



## RECOMMANDATION FINALE du CCCEM par suite du RÉEXAMEN et MOTIFS de la RECOMMANDATION

### DABIGATRAN ETEXILATE (Pradox<sup>®</sup> – Boehringer Ingelheim Canada Ltd.)

#### Description :

Le dabigatran, sous la forme de dabigatran etexilate, est un anticoagulant administré par la voie orale. Le dabigatran est un inhibiteur direct et réversible de la thrombine indiqué dans la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) en cas d'arthroplastie totale de la hanche (ATH) ou du genou (ATG) non urgente.

#### Présentation :

Le médicament est disponible en gélules de 75 mg et de 110 mg. La posologie recommandée est d'une dose initiale de 110 mg administrée d'une à quatre heures après l'intervention chirurgicale, suivie de 220 mg une fois par jour par la suite.

#### Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que le dabigatran ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés.

#### Motifs de la recommandation :

1. Le seul essai clinique de phase III qui compare le dabigatran à raison de 220 mg avec l'énoxaparine à la dose approuvée par Santé Canada (30 mg deux fois par jour) à la suite de l'ATG, soit l'étude REMOBILIZE, ne parvient pas à démontrer la non-infériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine. L'étude constate que le dabigatran produit une plus grande incidence, dans une proportion statistiquement significative et d'importance clinique, du principal critère de jugement (issue composite formée de la thrombose veineuse profonde, de l'embolie pulmonaire non fatale et des décès toutes causes confondues) que le comparateur. Cette constatation, le vaste écart de non-infériorité établi au préalable, et les vastes intervalles de confiance dans les principales analyses nuisent à la crédibilité de la prétention voulant que le dabigatran ne soit pas inférieur à l'énoxaparine.

#### Synthèse des constatations du Comité :

Le Comité a examiné une étude méthodique de trois essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR), à double insu, évaluant l'effet du dabigatran comparativement à celui de l'énoxaparine chez des personnes subissant une ATH non urgente (un essai : n=3 494) ou une ATG non urgente (deux essais : n=4 716). Il a également examiné un ECR japonais contrôlé par placebo et à double insu évaluant le dabigatran dans l'ATG (n=512). Le principal critère de jugement de tous les essais cliniques est une issue composite formée de la thrombose veineuse profonde (TVP) confirmée par phlébographie, de l'embolie pulmonaire (EP) non fatale et des décès toutes causes confondues. La TEV majeure, issue composite englobant la

TVP proximale, l'EP et les décès des suites de la TEV, est le critère de jugement secondaire. Les essais cliniques se penchent en outre sur la TVP symptomatique. Dans l'un des essais sur l'ATG, le comparateur est l'énoxaparine à raison de 30 mg deux fois par jour, administrée en période postopératoire, alors que, dans deux autres essais, le comparateur est l'énoxaparine à la dose de 40 mg une fois par jour, dont l'administration commence avant l'intervention chirurgicale. La durée de la prophylaxie médicamenteuse est de 35 jours dans l'essai clinique sur l'ATH, de 8 et de 15 jours dans les essais sur l'ATG avec témoin actif, et de 14 jours dans l'essai clinique contrôlé par placebo. Les trois études opposant le dabigatran à un comparateur actif ont été conçues pour admettre la non-infériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine en fonction du comportement du principal critère de jugement pourvu que la limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95 % de la différence absolue entre les traitements soit inférieure à 7,7 à 9,2 % (favorisant l'énoxaparine). Le Comité estime que cet écart de non-infériorité est grand. L'essai clinique contrôlé par placebo a été conçu pour mettre à l'épreuve la supériorité du dabigatran dans l'ATG.

