



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

DABIGATRAN ETEXILATE

[Pradox – Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.]

Nouvelle indication : prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez la personne atteinte de fibrillation auriculaire

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que le dabigatran soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez la personne atteinte de fibrillation auriculaire conformément à l'un ou l'autre des critères suivants :

- Lorsque la warfarine est indiquée, mais qu'elle ne parvient pas à maintenir un rapport international normalisé (RIN) approprié en dépit de la surveillance du traitement comme suit : vérification du RIN à intervalles réguliers, adaptation posologique selon un nomogramme valide et éducation du patient. En cas de contrôle du RIN insuffisant, il convient d'acheminer le patient à une clinique d'anticoagulation ou un service de prise en charge de l'anticoagulothérapie le cas échéant.
ou
- Antécédents d'hypersensibilité à la warfarine.

Motifs de la recommandation :

1. L'essai clinique comparatif et randomisé (ECR), de vaste envergure et de structure ouverte, RE-LY révèle que le dabigatran à la dose de 150 mg deux fois par jour réduit l'incidence annuelle d'AVC ou d'embolie systémique dans une proportion statistiquement significative par rapport à la warfarine à une dose adaptée (1,11 % contre 1,71 %); cependant, à la dose de 110 mg deux fois par jour, le dabigatran n'exerce pas un effet statistiquement différent de celui de la warfarine (1,54 % comparativement à 1,71 %). L'analyse de sous-groupe prévue au préalable indique que le dabigatran à raison de 150 mg deux fois par jour est avantageux par rapport à la warfarine en dose personnalisée principalement dans les cas où il est difficile de maintenir un RIN approprié.
2. Le coût quotidien du dabigatran (3,20 \$) est supérieur à celui de la warfarine (0,06 \$ ou 1,16 \$ en incluant les coûts de la surveillance).

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 23 mars 2011; réexamen du CCCEM – le 15 juin 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 22 juin 2011

© ACMTS, 2011

Contexte :

Cette présentation du dabigatran (sous la forme de dabigatran etexilate) porte sur la nouvelle indication approuvée par Santé Canada, soit la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez le patient souffrant de fibrillation auriculaire qui est un candidat à l'anticoagulation. Le dabigatran exerce son effet anticoagulant par inhibition sélective de la thrombine. Il est offert en capsules de 100 mg et de 150 mg dans cette indication. Santé Canada recommande de l'administrer à la posologie de 150 mg deux fois par jour, mais de réduire la dose à 110 mg deux fois par jour chez la personne âgée, particulièrement si elle a plus de 75 ans et qu'elle présente un autre facteur de risque d'hémorragie.

Historique de présentation :

Le CCCEM a déjà examiné le dabigatran dans la prévention de la thromboembolie veineuse en cas d'arthroplastie totale de la hanche ou de genou; il a alors recommandé de ne pas l'inscrire sur la liste des médicaments assurés (voir l'avis de recommandation finale du CCCEM du 28 janvier 2009).

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Essais cliniques

L'étude méthodique porte sur un ECR multinational de vaste envergure et de structure ouverte mené auprès de personnes atteintes de fibrillation auriculaire et présentant un ou d'autres facteurs de risque d'AVC (RE-LY). Cette étude (N=18 113) a pour objectif de mettre à l'épreuve la non-infériorité du dabigatran (tant à la dose de 110 mg qu'à celle de 150 mg deux fois par jour) par rapport à la warfarine (dose adaptée en fonction d'un RIN de deux à trois [intervalle thérapeutique]). La participation à l'étude s'étend sur un an au minimum et elle peut aller jusqu'à trois ans.

Les participants ont une moyenne d'âge de 71,5 ans et ils sont des hommes pour la plupart (64 %). Les chercheurs évaluent le risque d'AVC des patients par l'établissement du score CHADS₂, instrument de mesure de cinq facteurs de risque : insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge, diabète et antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Dans l'ensemble, 68 % des participants obtiennent un score CHADS₂ de deux ou plus.

En tout et pour tout, 96 % des participants répartis de manière aléatoire dans les trois groupes d'intervention terminent l'étude. Le suivi médian est de 24 mois. Les aspects qui limitent la portée de l'étude tiennent au protocole ouvert et à l'incertitude quant aux possibilités de généraliser les résultats due au contrôle du RIN déficient dans nombre de pays participants.

Critères de jugement

Le PCEM a précisé les critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : la mortalité, l'AVC et l'embolie systémique, le saignement, y compris l'hémorragie cérébrale majeure et le saignement digestif, les abandons et les effets indésirables. L'étude RE-LY a pour principal critère de jugement l'incidence d'une issue composée regroupant l'AVC et l'embolie systémique. Elle prévoit

accepter la non-infériorité du dabigatran à l'une ou l'autre dose par rapport à la warfarine du point de vue du critère de jugement si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % du rapport de risques ne dépasse pas 1,46.

