



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

APIXABAN

(Eliquis — Bristol-Myers Squibb Canada et Pfizer Canada)

Indication : la thromboembolie veineuse

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire l'apixaban sur les listes de médicaments assurés dans le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV) (thrombose veineuse profonde [TVP] et embolie pulmonaire [EP]) et la prévention de la récurrence de TVP et d'EP durant une période maximale de six mois pourvu que la condition ci-dessous soit respectée :

Condition :

- Le traitement par l'apixaban devrait se traduire par des économies pour le régime d'assurance médicaments comparativement au traitement par un autre nouvel anticoagulant oral (NACO).

Motifs de la recommandation :

- Un essai clinique comparatif et randomisé (ECR), l'étude AMPLIFY (N = 5 400), démontre que l'apixaban est non inférieur, mais pas supérieur, à l'énoxaparine suivie de la warfarine dans la réduction du risque de récurrence de TEV ou de décès liés à une TEV après six mois de traitement (risque relatif [RR] de 0,84; intervalle de confiance [IC] de 0,60 à 1,18).
- Aucune étude ne compare directement l'apixaban à d'autres NACO dans le traitement et la prévention de la TEV. Selon les résultats de sept comparaisons indirectes, l'apixaban n'est pas plus avantageux sur le plan clinique que les autres NACO dans le traitement de courte durée ou de longue durée de la TEV.
- Parce que le comparateur est le placebo dans l'essai clinique AMPLIFY-EXT (N = 2 486), l'effet bénéfique clinique relatif de l'apixaban comparativement aux autres options thérapeutiques dans le traitement de la TEV de plus de six mois est incertain.
- Dans l'étude AMPLIFY, l'apixaban s'est révélé statistiquement supérieur à l'énoxaparine suivie de la warfarine en ce qui a trait à l'hémorragie grave en six mois (RR de 0,31; IC à 95 % de 0,17 à 0,54); toutefois, le risque d'hémorragie grave associé à l'apixaban comparativement à celui que posent d'autres NACO est incertain en raison du manque de cohérence et des lacunes des comparaisons indirectes.
- L'analyse du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) reprenant la modélisation pharmacoéconomique du fabricant indique que les années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) et les coûts relatifs à l'apixaban sont semblables à ceux ayant trait au rivaroxaban et à l'énoxaparine suivie de la warfarine dans une période de traitement de six mois. Dans la comparaison entre l'apixaban et l'énoxaparine suivie de la warfarine,

Programme commun d'évaluation des médicaments

l'analyse du PCEM arrive à un rapport cout-utilité différentiel (RCUD) supérieur à 100 000 \$ l'AVAQ si la période de traitement s'étale sur 18 mois; par conséquent, l'apixaban n'est pas jugé rentable par rapport à l'énoxaparine suivie de la warfarine passés six mois de traitement.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la mise en marché de l'apixaban dans le traitement de la TEV (TVP et EP) et dans la prévention de la récurrence de TVP et d'EP. La posologie recommandée dans le traitement de la TVP ou de l'EP en phase aiguë est de 10 mg deux fois par jour pendant sept jours, puis de 5 mg deux fois par jour; la posologie recommandée dans la prévention continue de la récurrence de TEV est de 2,5 mg deux fois par jour après une période de traitement (de la TVP ou de l'EP) minimale de six mois. La durée de traitement est déterminée selon le cas après avoir soupesé les bienfaits du traitement et le risque d'hémorragie; le traitement sera de trois mois à tout le moins en présence de facteurs de risque temporaires, tandis qu'il sera de longue durée en présence de facteurs de risque permanents ou encore de TEV idiopathique.

Résumé des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : un examen méthodique d'ECR et d'études pivots, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par un groupe formé de patients et d'aidants en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les patients soulignent que leurs habitudes de vie sont bouleversées, surtout par la nécessité de prendre des médicaments à des moments précis ou à plusieurs reprises dans la journée.
- Bien que la capacité de vaquer aux activités soit intacte pour la majorité des patients, cela n'est pas le cas pour d'autres qui doivent abandonner des activités ou des tâches qu'ils ne sont plus capables d'accomplir, dont l'exercice physique ou soulever des objets. Un petit nombre d'entre eux ne peuvent plus reprendre le travail.
- La maladie a des répercussions sur les aidants. Certains affirment que la situation n'est pas plus problématique qu'avant, alors que d'autres ont de nouveaux défis à surmonter, se sentent dépassés, surchargés, anxieux, envahis par le stress, et doivent s'absenter du travail.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM couvre deux ECR. L'étude AMPLIFY (N = 5 400) évalue la non-infériorité de l'apixaban par rapport au régime composé d'énoxaparine et de warfarine dans le traitement de la TVP ou de l'EP symptomatique avérée avec risque de récurrence.

