



ACMTS

## Programme commun d'évaluation des médicaments — Sommaire

Juin 2016

<b>Médicament</b>	Apixaban (Eliquis)
<b>Indication</b>	Traitement de la thromboembolie veineuse veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) et prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire récidivantes.
<b>Demande d'inscription</b>	Traitement de la thromboembolie veineuse veineux (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) et prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire récidivantes.
<b>Fabricants</b>	Bristol-Myers Squibb Canada et Pfizer Canada

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS a tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à [corporateservices@cadth.ca](mailto:corporateservices@cadth.ca).

## SOMMAIRE

### Introduction

La thromboembolie veineuse (TEV), laquelle comprend la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP), engendre une augmentation de la mortalité et de la morbidité<sup>1,2</sup> et représente, de ce fait, une préoccupation sanitaire majeure. Les signes et symptômes de la thrombose veineuse profonde consistent en une douleur unilatérale de la jambe, un gonflement, une sensibilité, une augmentation de la température ainsi qu'une proéminence des veines superficielles. Le tableau clinique de l'EP se caractérise par des signes et symptômes non spécifiques pouvant inclure la dyspnée, la douleur thoracique, la toux, l'hémoptysie et la syncope<sup>3</sup>. Le traitement anticoagulant vise à traiter l'épisode actuel et à prévenir les récurrences de la TEV<sup>1</sup>. L'anticoagulation initiale est obtenue au moyen des options thérapeutiques parentérales, notamment les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)<sup>4</sup>. Cependant, l'utilisation d'un antagoniste oral de la vitamine K (AVK) tel que la warfarine, initié à l'amorce du traitement parentéral, est généralement privilégiée pour le traitement de longue durée de la thromboembolie veineuse<sup>1,4</sup>. Malgré son utilisation répandue, la warfarine pose certains problèmes<sup>4-6</sup> et nécessite une étroite surveillance. L'anticoagulation doit être maintenue pendant au moins trois mois. Cependant, prolonger le traitement au-delà de ce délai peut s'avérer bénéfique chez les patients présentant des facteurs de risque persistants ou qui sont atteints de TEV idiopathique récidivante ou spontanée<sup>4</sup>.

L'apixaban est un inhibiteur actif direct du facteur Xa, administré par voie orale<sup>6-8</sup>. Ce médicament est indiqué par Santé Canada pour le traitement de la TEV (TVP et EP) et la prévention des TVP et EP récidivantes<sup>7</sup>. Le fabricant a demandé le remboursement de l'apixaban selon les indications de Santé Canada. L'objectif du présent rapport était d'effectuer un examen systématique des effets bénéfiques et nocifs de l'apixaban dans le traitement de la TEV, c.-à-d. la TVP et l'EP, et la prévention de la TVP et de l'EP récidivantes.

### Données et résultats

#### Études incluses

L'examen systématique du PCEM porte sur deux essais contrôlés randomisés (ECR) à double insu (DI) commandités par le fabricant. AMPLIFY (N = 5 400)<sup>9,10</sup> a évalué la non-infériorité (NI) de l'apixaban par rapport à l'association énoxaparine-warfarine dans le traitement de courte durée de la TEV chez le patient adulte présentant une TVP ou une EP proximale symptomatique avec risque de récurrence. Les patients randomisés à l'apixaban ont reçu une posologie de 10 mg deux fois par jour pendant sept jours, suivie de 5 mg deux fois par jour pendant six mois. L'incidence de TEV récidivante symptomatique ou de mortalité liée à une TEV dans les six mois représentait le principal critère d'efficacité. La NI était établie si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % correspondant se situait en deçà de la marge de 1,8 pour ce qui est du risque relatif (RR) et de 0,035 pour ce qui est de la différence de risque (DR). Si la NI était démontrée, alors la supériorité sur le plan de l'hémorragie grave, principal critère d'innocuité, était mise à l'épreuve, suivie de la supériorité sur le plan de la TEV ou de la mortalité liée à la TEV, principal critère d'efficacité.