L'accident vasculaire cérébral (AVC) désigne le déficit neurologique localisé d'apparition brusque, d'origine vasculaire selon toute probabilité, qui perdure durant 24 heures à tout le moins ou qui cause le décès. Il est qualifié d'ischémique, d'hémorragique ou de cause inconnue sur la foi des constats de la tomodensitométrie, de l'imagerie par résonance magnétique ou de l'autopsie.

L'embolie systémique s'entend de l'obstruction vasculaire de nature aiguë aux membres supérieurs ou inférieurs ou d'un organe (rein, artère mésentérique, rate, rétine ou greffon) confirmée à l'angiographie, à la chirurgie, à la scintigraphie ou à l'autopsie.

La diminution de l'incidence de l'AVC ou de l'hémorragie majeure constitue le résultat d'importance pour les groupes de patients; l'étude RE-LY examine ces deux issues. D'autres aspects revêtent également de l'importance pour les patients : la baisse de productivité (absentéisme) du patient ou de l'aidant, la fréquence des interactions entre des médicaments ou entre des médicaments et des aliments et des préoccupations générales liées à la qualité de vie. L'étude RE-LY n'aborde pas les sujets de la fréquence des interactions médicamenteuses, de l'absentéisme au travail ou de la qualité de vie.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives sur le plan de la mortalité annuelle de toute origine entre le dabigatran à la dose de 110 mg (3,75 %) ou à la dose de 150 mg (3,64 %) et la warfarine (4,13 %). Par contre, les décès d'origine vasculaire sont statistiquement moins fréquents avec le dabigatran à raison de 150 mg (2,28 %) qu'avec la warfarine (2,69 %); risque relatif (RR) (IC à 95 %) : 0,85 (0,72 à 0,99). Cependant, il n'y a pas de différences statistiquement significatives sous cet angle entre le dabigatran à raison de 110 mg (2,43 %) et la warfarine.
- Quant à l'incidence annuelle de la principale issue composée, elle est plus basse avec le dabigatran, à la dose de 110 mg (1,54 %) comme à la dose de 150 mg (1,11 %), qu'avec la warfarine (1,71 %). À la lumière de ces données, le dabigatran à la dose de 110 mg est jugé non inférieur à la warfarine (rapport de risques [IC à 95 %] : 0,90 [0,74 à 1,10]), alors que le dabigatran à raison de 150 mg est jugé supérieur à la warfarine (rapport de risques [IC à 95 %] : 0,65 [0,52 à 0,81]).
- L'analyse de sous-groupe prévue examinant la survenue de l'issue composée principale en fonction de la proportion moyenne de la durée du traitement durant laquelle le RIN se situe dans l'intervalle thérapeutique dans chacun des centres participants indique que le dabigatran à la dose de 150 mg et la warfarine produisent les mêmes résultats dans les centres où le RIN se maintient dans l'écart de valeurs escompté; rapport de risques (IC à 95 %) : 0,69 (0,44 à 1,09) et 0,95 (0,61 à 1,48) dans les centres dont la proportion moyenne de la durée de traitement où le RIN est dans l'intervalle thérapeutique va de 65,5 % à 72,6 % et est supérieure à 72,6 % respectivement. Dans les établissements caractérisés

par la maîtrise insuffisante du RIN, le dabigatran à la dose de 150 mg se révèle plus avantageux que la warfarine; rapport de risques (IC à 95 %) : 0,57 (0,37 à 0,88) et 0,50 (0,33 à 0,77) dans les centres dont la période moyenne de RIN dans l'intervalle thérapeutique correspond respectivement à moins de 57,1 % et à 57,1 % à 65,5 %.

- La qualité de vie, aspect majeur des analyses économiques examinées, n'est pas évaluée dans l'étude RE-LY.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Du point de vue de l'incidence annuelle d'hémorragie majeure, la warfarine (3,57 %) et le dabigatran à la dose de 150 mg (3,32 %) sont comparables, tandis que le dabigatran à raison de 110 mg (2,87 %) fait statistiquement mieux que la warfarine. Au chapitre des saignements majeurs, l'incidence annuelle d'hémorragie cérébrale est plus élevée avec la warfarine (0,76 %) qu'avec le dabigatran, que ce soit à la dose de 110 mg (0,23 %) ou à la dose de 150 mg (0,32 %). En revanche, l'incidence annuelle du saignement digestif majeur est plus élevée avec le dabigatran à la dose de 110 mg (1,14 %) comme à la dose de 150 mg (1,57 %) qu'avec la warfarine (1,07 %).
- L'arrêt de traitement pour cause d'effet indésirable est statistiquement plus fréquent avec le dabigatran, que ce soit à la dose de 110 mg (19,0 %) ou à la dose de 150 mg (20,5 %), qu'avec la warfarine (15,7 %). De plus, l'interruption du traitement en raison d'un trouble gastro-intestinal survient plus fréquemment avec le dabigatran aux deux doses qu'avec la warfarine.
- Les personnes traitées par le dabigatran, à l'une ou à l'autre dose, sont plus nombreuses dans une mesure statistiquement significative à subir un effet indésirable que les personnes du groupe de la warfarine.

