



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### APIXABAN

(Eliquis – Bristol-Myers Squibb Canada)

**Indication : prévention de la thromboembolie (veineuse)**

Ce document a été initialement émis le 14 juin 2012. Des révisions y ont été apportées le 29 août 2012. La fréquence du dosage de l'apixaban utilisée dans les essais sur lesquels la recommandation du CCEM est basée a été révisée à page 1 sous « Motifs de la recommandation », numéro 1.

### Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire l'apixaban pour la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients qui ont subi une arthroplastie non urgente du genou ou de la hanche, pour des durées de traitement respectives de 10 à 14 jours et de 32 à 38 jours.

### Motifs de la recommandation

1. Au cours de deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu menés auprès de patients ayant subi une arthroplastie non urgente du genou (ADVANCE-2) ou de la hanche (ADVANCE-3), comparativement à l'énoxaparine, (40 mg par jour), l'apixaban (2,5 mg deux fois par jour) a été associé à une incidence inférieure, et de façon statistiquement significative, des événements du principal critère d'évaluation composite (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et mortalité toutes causes confondues).
2. Les résultats de l'analyse coût-utilité du fabricant donnent à penser que l'apixaban est rentable comparativement à l'énoxaparine, c'est-à-dire qu'il est associé à des coûts moindres et à un nombre semblable d'années de vie pondérées par la qualité (QALY) tant chez les patients qui ont subi une arthroplastie du genou (traitement de 14 jours) que chez ceux qui ont subi une arthroplastie de la hanche (traitement de 35 jours).

### Contexte

L'indication de l'apixaban approuvée par Santé Canada est la prévention de la TEV chez les adultes qui ont subi une arthroplastie non urgente de la hanche ou du genou. L'apixaban est un inhibiteur direct du facteur Xa présenté en comprimés à 2,5 mg à prendre par voie orale. La dose approuvée par Santé Canada est de 2,5 mg deux fois par jour; la durée recommandée du traitement est de 10 à 14 jours chez les patients qui subissent une arthroplastie du genou et de 32 à 38 jours chez ceux qui subissent une arthroplastie de la hanche.

### Synthèse des considérations du CCEM

Le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : un examen méthodique des ECR à double insu sur l'apixaban et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Le PCEM a invité les groupes de patients à faire des observations, mais n'en a pas reçues.

### Essais cliniques

L'examen méthodique a porté sur les trois ECR de non-infériorité à double insu suivants, ayant comparé l'apixaban à l'énoxaparine pour la prévention de la TEV chez les adultes :

- l'essai ADVANCE-1 (N = 3 195) a été mené auprès de patients ayant subi une arthroplastie non urgente du genou répartis au hasard pour recevoir, pendant 10 à 14 jours, l'apixaban (2,5 mg deux fois par jour) ou l'énoxaparine (30 mg par voie sous-cutanée deux fois par jour)
- l'essai ADVANCE-2 (N = 3 057) a été mené auprès de patients ayant subi une arthroplastie non urgente du genou répartis au hasard pour recevoir, pendant 10 à 14 jours, l'apixaban (2,5 mg deux fois par jour) ou l'énoxaparine (40 mg par voie sous-cutanée une fois par jour)
- l'essai ADVANCE-3 (N = 5 407) a été mené auprès de patients ayant subi une arthroplastie non urgente de la hanche répartis au hasard pour recevoir, pendant 32 à 38 jours, l'apixaban (2,5 mg deux fois par jour) ou l'énoxaparine (40 mg par voie sous-cutanée une fois par jour).

Au cours de tous les essais, plus de 90 % des patients de chaque groupe traité ont terminé le traitement. Toutefois, pour une forte proportion des patients, on n'avait pas de phlébogramme évaluable. Même si c'est là une lacune courante des études sur la prévention de la TEV, il n'en demeure pas moins qu'elle réduit la confiance dans les résultats.

### Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis a priori dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité s'est penché sur les suivants : mortalité, TEV, effets indésirables graves et hémorragies majeures.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de tous les essais regroupait l'incidence de tous les événements thromboemboliques veineux (dont embolie pulmonaire non mortelle et thrombose veineuse profonde symptomatique et asymptomatique) à la fin du traitement et la mortalité toutes causes confondues. La thrombose veineuse profonde asymptomatique était diagnostiquée par la phlébographie. Au cours de tous les essais, selon le principal critère d'évaluation, l'apixaban était jugé non inférieur à l'énoxaparine si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) de 95 % pour le risque relatif (RR) était de moins de 1,25 et, au cours des essais ADVANCE-1 et ADVANCE-2, si la limite supérieure de l'IC de 95 % pour la différence de risque était de moins de 5,6 %.

Au cours de tous les essais, l'hémorragie majeure a été définie comme une hémorragie mortelle ou une hémorragie cliniquement manifeste accompagnée d'au moins un des facteurs suivants :

- baisse de 2 g/dL ou plus du taux d'hémoglobine pendant une période de 24 heures
- transfusion d'au moins 2 unités de globules rouges concentrés
- hémorragie d'un site critique, dont hémorragie dans l'articulation opérée exigeant une nouvelle opération ou une intervention.