AMPLIFY-EXT (N = 2 486)<sup>11,12</sup> est une étude pivotale visant à évaluer la supériorité de l'apixaban par rapport au placebo dans la prévention continue de la TEV chez les patients ayant suivi un traitement anticoagulant d'une durée de 6 à 12 mois une fois le diagnostic de TVP ou de EP symptomatique posé, sans avoir subi de récurrence de la TEV. Conformément à la dose recommandée par Santé Canada, ont été sélectionnés les patients recevant l'apixaban 2,5 mg deux fois par jour dans l'étude AMPLIFY-EXT. Le

principal critère d'efficacité était l'incidence de TEV récidivante symptomatique ou la mortalité toutes causes confondues après 12 mois de traitement.

Les études AMPLIFY et AMPLIFY-EXT ont été menées selon une méthodologie rigoureuse et AMPLIFY fournit des preuves concernant l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban dans le traitement de courte durée de la TEV. Cependant, l'utilisation d'un placebo comme comparateur dans l'étude AMPLIFY-EXT est considérée comme une limitation majeure. Bien que l'incertitude demeure quant à la durée optimale du traitement, les principales lignes directrices<sup>4</sup> et l'expérience d'un spécialiste en pratique clinique suggèrent que la population de patients participant à l'étude AMPLIFY-EXT aurait dû être traitée avec un anticoagulant plutôt qu'un placebo. Par conséquent, les preuves permettant de comparer directement l'apixaban à d'autres anticoagulants dans le cadre d'un traitement dépassant six mois chez les patients à risque de TEV récidivante sont insuffisantes. De même, il existe peu de preuves directes permettant de comparer l'apixaban à d'autres nouveaux anticoagulants oraux (NACO), comme le dabigatran et le rivaroxaban, étant donné que ces médicaments n'ont pas été inclus comme éléments de comparaison dans l'essai AMPLIFY ou AMPLIFY-EXT.

### Efficacité

Les résultats de l'étude AMPLIFY pour le traitement de courte durée de la TEV satisfont aux marges prédéterminées de NI (RR = 1,8 et DR = 0,035) sur le plan de la TEV récidivante ou de la mortalité liée à la TEV, principal critère d'efficacité, au terme de six mois de traitement. L'utilisation de l'apixaban était associée à un RR = 0,84 chez la population en intention de traiter (IT) (IC à 95 %, 0,60 à 1,18;  $P < 0,0001$  pour la NI) et un RR = [REDACTED] chez la population traitée selon le protocole (TP) (IC à 95 % [REDACTED],  $P$  [REDACTED]). L'efficacité relative de l'apixaban ne s'est pas révélée statistiquement significativement supérieure à l'association énoxaparine-warfarine. Les résultats du critère secondaire d'efficacité de la TEV récidivante ou de la mortalité toutes causes confondues étaient conformes à ceux du principal critère d'efficacité pour ce qui a trait à la NI de l'apixaban par rapport à l'association énoxaparine-warfarine. Dans l'ensemble, les résultats de l'étude AMPLIFY suggèrent que l'efficacité de l'apixaban est similaire à celle de l'association énoxaparine-warfarine pour le traitement de courte durée de la TEV (jusqu'à six mois).

L'étude AMPLIFY-EXT fournit des preuves portant sur l'évaluation de la prévention continue de la TEV (jusqu'à 12 mois, suivant 6 à 12 mois de traitement initial). Les résultats du critère principal de la TEV récidivante ou de la mortalité toutes causes confondues démontrent la supériorité de l'apixaban par rapport au placebo après 12 mois de traitement (18 à 24 mois de traitement anticoagulant au total). L'utilisation de l'apixaban était associée à un RR = 0,33 (IC à 95 % de 0,22 à 0,48;  $P < 0,0001$  pour la supériorité). Une proportion beaucoup plus élevée de patients dans le groupe de traitement par placebo ont subi une récurrence de la TEV (11,6 %) comparativement au groupe recevant l'apixaban (3,8 %), ce qui suggère que l'utilisation du placebo n'était pas appropriée chez cette population de patients.