Coût et rentabilité

L'analyse coût-utilité du fabricant compare le dabigatran à la dose de 110 mg ou de 150 mg deux fois par jour à la warfarine à une dose adaptée dans un groupe de personnes atteintes de fibrillation auriculaire et présentant au moins un facteur de risque d'AVC. L'évaluation économique reprend l'essentiel des données sur les caractéristiques de référence des patients et l'effet des interventions de l'étude RE-LY. Le fabricant se fonde sur la documentation pertinente pour estimer l'impact à long terme sur la qualité de vie associée à la santé et les coûts médicaux de l'incapacité découlant des complications. L'analyse s'inscrit dans un horizon temporel de la vie entière (30 ans). Le fabricant en arrive aux coûts de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) de 9 041 \$ pour le dabigatran à raison de 150 mg deux fois par jour et de 29 994 \$ pour le dabigatran à la dose de 110 mg deux fois par jour, comparativement à la warfarine. La réduction de la mortalité et la baisse de l'incidence d'issues d'importance clinique, tels l'AVC et l'hémorragie cérébrale, grâce au dabigatran sont les deux principaux éléments qui modulent le coût de la QALY. Le fabricant n'évalue pas le rapport coût-efficacité du médicament en fonction de la maîtrise du RIN.

Le coût quotidien du dabigatran (3,20 \$) est supérieur à celui de la warfarine (0,06 \$ ou 1,16 \$ en incluant les coûts de la surveillance).

Observations de groupes de patients :

Programme commun d'évaluation des médicaments

Voici le résumé des observations transmises par trois groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- La prévention de l'AVC est un résultat important pour les patients.
- Les patients estiment que la warfarine est un traitement contraignant en raison des analyses sanguines fréquentes nécessaires et du risque d'interactions avec des aliments ou l'alcool. La surveillance du RIN peut devenir fastidieuse pour le patient et l'aidant et occasionner de l'absentéisme au travail. Les patients sont d'avis que certains opteront pour un traitement moins efficace, au péril d'un risque accru d'AVC, pour éviter les contraintes qu'impose le traitement par la warfarine et par crainte de subir des complications hémorragiques majeures.
- Selon un groupe, les patients s'attendent à ce que le dabigatran soit tout aussi efficace, voire plus efficace, que la warfarine quant à la baisse du risque d'AVC, mais qu'il améliore la qualité de vie parce qu'il ne nécessite pas de surveillance du RIN fréquente, qu'il ne provoque pas d'interactions avec des aliments ou l'alcool et qu'il diminue les incidents hémorragiques majeurs.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité note que la réduction du risque absolu de l'issue composée, principal critère de jugement, amenée par le dabigatran à la dose de 150 mg comparativement à la warfarine est de 0,6 %; autrement dit, 167 patients devraient être traités par le dabigatran à raison de 150 mg deux fois par jour durant un an, plutôt que par la warfarine à une dose adaptée, pour prévenir un AVC ou une embolie systémique.
- Le Comité fait remarquer que le dabigatran est contre-indiqué lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min et que la fonction rénale des patients âgés peut être sur le déclin ou imprévisible. La monographie du médicament recommande notamment de diminuer la dose chez la personne de 80 ans ou plus.
- Le Comité souligne que le dabigatran à la dose de 150 mg deux fois par jour ne peut satisfaire les attentes des groupes de patients quant à la baisse de l'incidence de l'hémorragie majeure puisqu'il n'est pas statistiquement différent de la warfarine sous cet angle.
- Le Comité ajoute qu'il n'y a rien pour contrecarrer l'action du dabigatran.

Membres du CCCEM présents :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk et James Silvius, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Réunion du 23 mars 2011

Membres du CCCEM absents :

Aucun

Conflits d'intérêts :

Un membre n'a pas participé aux délibérations en raison d'un conflit d'intérêts.

Réunion du 15 juin 2011

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 23 mars 2011; réexamen du CCCEM – le 15 juin 2011

page 5 sur 6

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 22 juin 2011

© ACMTS, 2011

Programme commun d'évaluation des médicaments

Membres du CCCEM absents :

Un membre.

Conflits d'intérêts :

Trois membres n'ont pas participé aux délibérations en raison d'un conflit d'intérêts.

À propos du présent document :

Le CCCEM 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 paraissent 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 CCCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, 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*.

La recommandation du CCCEM 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 CCCEM – le 23 mars 2011; réexamen du CCCEM – le 15 juin 2011

page 6 sur 6

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 22 juin 2011

© ACMTS, 2011