



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

RIVAROXABAN

(Xarelto – Bayer Inc.)

**Indication: prévention de l'accident vasculaire cérébral en
présence de fibrillation auriculaire**

La présente recommandation remplace la recommandation du CCEM à propos de ce médicament et de cette indication, émise le 19 avril 2012.

Recommandation:

Le comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que le rivaroxaban soient inscrits sur la liste des médicaments assurés dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez le patient présentant de la fibrillation auriculaire qui satisfont aux critères ci-dessous :

Critères cliniques :

1. CHADS₂ score \geq 2.
2. Incapacité d'obtenir une anticoagulation adéquate avec la warfarine.

Motifs de la recommandation :

1. L'étude ROCKET-AF, essai clinique comparatif et randomisé (ECR) à double insu de grande envergure mené auprès de personnes dont le score CHADS₂ est égal ou supérieur à deux, révèle que le rivaroxaban n'est pas inférieur ni supérieur à la warfarine à une dose adaptée du point de vue de l'incidence d'AVC ou d'embolie systémique.
2. À la posologie recommandée, soit de 15 mg ou de 20 mg par jour, le cout journalier (2,84 \$) du traitement par le rivaroxaban est supérieur à celui de la warfarine (0,07 \$ à raison de 2 mg à 10 mg par jour) et de l'AAS (0,01 \$ à raison de 80 mg à 325 mg par jour), mais inférieur à celui du dabigatran (3,20 \$ à raison de 110 mg ou de 150 mg deux fois par jour)

À souligner :

Le CCEM fait valoir que puisque les patients présentant un score CHADS₂ inférieur à 2 ont été écartés de l'essai clinique ROCKET-AF, on ne peut en tirer aucune preuve de la valeur thérapeutique du rivaroxaban chez le patient présentant un score CHADS₂ de 1 ou moins.

Contexte :

Le fabricant présente ce médicament dans son indication approuvée par Santé Canada, soit la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez la personne présentant de la fibrillation auriculaire d'origine non valvulaire. Anticoagulant qui inhibe directement le facteur Xa, le

rivaroxaban est offert en comprimés de 15 mg et de 20 mg dans cette indication. La posologie figurant dans la monographie pour cette indication est de 20 mg par jour; la dose devrait être réduite à 15 mg par jour en présence d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml par minute).

Historique de l'examen du médicament :

En avril 2012, le CCEM a recommandé que le rivaroxaban soit inscrit à la liste des médicaments assurés pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez le patient présentant de la fibrillation auriculaire d'origine non valvulaire, chez qui la warfarine est indiquée et qui satisfait aux critères suivants :

- incapacité d'obtenir une anticoagulation adéquate avec la warfarine;
- score CHADS₂ de ≥ 2 .

L'Examen thérapeutique de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) intitulé *Traitements antithrombotiques chez le patient atteint de fibrillation auriculaire* comportait des recommandations du CCEM en matière d'usage optimal des traitements antithrombotiques chez les patients atteints de fibrillation auriculaire. Ces recommandations stipulaient que les nouveaux anticoagulants devraient être envisagés pour la prévention de l'AVC chez le patient présentant une fibrillation auriculaire d'origine non valvulaire et ceux présentant un score CHADS₂ ≥ 1 chez qui la warfarine est incapable de procurer une anticoagulation adéquate.

Les régimes d'assurance-médicaments participant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) ont transmis une demande de conseils au CCEM en vue d'éclaircir la question suivante : est-ce que la recommandation du PCEM sur le rivaroxaban devrait être mise à jour pour s'accorder avec les recommandations de l'Examen thérapeutique des *Traitements antithrombotiques chez le patient atteint de fibrillation auriculaire*?

Synthèse des constatations du CCEM

Le Comité a examiné l'information suivante tirée de l'examen du PCEM de 2011 consacré au rivaroxaban :

- un examen méthodique d'ECR;
- un examen critique de l'évaluation pharmacoéconomiques fournie par le fabricant;
- de l'information présentée par les groupes de patients sur les résultats cliniques et les aspects d'importance à leurs yeux.

Le Comité a examiné les éléments suivants pour formuler sa réponse à la demande de conseils :

- Les documents d'information faisant partie du dossier du CCEM consacré à l'examen du rivaroxaban réalisé par le PCEM en 2012.
- La recommandation du CCEM de 2012 sur le rivaroxaban.
- Les recommandations du CCEM de 2012 figurant dans l'Examen thérapeutique des *Traitements antithrombotiques chez le patient atteint de fibrillation auriculaire*.
- Le dossier de la Demande de conseils du PCEM, qui comprend une recherche documentaire actualisée tirée de l'Examen thérapeutique.

Observations de groupes de patients :

Voici le résumé des observations transmises par deux groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM figurant dans l'examen du rivaroxaban réalisé par le PCEM en 2012.