Pour résoudre la question de l'absence de preuves directes comparatives concernant l'apixaban et les NACO, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS a examiné deux comparaisons indirectes (CI) soumises par le fabricant ainsi que cinq CI publiées évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban par rapport aux autres anticoagulants, y compris les NACO, dans le traitement de courte durée et la prévention continue de la TEV. Les résultats de ces CI sont compatibles avec la conclusion qu'il n'existe aucune différence majeure entre l'efficacité des NACO dans le traitement et la prévention de la TEV récidivante, tant à court terme (jusqu'à six mois) qu'à long terme (jusqu'à 12 mois), étant donné qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les traitements sur le plan des résultats de la TEV et de la mortalité liée à la TEV, l'EP non mortelle, la TVP, l'infarctus du

myocarde, l'interruption du traitement en général et la mortalité toutes causes confondues entre les traitements. Cependant, le nombre restreint des études disponibles aux fins de CI et la rareté des événements analysés signifient que l'hétérogénéité entre les études rend les conclusions relatives à l'efficacité comparative très incertaines.

### Effets nuisibles

Les résultats de l'étude AMPLIFY illustrent la supériorité de l'apixaban sur l'association énoxaparine-warfarine pour ce qui a trait à l'hémorragie grave, principal critère d'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'hémorragie mortelle (un patient traité par l'apixaban et deux patients traités par l'énoxaparine + la warfarine), l'hémorragie intracrânienne (respectivement 3 et 6 patients) et l'hémorragie gastro-intestinale (respectivement ■ et ■ patients) représentent les effets nocifs notables. Par ailleurs, l'apixaban est également supérieur à l'association énoxaparine-warfarine en ce qui concerne l'hémorragie mineure, mais d'importance clinique, (RR de 0,48; IC à 95 % de 0,38 à 0,60,  $P < 0,0001$  pour la supériorité).

La mortalité, de même que l'incidence globale des événements indésirables graves (EIG) observés au cours de l'étude AMPLIFY, ne diffèrent pas significativement entre l'apixaban et l'association énoxaparine-warfarine et ne sont pas plus élevés au taux auquel on pourrait s'attendre chez cette population de patients en pratique clinique. La fréquence des EIG les plus fréquemment signalés était « semblable » et « faible » (moins de 1,5 %) pour les deux traitements, et les événements incluaient l'EP, la TVP, la pneumonie, le surdosage, l'hémorragie gastro-intestinale et l'hématurie. La proportion de patients touchés par des événements indésirables (EI) était légèrement plus faible avec l'apixaban par rapport à l'association énoxaparine-warfarine (67 % contre 72 %, respectivement). Peu de patients ont abandonné le traitement en raison d'EI dans les deux groupes de traitement.

Dans l'étude AMPLIFY-EXT, la comparaison entre l'apixaban et le placebo quant à la prévention continue de la TEV se solde par des résultats non concluants sur le plan de l'hémorragie grave, principal critère d'innocuité. Les résultats sont pour le moins incertains en raison du petit nombre d'incidents signalés dans les deux groupes (2 pour l'apixaban et 4 pour le placebo). L'utilisation de l'apixaban est associée à moins de décès par rapport au placebo (■ pour l'apixaban contre ■ pour le placebo), d'EIG (13,3 % contre 19,1 %, respectivement) et d'abandons en raison d'événements indésirables (ACEI) (8,0 % contre 16,2 %, respectivement), mais ces résultats représentent la proportion la plus élevée de patients signalant un épisode de TVP ou d'EP causé par l'absence d'effet thérapeutique dans le groupe placebo. Des proportions similaires de patients ont subi des EI dans les deux groupes de traitement (71,0 % et 73,4 %, respectivement). Les EI les plus fréquemment signalés étaient semblables à ceux de l'étude AMPLIFY.