L'incidence de TEV récurrente symptomatique ou de décès liés à une TEV dans les six mois constitue le principal critère d'évaluation de l'efficacité. La non-infériorité sera établie si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % correspondant est en deçà de la marge de 1,8 pour ce qui est du RR et de 0,035 pour ce qui est de la différence de risque (DR). Si la non-infériorité est établie, alors la supériorité sur le plan des hémorragies graves, principal

paramètre de l'innocuité, sera mise à l'épreuve, puis ce sera la supériorité sur le plan de la TEV ou des décès liés à la TEV.

L'étude AMPLIFY-EXT (N = 2 486) évalue la supériorité de l'apixaban sur le placebo dans le traitement prolongé de la TEV chez le patient ayant présenté déjà une TVP ou une EP symptomatique, soumis à une anticoagulothérapie pendant 6 à 12 mois et qui n'a pas subi de récurrence de TEV durant le traitement. Les patients ayant participé à l'étude AMPLIFY étaient admissibles à l'étude AMPLIFY-EXT; ils représentent 34 % de la population à l'étude.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a retenu les critères que voici :

- La récurrence de TEV ou le décès lié à une TEV — paramètre composite englobant la TVP ou l'EP symptomatique récurrente non mortelle et le décès lié à une TEV.
- La récurrence de TEV ou le décès toutes causes confondues — paramètre composite englobant la TVP ou l'EP symptomatique récurrente non mortelle et le décès toutes causes confondues.
- L'hémorragie grave — hémorragie manifeste aiguë accompagnée d'une chute du taux d'hémoglobine de 2 g/dl ou plus ou d'une transfusion de deux unités ou plus de concentrés de globules rouges ou de 1 000 ml ou plus de sang total, ou hémorragie dans une zone critique ou hémorragie fatale.
- Les incidents indésirables graves, l'ensemble des incidents indésirables, les abandons pour cause d'effets indésirables et les effets néfastes notables.

Efficacité

Traitement de la thromboembolie veineuse en phase aiguë (AMPLIFY)

- L'apixaban se révèle non inférieur, mais pas supérieur, à l'énoxaparine suivie de la warfarine sous l'angle du principal critère d'efficacité de la TEV récurrente ou des décès liés à une TEV en six mois de traitement. Dans la comparaison entre l'apixaban et le couple énoxaparine et warfarine, le RR va comme suit :
 - Population vue selon l'intention de traiter : 0,84 (IC à 95 % de 0,60 à 1,18); $P < 0,0001$ pour ce qui est de la non-infériorité.
- La proportion de patients qui subissent un incident dans la catégorie des TVP non mortelles, des EP non mortelles, des décès liés à une TEV ou des décès toutes causes confondues est faible dans l'étude AMPLIFY, et il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'apixaban et le couple énoxaparine et warfarine sous ces aspects. La proportion de patients subissant ces incidents et le RR correspondant vont comme suit (apixaban contre énoxaparine et warfarine) :
 - TVP non mortelle : 0,8 % contre 1,3 %;
 - EP non mortelle : 1,0 % contre 0,9 %;
 - Décès liés à une TEV : 0,4 % contre 0,6 %;
 - Décès toutes causes confondues : 1,6 % contre 2,0 %; 0,79 (IC à 95 % de 0,53 à 1,19).
- La proportion de patients devant être hospitalisés pendant le traitement par le médicament à l'étude est légèrement plus faible dans le groupe de l'apixaban que dans le groupe de l'énoxaparine et de la warfarine. Le séjour hospitalier est plus court de deux jours en moyenne pour les patients du groupe de l'apixaban

Programme commun d'évaluation des médicaments

comparativement aux patients hospitalisés du groupe de l'énoxaparine suivie de la warfarine ([REDACTED]). Il n'y a pas de mention d'analyse statistique de ces paramètres.

