



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

RIVAROXABAN (Xarelto – Bayer Inc.)

Nouvelle indication : traitement de la thrombose veineuse profonde sans embolie pulmonaire symptomatique

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire le rivaroxaban pour le traitement d'une durée maximale de six mois de la thrombose veineuse profonde (TVP) chez les patients qui ne présentent pas d'embolie pulmonaire (EP) symptomatique.

Motifs de la recommandation

1. Au cours d'un important essai comparatif et randomisé (ECR) mené auprès de patients souffrant de TVP aiguë symptomatique sans EP symptomatique (essai EINSTEIN DVT), on a conclu, sur la foi de l'incidence de la TVP récurrente ou de l'EP, que le rivaroxaban n'était pas inférieur à un traitement d'association par l'énoxaparine et un antagoniste de la vitamine K (AVK). La majorité des patients ont été traités pendant six mois ou moins; on a donc peu de données cliniques comparatives sur des durées de traitement de plus de six mois.
2. Selon de nouveaux examens de l'analyse coût-utilité du fabricant effectués par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), le rivaroxaban, au prix proposé, semble être plus économique que l'association énoxaparine-warfarine quand la durée du traitement est de trois mois et probablement sans effet sur les coûts quand la durée du traitement est de six mois.

Remarque

Le Comité a fait remarquer que la généralisabilité des résultats de l'essai EINSTEIN DVT est limitée au niveau de certaines populations de patients, par exemple les patients cancéreux.

Contexte

Cette demande concernant le rivaroxaban est pour la nouvelle indication approuvée par Santé Canada, soit le traitement de la TVP chez les patients qui ne présentent pas d'EP symptomatique. Le rivaroxaban est un anticoagulant qui inhibe directement le facteur Xa. Il est présenté en comprimés à 15 mg et 20 mg à prendre par voie orale pour cette indication. La dose approuvée par Santé Canada pour cette indication est de 15 mg deux fois par jour pendant trois semaines et de 20 mg une fois par jour par la suite.

Historique de la présentation

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) avait déjà évalué le rivaroxaban pour une autre indication, soit la prévention de la thromboembolie veineuse chez les patients qui ont subi une arthroplastie totale de la hanche ou du genou, et recommandé une « inscription avec critères/conditionnelle » (voir l'Avis de recommandation finale du CCCEM du 17 décembre 2008). Le CCEM avait aussi déjà évalué le rivaroxaban pour une autre indication, soit la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients qui présentent une fibrillation auriculaire à qui un traitement anticoagulant convient, et recommandé une « inscription avec critères/conditionnelle » (voir l'Avis de recommandation finale du CCEM du 19 avril 2012).

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 le rivaroxaban et une critique de l'évaluation pharmaco-économique 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 un ECR de non-infériorité ouvert mené auprès de patients souffrant de TVP proximale aiguë symptomatique sans EP symptomatique. Les sujets de l'essai EINSTEIN DVT (N = 3449) ont été randomisés pour recevoir le rivaroxaban (15 mg deux fois par jour pendant trois semaines et 20 mg une fois par jour par la suite) ou un traitement habituel, soit une association d'énoxaparine (1 mg/kg par voie sous-cutanée deux fois par jour) et d'un AVK, ajusté de façon à maintenir un rapport international normalisé (RIN) de 2,0 à 3,0. L'énoxaparine était abandonnée après au moins cinq jours de traitement concomitant, une fois que le RIN cible avait été obtenu deux jours de suite. Dans le groupe traité par l'association énoxaparine-AVK, la durée médiane du traitement par l'énoxaparine a été de huit jours (intervalle interquartile : six à onze jours) et, chez la majorité des patients, la warfarine a été l'AVK utilisé.

La durée du traitement, fixée par l'investigateur au moment de la randomisation, pouvait être de trois, six ou douze mois, selon le profil de risque du patient et les lignes directrices thérapeutiques locales.

Au total, 82 % des patients traités par le rivaroxaban ont terminé le traitement, par rapport à 80 % de ceux traités par l'association énoxaparine-AVK. On avait prévu un traitement de douze mois chez 25 % (n = 872) des patients, mais seulement 2,6 % (n = 90) des patients ont reçu le médicament à l'étude pendant douze mois.

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, TVP récurrente, EP, hémorragie et utilisation des ressources en santé.

Le principal critère d'évaluation de l'essai EINSTEIN DVT était l'incidence de la thromboembolie veineuse récurrente symptomatique, critère composite comprenant la TEV récurrente, l'EP non mortelle ou l'EP mortelle. Les événements étaient confirmés par un comité décisionnel central

qui ignorait de quel groupe les patients faisaient partie. On a tenu compte de tous les événements confirmés jusqu'à la fin de la durée prévue du traitement, indépendamment de la durée réelle du traitement. Pour que le rivaroxaban soit jugé non inférieur à l'association énoxaparine-AVK, la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) de 95 % du rapport des risques instantanés (RRI) ne devait pas dépasser 2,0.