Les résultats des deux CI soumises par le fabricant et les cinq CI publiées sur l'innocuité de l'apixaban par rapport aux autres anticoagulants, dont les NACO, ont donné lieu à des résultats incohérents pour ce qui a trait à l'hémorragie, étant donné que l'apixaban n'a pas systématiquement démontré sa supériorité sur les NACO dans ce domaine. Plus précisément, les CI sur le traitement de courte durée ont démontré que l'apixaban était beaucoup moins susceptible de provoquer des hémorragies graves comparativement au dabigatran, sans que ce soit toutefois le cas comparativement au rivaroxaban. En revanche, selon la CI sur le traitement de longue durée, le rivaroxaban était associé à un risque significativement plus élevé d'hémorragie grave ou mineure, mais d'importance clinique, par rapport à l'apixaban, les résultats entre l'apixaban et le dabigatran dans ce domaine ne révélant toutefois aucune différence. Les résultats des CI publiées sur le traitement de courte durée étaient similaires à ceux de l'analyse du fabricant en ce sens que l'on note certaines différences entre l'apixaban et les autres NACO

sur le plan des hémorragies majeures. Cependant, les résultats issus de toutes les CI évaluant le traitement de longue durée, à l'exception d'une seule, diffèrent de ceux du fabricant en omettant de détecter les différences dans les hémorragies majeures ou mineures, mais d'importance clinique, associées aux NACO. Compte tenu des lacunes des CI susmentionnées (plus particulièrement, le nombre restreint d'études) et l'occurrence rare d'hémorragie, il subsiste un degré élevé d'incertitude liée à l'interprétation des risques comparatifs des hémorragies associées à l'apixaban par rapport aux autres NACO.

### **Conclusions**

Les résultats de l'étude AMPLIFY démontrent que l'apixaban est non inférieur, mais pas supérieur, à l'association énoxaparine-warfarine dans le traitement de courte durée de la TEV (jusqu'à une période de six mois) chez les patients présentant un risque de TEV récidivante, sur la base de la fréquence de la TEV symptomatique récurrente ou de la mortalité associée à la TEV. Dans cette même étude, l'apixaban est associé à un nombre d'hémorragies significativement moindre par rapport à l'association énoxaparine-warfarine. Les résultats de l'étude AMPLIFY-EXT révèlent que l'apixaban est supérieur au placebo pour ce qui a trait à la prévention à long terme (jusqu'à 12 mois) des TEV, sur la base de la fréquence de la TEV symptomatique récidivante ou de la mortalité toutes causes confondues. Toutefois, les faibles taux d'évènements dans cette étude rendent impossible toute conclusion au sujet de l'effet hémorragique relatif de l'apixaban par rapport au placebo. Les résultats des deux CI soumises par le fabricant et les cinq CI publiées sur l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban par rapport aux autres NACO étaient compatibles avec la conclusion que l'apixaban est aussi efficace que les NACO pour le traitement et la prévention de la TEV, et ce, à la fois pour les traitements de courte et de longue durée, et que l'apixaban est tout au moins aussi sûr que les autres NACO sur le plan du risque d'hémorragie.