Prévention de la récurrence de la thromboembolie veineuse (AMPLIFY-EXT)

- L'apixaban s'avère statistiquement supérieur au placebo quant à la proportion de patients aux prises avec une TEV ou décédant (toutes causes confondues) (3,8 % pour l'apixaban contre 11,6 % pour le placebo) et à la proportion de patients subissant une TEV ou décédant d'une TEV ([REDACTED]). Le RR (apixaban contre placebo) va comme suit :
 - TEV ou décès liés à une TEV : [REDACTED]; $P < 0,0001$ pour ce qui est de la supériorité.
 - TEV ou décès toutes causes confondues : 0,33 (IC à 95 % de 0,22 à 0,48); $P < 0,0001$ pour ce qui est de la supériorité.
- L'apixaban est statistiquement supérieur au placebo pour ce qui est de la proportion de patients qui subissent une TVP non mortelle ($P < 0,0001$). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'apixaban et le placebo en ce qui a trait à l'EP non mortelle, au décès lié à une TEV et à la mortalité toutes causes confondues. Le RR de ces paramètres va comme suit :
 - TVP non mortelle : [REDACTED]
 - EP non mortelle : [REDACTED]
 - Décès liés à une TEV : [REDACTED]
 - Mortalité toutes causes confondues : [REDACTED]
- La proportion de patients devant être hospitalisés est légèrement plus faible dans le groupe de l'apixaban que dans le groupe du placebo (5,0 % contre 7,5 %). Le séjour hospitalier est plus court de [REDACTED] en moyenne pour les patients du groupe de l'apixaban que pour les patients du groupe du placebo ([REDACTED]). Il n'y a pas de mention d'analyse statistique de ces paramètres.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Traitement de la thromboembolie veineuse en phase aiguë (AMPLIFY)

- Les résultats de l'étude AMPLIFY illustrent la supériorité de l'apixaban sur le couple énoxaparine et warfarine en ce qui a trait à l'hémorragie grave, principal paramètre de l'innocuité (RR de 0,31; IC à 95 % de 0,17 à 0,54, $P < 0,0001$ pour ce qui est de la supériorité). L'apixaban est également supérieur à l'énoxaparine suivie de la warfarine pour ce qui est de l'hémorragie non grave, mais d'importance clinique (RR de 0,48; IC à 95 % de 0,38 à 0,60, $P < 0,0001$ pour ce qui est de la supériorité). L'hémorragie fatale (un patient traité par l'apixaban et deux traités par l'énoxaparine et la warfarine), l'hémorragie intracrânienne (respectivement 3 et 6 patients) et l'hémorragie digestive (respectivement 6 et 17 patients) sont les incidents hémorragiques notables.
- Dans le groupe de l'apixaban, 16 % des participants rapportent un incident indésirable grave à tout le moins, alors que 15 % des patients du groupe de l'énoxaparine et de la warfarine en subissent un. Les incidents indésirables graves les plus fréquents sont [REDACTED].

- En ce qui a trait aux incidents indésirables en général, 67 % des patients du groupe de l'apixaban et 72 % des patients du groupe de l'énoxaparine et de la warfarine font état d'un incident à tout le moins.
- Les abandons pour cause d'effets indésirables sont en proportion de 6,1 % et de 7,4 % respectivement dans les groupes de l'apixaban et de l'énoxaparine suivie de la warfarine.

Prévention de la récurrence de la thromboembolie veineuse (AMPLIFY-EXT)

- Dans l'étude AMPLIFY-EXT, la comparaison entre l'apixaban et le placebo dans la prévention de la TEV à long terme se solde par des résultats non concluants au sujet de l'hémorragie grave, principal paramètre de l'innocuité. Les résultats sont pour le moins incertains en raison du petit nombre d'incidents rapportés dans les deux groupes (2 pour l'apixaban et 4 pour le placebo).
- Les patients qui subissent un incident indésirable grave à tout le moins sont dans une proportion respective de 13 % et de 19 % des groupes de l'apixaban et du placebo. Les incidents indésirables graves les plus courants sont [REDACTED].
- Dans le groupe de l'apixaban, 71 % des participants rapportent un incident indésirable à tout le moins, alors que 73 % des patients du groupe du placebo en subissent un.
- Les abandons pour cause d'effets indésirables sont en proportion de 8,0 % et de 16,2 % respectivement des groupes de l'apixaban et du placebo. Les motifs d'abandon les plus fréquemment invoqués sont [REDACTED].