### Résultats

#### **Efficacité potentielle ou réelle**

- Au cours de l'essai ADVANCE-1, le principal critère d'évaluation n'a pas permis de démontrer la non-infériorité de l'apixaban par rapport à l'énoxaparine (30 mg deux fois par jour) chez les patients ayant subi une arthroplastie du genou (RR [IC de 95 %] : 1,01 [0,77 à 1,32]). Toutefois, le principal critère d'évaluation a permis de démontrer la supériorité de l'apixaban sur l'énoxaparine (40 mg une fois par jour) chez les patients ayant subi une arthroplastie du genou au cours de l'essai ADVANCE-2 (RR [IC de 95 %] : 0,62 [0,51 à 0,74]) et chez les patients ayant subi une arthroplastie de la hanche au cours de l'essai ADVANCE-3 (RR [IC de 95 %] : 0,36 [0,22 à 0,54]).
- Au cours de tous les essais, la thrombose veineuse profonde asymptomatique a été l'événement le plus fréquent du principal critère d'évaluation composite. Aucun des essais n'avait la puissance voulue pour faire ressortir de différence pour ce qui est de la thrombose veineuse profonde asymptomatique, de l'embolie pulmonaire ou de la mortalité toutes causes confondues ou liée à la TEV. Ces événements ont tous été peu fréquents et il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives entre les traitements quant à leur incidence.

#### **Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)**

- Il y a eu davantage de décès dans le groupe traité par l'énoxaparine que dans celui traité par l'apixaban au cours de l'essai ADVANCE-1 (n = 5 et n = 3, respectivement). Il y a toutefois eu davantage de décès dans le groupe traité par l'apixaban que dans celui traité par l'énoxaparine au cours des essais ADVANCE-2 (n = 2 et n = 0) et ADVANCE-3 (n = 3 et n = 2).
- La proportion des patients ayant présenté des effets indésirables graves a été faible et semblable avec l'apixaban et l'énoxaparine (7,7 % dans les deux groupes au cours de l'essai ADVANCE-1; respectivement 4,8 % et 5,8 % au cours de l'essai ADVANCE-2 et respectivement 6,9 % et 6,5 % au cours de l'essai ADVANCE-3).
- Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre l'apixaban et l'énoxaparine pour ce qui est de l'incidence des hémorragies majeures au cours des essais examinés.

#### **Coût et rentabilité**

Le fabricant a effectué une analyse coût-utilité chez les adultes ayant subi une arthroplastie totale non urgente de la hanche ou du genou pour comparer l'apixaban à l'énoxaparine (en regroupant les doses de 30 mg deux fois par jour et de 40 mg par jour) pour la prévention de la TEV. Le fabricant a supposé que la durée du traitement était de 14 jours pour l'arthroplastie totale du genou et de 35 jours pour l'arthroplastie totale de la hanche. Le modèle économique est partagé en deux périodes : un modèle à court terme (90 jours après la chirurgie) fondé sur les données des essais ADVANCE-1, -2 et -3 sur l'apixaban et sur les données sur l'efficacité et les effets nuisibles relatifs venant d'un examen des comparateurs et d'une comparaison indirecte; et un modèle à long terme pour lequel on a tiré les probabilités de transition de la littérature. Le fabricant a signalé que par rapport à l'énoxaparine, l'apixaban est associé à des économies de 181 \$ et à 0,007 QALY de plus dans le cas de l'arthroplastie totale du genou et à des économies de 275 \$ et à 0,004 QALY de plus dans le cas de l'arthroplastie totale de la hanche; l'apixaban est dominant dans les deux populations.

## Programme commun d'évaluation des médicaments

Le PCEM a cerné la limite suivante : comme les intervalles de confiance croisent la valeur 1 pour les estimations de l'efficacité et des effets nuisibles dans la comparaison de traitements mixtes, on obtient de petites différences entre les comparateurs pour ce qui est des QALY et des estimations instables de la rentabilité.

Le coût quotidien de l'apixaban (4,16 \$) est inférieur à celui de l'énoxaparine (12,38 \$ pour 30 mg deux fois par jour et 8,20 \$ pour 40 mg par jour) et du rivaroxaban (8,86 \$).

### Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les groupes de patients à faire des observations, mais n'en a pas reçues.

### Autres sujets de discussion

- Le Comité a fait remarquer qu'aucun ECR n'avait été mené sur l'administration de l'apixaban aux patients ayant subi une chirurgie consécutive à une fracture de la hanche et que la monographie de produit recommande de ne pas administrer l'apixaban chez ces patients.

### Membres du CCEM

D<sup>r</sup> Robert Peterson (président), D<sup>re</sup> Lindsay Nicolle (vice-présidente), D<sup>r</sup> Ahmed Bayoumi, D<sup>r</sup> Bruce Carleton, Mme Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D<sup>r</sup> John Hawboldt, D<sup>r</sup> Peter Jamieson, D<sup>re</sup> Julia Lowe, D<sup>r</sup> Kerry Mansell, D<sup>r</sup> Irvin Mayers, D<sup>re</sup> Yvonne Shevchuk, D<sup>r</sup> James Silvius et D<sup>r</sup> Adil Virani.

### Réunion du 16 mai 2012

#### Absences

Aucune

#### Conflits d'intérêts

Aucun

#### À propos du présent document

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation sont accessibles sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

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. 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 à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – 16 mai 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – 14 juin 2012; révisée le 29 août 2012

© ACMTS, 2012

Page 4 sur 5

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

La recommandation finale du CCEM ne vient 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.

*Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.*

---

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Réunion du CCEM – 16 mai 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – 14 juin 2012; révisée le 29 août 2012

© ACMTS, 2012

Page 5 sur 5