L'hémorragie cliniquement significative, principal critère d'évaluation de l'innocuité, était un critère composite qui comprenait l'hémorragie majeure et l'hémorragie non majeure cliniquement significative. On jugeait qu'une hémorragie était majeure si elle était cliniquement manifeste et si au moins un des facteurs suivants s'appliquait :

- chute du taux d'hémoglobine de 20 g par litre (2 g/dL) ou plus
- transfusion d'au moins deux unités de globules rouges concentrés ou de sang entier
- hémorragie rétro-péritonéale, intracrânienne, d'un organe critique ou contribuant au décès.

Résultats

Effacité potentielle ou réelle

- La proportion des patients de la population per protocole ayant présenté une thromboembolie veineuse récurrente symptomatique (principal critère d'évaluation) a été inférieure dans le groupe traité par le rivaroxaban (2,1 %) que dans celui recevant l'association énoxaparine-AVK (2,9 %) et on a démontré la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à l'association énoxaparine-AVK (RRI [IC de 95 %] : 0,70 [0,44 à 1,10]). La supériorité du rivaroxaban sur l'association énoxaparine-AVK n'a été démontrée ni dans la population en intention de traiter, ni dans la population per protocole.
- Pour ce qui est du critère secondaire d'évaluation de l'efficacité (qui était composite et comprenait la thromboembolie veineuse récurrente et la mortalité toutes causes confondues), les résultats ont été conformes à ceux obtenus pour le principal critère d'évaluation.
- Les données sur l'utilisation des ressources en santé ont globalement été semblables dans le groupe traité par le rivaroxaban et dans celui traité par l'association énoxaparine-AVK pour ce qui est du nombre de consultations de fournisseurs de soins, d'hospitalisations (et de la durée des séjours à l'hôpital), d'admissions aux soins intensifs, de réadaptations et de tests diagnostiques.

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

- Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les groupes traités pour ce qui est de la mortalité, avec *[données confidentielles sur la mortalité retirées à la demande du fabricant, en vertu des CDR Confidentiality Guidelines]*.
- Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les traitements pour ce qui est de l'incidence des hémorragies cliniquement significatives (8,1 % dans les deux groupes traités); RRI (IC de 95 %) : 0,97 (0,76 à 1,22).
- Dans le groupe traité par le rivaroxaban, 0,8 % des patients ont présenté une hémorragie majeure, par rapport à 1,2 % des patients du groupe traité par l'association énoxaparine-AVK; RRI (IC de 95 %) : 0,65 (0,33 à 1,28).
- L'incidence de tous les effets indésirables et des effets indésirables graves a été semblable dans les deux groupes traités.

Coût et rentabilité

Le fabricant a effectué une analyse coût-utilité chez les adultes atteints de TVP symptomatique sans EP pour comparer le rivaroxaban à une association d'énoxaparine (deux fois par jour pendant huit jours) et de warfarine (à compter du neuvième jour) pendant un horizon de cinq ans. Le modèle de Markov comprenait les états de santé qui décrivent la prise en charge et les conséquences de la thromboembolie veineuse. Les intrants cliniques du modèle économique étaient fondés sur l'essai EINSTEIN DVT. Dans son analyse, le fabricant a, en raison des données des essais cliniques, tenu compte des durées de traitement de trois et six mois. Il a estimé les répercussions à long terme du traitement en se fondant sur les comptes rendus publiés. Selon le fabricant, le rivaroxaban est dominant par rapport à l'association énoxaparine-warfarine quand les patients sont traités pendant trois ou six mois, mais les gains au chapitre des années de vie pondérées par la qualité (QALY) sont petits (0,001 à 0,003).

Selon le PCEM, l'analyse du fabricant comporte un certain nombre de lacunes : le fabricant a supposé que le séjour à l'hôpital était plus court chez les patients traités par le rivaroxaban, ce qui pourrait ne pas s'appliquer dans le contexte canadien; la durée du traitement par le rivaroxaban influe sur les coûts ou sur les économies; et en raison des petits gains au chapitre des QALY, pour ce qui est de la rentabilité, les résultats des analyses de sensibilité sont instables. Selon de nouvelles analyses de ces paramètres effectuées par le PCEM, le rivaroxaban serait plus économique quand la durée du traitement est de trois mois et probablement sans effet sur les coûts quand la durée du traitement est de six mois.

Le coût quotidien du rivaroxaban est de 5,68 \$ pendant les 21 premiers jours (15 mg deux fois par jour) et de 2,84 \$ par la suite (20 mg par jour). L'autre traitement est une association composée d'une héparine de faible poids moléculaire et de la warfarine : l'énoxaparine, qui est administrée pendant les cinq à dix premiers jours, coûte chaque jour entre 20,50 \$ (1,5 mg/kg par jour) et 30,75 \$ (1 mg/kg deux fois par jour), et la warfarine, qui est administrée par la suite, coûte 0,07 \$ par jour (sans compter les coûts de la surveillance).

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

- Selon le Comité, quand le traitement de la TVP doit durer plus de six mois, on peut dans la majorité des cas faire passer les patients à un AVK, en respectant la période de transition décrite dans la monographie de produit.
- De l'avis du Comité, au Canada, la majorité des patients atteints de TVP sans EP symptomatique sont traités à titre externe.

Membres du CCEM

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

Réunion du 18 juillet 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 demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

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.