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant compare l'apixaban à une héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine) suivie d'un antagoniste de la vitamine K (warfarine) et à des NACO, dont le rivaroxaban et le dabigatran, dans le traitement anticoagulant la TEV et la prévention de la récurrence dans l'horizon temporel de la vie entière; la perspective est celle d'un payeur public des services de santé. L'analyse comporte deux scénarios de référence : la phase de traitement aigu de 6 mois et le traitement prolongé de 18 mois. Dans la première phase, tous les comparateurs sont utilisés pendant six mois, alors que dans la dernière, les NACO sont utilisés pendant 18 mois, tandis que l'énoxaparine et la warfarine ne sont utilisées que pendant 6 mois, les 12 autres mois se déroulant sans traitement. Le modèle Markov incorpore 13 états de santé (selon la nature de l'épisode de TEV initial, de l'épisode de TEV récurrent, des incidents indésirables, et le décès) et prévoit des cycles de trois mois. La modélisation s'amorce au premier épisode de TEV, classé comme EP initiale ou TVP initiale. La détermination du risque de TEV et de décès lié à une TEV, du risque d'hémorragie grave ou d'hémorragie non grave, mais d'importance clinique ainsi que du taux de cessation du traitement est fonction des résultats de deux métaanalyses en réseau financées par le fabricant, l'une pour ce qui est du traitement aigu, l'autre pour le traitement prolongé de la TEV. Les coefficients de désutilité rattachés aux incidents sont tirés de sources d'information publiées externes (pas les essais cliniques AMPLIFY). Le cout de chaque incident est établi selon l'Initiative ontarienne de cout par cas principalement. Le cout unitaire des médicaments provient de la liste des médicaments du Programme de médicaments de l'Ontario. Le cout de la surveillance du rapport international normalisé (RIN) et de l'administration de l'énoxaparine est établi en fonction de postulats au sujet du nombre de patients effectuant la surveillance du RIN à domicile et s'administrant eux-mêmes l'héparine de bas poids moléculaire.

Dans le scénario de référence du fabricant, l'apixaban domine (moins cher, plus d'AVAQ) les autres NACO dans les périodes de 6 mois et de 18 mois. Comparativement à l'énoxaparine couplée à la warfarine, l'apixaban domine dans l'analyse du traitement de six mois et il se traduit par un RCUd de 4 310 \$ l'AVAQ dans l'analyse du traitement de 18 mois.

Le PCEM a cerné des lacunes dans l'évaluation pharmacoéconomique présentée par le fabricant, notamment l'incertitude au sujet des résultats des métaanalyses en réseau, la surestimation des coûts d'administration et de surveillance du traitement par l'énoxaparine suivie de la warfarine, l'application de différents coefficients de désutilité rattachés au traitement pour ce qui est du couple énoxaparine et warfarine et la comparaison entre l'apixaban administré durant 18 mois et l'énoxaparine et la warfarine pendant 6 mois seulement dans la phase de traitement prolongé. Les analyses du PCEM qui tiennent compte de ces limites indiquent que, pendant la phase de traitement aigu (6 mois), il est fort probable que l'apixaban procure autant d'AVAQ au même coût que le rivaroxaban et l'énoxaparine suivie de la warfarine. Pour ce qui est de la phase de traitement prolongé (18 mois), le RCUd associé à l'apixaban comparativement à l'énoxaparine couplée à la warfarine pourrait dépasser les 100 000 \$ l'AVAQ.

L'apixaban se vend au prix de 1,60 \$ le comprimé, quelle que soit la teneur (2,5 mg ou 5 mg). Si l'on considère seulement le coût du médicament, le traitement de six mois par l'apixaban à la posologie recommandée coûte 604,80 \$, ce qui est plus cher que le traitement de six mois par le rivaroxaban (576,52 \$) ou par l'énoxaparine et la warfarine (292,18 \$ à 301,28 \$ pour sept jours d'énoxaparine au prix de 39,92 \$ par jour pour le patient de 70 kg et la suite du traitement par la warfarine au coût de 0,07 \$ à 0,12 \$ par jour en excluant le coût de la surveillance et celui de l'administration du médicament).

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- La question de la durée optimale de traitement de la TEV demeure entière. Selon les recommandations des principaux guides de pratique et l'expertise professionnelle dans ce domaine, la décision de prolonger l'anticoagulation devrait passer par l'évaluation des bienfaits et des risques individuels.
- Le PCEM a passé en revue deux comparaisons indirectes transmises par le fabricant ainsi que cinq comparaisons indirectes publiées qui évaluent l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban comparativement à d'autres anticoagulants, dont des NACO, dans le traitement de la TEV en phase aiguë et la prévention continue de la TEV. Les métaanalyses indiquent que l'apixaban est tout aussi efficace que d'autres NACO dans le traitement immédiat et prolongé de la TEV et qu'il est également aussi sûr à tout le moins que les autres NACO en ce qui a trait au risque d'hémorragie.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- L'absence d'études comparant directement l'apixaban et d'autres NACO dans le traitement et la prévention de la TEV.
- L'efficacité relative de l'apixaban par comparaison avec la warfarine à long terme dans la prévention de la récurrence de TEV.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 8 avril 2015

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 a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

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'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.