## SOMMAIRE DU PCEM SUR ELIQUIS

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS

	AMPLIFY <i>Traitement de courte durée de la TEV</i>		AMPLIFY-EXT <i>Prévention continue de la TEV</i>	
	Apixaban	Énoxaparine + warfarine	Apixaban 2,5 mg	Placébo
Critère clé d'efficacité	N = 2 691	N = 2 704	N = 840	N = 829
<b>TEV symptomatique (TVP ou EP non mortelle)/mortalité liée à la TEV</b>				
Analyse de l'IT, n (%)	59 (2,3), N = 2 609	71 (2,7), N = 2 635	██████	██████
RR (IC à 95 %)	<b>0,84 (0,60 à 1,18)</b>		████████████████	
Valeur de P	<b>P &lt; 0,0001 pour la NI<sup>a</sup></b>		████████████████	
DR [IC à 95 %]	████████████████		████████████████	
Valeur de P	████████████████		NS	
Analyse PP, n (%)	██████████	██████████	NS	NS
RR (IC à 95 %)	████████████████		NS	
Valeur de P	████████████████		NS	
DR [IC à 95 %]	████████████████		NS	
Valeur de P	████████████████		NS	
<b>TEV symptomatique (TVP ou EP non mortelle) ou mortalité toutes causes confondues</b>				
Analyse de l'IT, n (%)	84 (3,2), N = 2 609	104 (3,9), N = 2 635	32 (3,8)	96 (11,6)
RR (IC à 95 %)	<b>0,82 (0,61 à 1,08)</b>		<b>0,33 (0,22 à 0,48)</b>	
Valeur de P	<b>P = 0,155 pour la supériorité</b>		<b>P &lt; 0,0001 pour la supériorité</b>	
<b>TEV non mortelle</b>				
n (%)	██████████	██████████	██████	██████
RR (IC à 95 %)	████████████████		████████████████	
<b>EP non mortelle</b>				
n (%)	██████████	██████████	██████	██████
RR (IC à 95 %)	████████████████		████████████████	
<b>Mortalité liée à la TEV</b>				
n (%)	██████████	██████████	██████	██████
RR (IC à 95 %)	████████████████		████████████████	
<b>Mortalité toutes causes confondues</b>				
n (%)	41 (1,6), N = 2 608	52 (2,0), N = 2 630	██████	██████
RR (IC à 95 %)	0,79 (0,53 à 1,19)		████████████████	
Critères clés des effets nocifs	N = 2 676	N = 2 689	N = 840	N = 826
<b>Hémorragies graves</b>				
n (%)	15 (0,6)	49 (1,8)	2 (0,2)	4 (0,5)
RR (IC à 95 %)	<b>0,31 (0,17 à 0,54)</b>		<b>0,49 (0,09 à 2,64)</b>	
Valeur de P pour la supériorité	<b>P &lt; 0,0001</b>		██████	



## SOMMAIRE DU PCEM SUR ELIQUIS

	AMPLIFY <i>Traitement de courte durée de la TEV</i>		AMPLIFY-EXT <i>Prévention continue de la TEV</i>	
	Apixaban	Énoxaparine + warfarine	Apixaban 2,5 mg	Placébo
Critères clés des effets nocifs	N = 2 676	N = 2 689	N = 840	N = 826
<b>Hémorragies mineures, mais d'importance clinique</b>				
n (%)	103 (3,8)	215 (8,0)	25 (3,0)	19 (2,3)
RR (IC à 95 %)	0,48 (0,38 à 0,60)		1,29 (0,72 à 2,33)	
Valeur de P	■		■	
EIG, n (%)	417 (15,6)	410 (15,2)	112 (13,3)	158 (19,1)
EI, n (%)	1 795 (67,1)	1 923 (71,5)	596 (71,0)	606 (73,4)
ACEI, n (%)	162 (6,1)	199 (7,4)	67 (8,0)	134 (16,2)

ACEI = abandon pour cause d'évènements indésirables; DR = différence de risque; EI = effet indésirable; EIG = évènements indésirables graves; EP = embolie pulmonaire; IC = intervalle de confiance; IT = intention de traiter; NI = non-infériorité; NS = non signalé; PP = par protocole; RR = risque relatif; TEV = thromboembolie veineuse; TVP = thrombose veineuse profonde.

<sup>a</sup>AMPLIFY : valeur de P pour la supériorité non significative; dans les autres cas, la supériorité n'a pas été évaluée.

Remarque : ont été exclus des analyses de l'efficacité les patients pour lesquels les résultats sont manquants.

Sources : Agnelli et coll. (2013); AMPLIFY Clinical Study Report ; Agnelli et coll. (2013); rapport d'étude clinique AMPLIFY-EXT.