Par rapport au placebo, le dabigatran à raison de 220 mg par jour amène une diminution statistiquement significative de l'incidence du principal critère de jugement et de la TEV majeure. Par rapport à l'énoxaparine à la dose de 30 mg deux fois par jour (dose approuvée par Santé Canada), le dabigatran à raison de 220 mg par jour se traduit par une hausse statistiquement significative de l'incidence du principal critère de jugement dans l'étude REMOBOLIZE. L'incidence du principal critère de jugement tient beaucoup à la survenue de la TVP asymptomatique, détectée par la phlébographie de dépistage, chez près de 70 % des patients. Même si la TVP asymptomatique représente, par le nombre, le principal incident de l'issue composite servant de principal critère de jugement, le Comité ne l'a pas écartée sous prétexte que c'est un marqueur substitutif d'incidents symptomatiques; il fonde plutôt sa recommandation sur cette constatation. L'incidence du principal critère de jugement est semblable dans les groupes du dabigatran à la dose de 220 mg par jour et de l'énoxaparine à raison de 40 mg par jour dans l'autre essai clinique sur l'ATG et dans le seul essai clinique sur l'ATH. Dans ces deux études, le dabigatran à raison de 220 mg se comporte conformément au critère de non-infériorité déterminé au préalable. Dans les trois essais cliniques opposant le dabigatran à un comparateur actif, le taux de TEV majeure est semblable dans tous les groupes d'intervention. L'évaluation de l'incidence du principal critère de jugement a nécessité la phlébographie, mais les résultats de celle-ci ne se prêtent pas à l'évaluation dans 25 % à 30 % des cas; cet écueil est une lacune courante dans les essais sur la TEV, qui mine la crédibilité des résultats. Dans les essais cliniques, l'incidence de TVP symptomatique va de 1 % à 2 %, sans qu'il y ait de différences à cet égard entre le dabigatran et l'énoxaparine.

Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le dabigatran et l'énoxaparine quant à l'incidence des décès ou de l'embolie pulmonaire, quoique les études n'aient pas la puissance suffisante pour déceler de telles différences. Le saignement majeur se produit à un taux allant de 1 % à 2 % dans tous les essais cliniques, et la différence sur ce plan entre le dabigatran et l'énoxaparine est légère et sans portée statistique. Le dabigatran et l'énoxaparine sont comparables du point de vue du taux d'effets indésirables graves.

L'analyse coût-utilité du fabricant compare le dabigatran et l'énoxaparine dans l'ATH ou l'ATG. Plusieurs scénarios de cette analyse coût-utilité se concluent par une différence d'années de vie pondérées par la qualité (QALY) en faveur de l'énoxaparine, malgré que les gains soient petits. Dans ces scénarios, l'emploi de dabigatran se traduit par des économies de coût par rapport à l'emploi de l'énoxaparine. Toutefois, le Comité juge que ces économies ne sont pas suffisantes pour contrebalancer l'incidence plus élevée de thrombose veineuse sous l'effet du dabigatran dans l'étude REMOBILIZE.

Le coût quotidien du traitement par le dabigatran, soit 7,85 \$, est supérieur à celui du traitement par la warfarine (environ 0,40 \$), mais inférieur à celui du traitement par l'énoxaparine (12,38 \$ à la dose de

---

### Programme commun d'évaluation des médicaments

30 mg deux fois par jour ou 8,20 \$ à la dose de 40 mg par jour), par la daltéparine (9,45 \$) ou par le fondaparinux (15,08 \$).

**À souligner :**

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.
2. Le dabigatran pourrait être prescrit à des fins autres que celles approuvées. D'ailleurs, le Comité est préoccupé par ce risque d'usage hors indication, notamment dans le traitement de la TEV ou du syndrome coronaire aigu, et dans la prophylaxie cardioembolique en présence de fibrillation auriculaire non valvulaire, avant que des essais cliniques appropriés ne confirment l'effet bénéfique du dabigatran dans ces cas.

**Contexte :**

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. Ces recommandations sont fondées sur l'étude des données probantes quant à l'efficacité clinique et à l'innocuité du médicament concerné, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Ainsi, devant un nouveau médicament plus coûteux que les autres traitements, le Comité évalue s'il présente des avantages qui justifient son prix supérieur. Quand il recommande de ne pas inscrire le médicament sur la liste, c'est qu'il est préoccupé par le fait que les désavantages semblent l'emporter sur les avantages ou qu'il n'est pas certain que le médicament représente un ajout utile pour les régimes d'assurance médicaments publics.

La recommandation finale du CCCEM, et ses motifs, 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.