban à la dose de 60 mg et 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. Le nombre de patients abandonnant le traitement assigné pour cause d'effets indésirables est semblable dans les groupes de l'édoxaban à 60 mg et de la warfarine. 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.

Cout et rapport cout/efficacité

L'édoxaban (Lixiana) est offert en comprimés de 30 mg et de 60 mg au prix de 2,84 \$ le comprimé, quelle que soit la teneur. À la dose recommandée de 60 mg une fois par jour avec la possibilité de réduire la dose à 30 mg une fois par jour au besoin, le traitement par l'édoxaban revient au cout journalier de 2,84 \$.

L'analyse cout/utilité du fabricant, fondée sur un modèle de Markov, compare l'édoxaban, la warfarine (5 mg une fois par jour) et le rivaroxaban (60 mg une fois par jour) dans l'horizon temporel de la vie entière et la perspective du système public de soins de santé. Pour ce qui est de la comparaison avec la warfarine, les données utilisées sont celles de l'essai clinique

ENGAGE AF-TIMI 48, alors que pour la comparaison avec le rivaroxaban, les données proviennent d'une métaanalyse en réseau présentée par le fabricant. Des analyses comparant l'édoxaban et le dabigatran (110 mg deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour), et l'édoxaban et l'apixaban (5 mg deux fois par jour) sont présentées sous la forme d'analyses de sensibilité, pour lesquelles les données cliniques nécessaires sont issues de la métaanalyse en réseau communiquée par le fabricant. L'exclusion de ces comparateurs de l'analyse principale est justifiée par deux motifs : la comparabilité limitée de l'essai clinique ENGAGE AF-TIMI 48 évaluant l'édoxaban et des essais cliniques pivots évaluant le dabigatran ou l'apixaban et le fait que le rivaroxaban est l'AOD le plus couramment utilisé au Canada. Selon l'analyse de référence du fabricant, le traitement par l'édoxaban est plus efficace (gain d'année de vie ajustée en fonction de la qualité [AVAQ] de 0,1517) et plus coûteux (1 922 \$) que la warfarine pour un coût différentiel de l'AVAQ gagnée de 12 672 \$. Comparativement au rivaroxaban, l'édoxaban est la stratégie dominante (c.-à-d. moins coûteux et plus efficace).

L'analyse ne comporte pas de limites importantes en ce qui a trait au modèle, aux hypothèses ou aux données d'entrée. Les limites tiennent au contexte du problème de décision :

- Au vu de la population de patients participant à l'essai clinique ENGAGE AF-TIMI, l'analyse n'est pertinente que pour les patients atteints de fibrillation auriculaire dont le score CHADS₂ est ≥ 2 , alors que l'édoxaban peut être utilisé pour des patients au score CHADS₂ = 1.
- L'analyse présentée se concentre sur la comparaison entre l'édoxaban, la warfarine et le rivaroxaban. Compte tenu des AOD financés à l'heure actuelle, la comparaison avec l'apixaban et avec le dabigatran aurait été pertinente également et l'on aurait dû y accorder autant d'importance.

L'analyse du PCEM qui incorpore tous les comparateurs pertinents (warfarine, autres AOD) constate que, chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire (CHADS₂ ≥ 2) nécessitant une anticoagulation, l'apixaban est l'AOD le plus efficace (meilleur rapport coût/efficacité), et tous les autres AOD (y compris l'édoxaban) sont dominés (c.-à-d. moins efficaces et plus coûteux). L'apixaban demeure efficace par comparaison avec l'édoxaban (selon la volonté de payer 50 000 \$) jusqu'à ce que le prix de ce dernier baisse de 33 % à tout le moins. L'on note que le rapport coût/efficacité relatif de l'édoxaban par rapport à l'apixaban et au dabigatran est quelque peu incertain en raison des limites des données cliniques.

Observations de patients

L'ACMTS n'a pas reçu d'observations de groupes de défense de patients.

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.

Réunion du 15 février 2017

Absences :

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 n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

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.