Les groupes ont mentionné les aspects du traitement continu par la warfarine qui nuisent à la qualité de vie; ils s'attendent à ce que le rivaroxaban améliore les choses de ce point de vue. Ils ont insisté sur les aspects particuliers de la warfarine que voici :

- la crainte qu'une chute entraîne une hémorragie, particulièrement chez la personne âgée;
- le caractère fastidieux de la surveillance du RIN dans le cadre d'un traitement à la warfarine;
- la vigilance que doit exercer le patient notamment en ce qui a trait aux interactions médicamenteuses et alimentaires et avec l'alcool;
- la complexité de la stabilisation de la dose de warfarine après une interruption temporaire;
- la lourdeur de la tâche du prestataire de soins pour ce qui des consultations périodiques dans le cadre de la surveillance du RIN.

Ils ont également souligné le risque que le patient, las de la détérioration de sa qualité de vie, opte pour un traitement moins efficace ou renonce au traitement.

Essais cliniques

L'étude méthodique portait sur un ECR à double insu, multinational et de vaste envergure, mené auprès de personnes présentant de la fibrillation auriculaire d'origine non valvulaire. L'étude ROCKET-AF (N = 14 236) avait pour but de mettre à l'épreuve la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine en dose adaptée en fonction d'un RIN de 2,5 (intervalle thérapeutique de 2,0 à 3,0). La participation à l'étude s'est étendue sur 14 mois au minimum et sur quatre ans au maximum.

L'âge moyen des participants de l'étude ROCKET-AF était de 71 ans, en majorité des hommes (60 %). Le risque d'AVC a été déterminé à l'aide de l'indice CHADS₂ qui porte sur cinq facteurs de risque : l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertension, l'âge, le diabète et les antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. L'étude n'a admis que des personnes dont le score CHADS₂ était de deux ou plus. Les participants dont le score était de trois au moment de référence étaient les plus nombreux (44 %); venaient ensuite les participants dont le score était de quatre (29 %).

Au final, environ 85 % des participants répartis au hasard dans les groupes d'intervention ont terminé l'étude, sans qu'il n'y eut de différences entre les groupes de ce point de vue. La durée médiane du suivi était de 707 jours (un peu moins de deux ans). La principale lacune de l'étude tenait à l'incertitude quant à la possibilité de généraliser les résultats en raison de la difficulté à obtenir un RIN approprié pour l'ensemble des participants (RIN dans l'intervalle thérapeutique [TTR] dans 55 % du temps) et dans certains centres en particulier.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : la mortalité, l'AVC et l'embolie systémique, les effets indésirables graves et le saignement. L'incidence de l'issue mixte regroupant l'AVC et l'embolie systémique sans atteinte du système nerveux central (SNC)

était le principal critère de jugement de l'étude ROCKET-AF. L'étude a prévu d'établir la non-infériorité du rivaroxaban par rapport à la warfarine si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % du rapport de risques ne dépassait pas 1,46.

Pour les besoins de l'étude, l'AVC désigne le déficit neurologique focal soudain d'origine cérébrovasculaire soupçonnée qui perdure durant 24 heures et qui n'est pas dû à une autre cause évidente comme une tumeur, une crise épileptique ou un traumatisme.

L'embolie systémique sans atteinte du SNC s'entend de l'insuffisance vasculaire soudaine accompagnée de signes cliniques ou radiologiques d'occlusion artérielle en l'absence de causes manifestes comme un traumatisme, l'athérosclérose ou l'instrumentation.

L'hémorragie majeure s'entend du saignement d'importance clinique

- accompagné d'une baisse minimale de l'hémoglobine de 2 g par décilitre;
- qui nécessite une transfusion d'au moins deux unités de concentré de globules rouges ou de sang total;
- dont la source est d'importance critique : crânienne, rachidienne, oculaire, péricardique, articulaire, musculaire avec syndrome des loges ou rétropéritonéale;
- ou dont l'issue est mortelle.

Résultats

Efficacité

- La proportion de la population étudiée conformément au protocole subissant un accident vasculaire qui compose l'issue mixte faisant office de critère d'évaluation était plus basse dans le groupe du rivaroxaban (2,7 %) que dans le groupe de la warfarine (3,4 %) ; le rivaroxaban est jugé non inférieur à la warfarine : rapport de risques (IC à 95 %) de 0,79 (0,66 à 0,96). Le rivaroxaban a également satisfait le critère de non-infériorité dans la population considérée sous l'angle de l'intention de traiter. Dans cette population toutefois, le rivaroxaban ne s'est pas avéré supérieur à la warfarine.
- Une analyse des incidents de l'issue mixte en fonction de l'âge au moment de référence a révélé que les patients de plus de 75 ans du groupe du rivaroxaban étaient moins susceptibles de subir l'un de ces incidents que les patients du groupe de la warfarine : 2,6 % comparativement à 3,9 %, rapport de risques (IC à 95 %) de 0,68 (0,50 à 0,92). Une analyse de sous-groupe en fonction de la période où le RIN se situe dans l'intervalle thérapeutique dans le centre participant a illustré que l'incidence des incidents de l'issue mixte était plus basse (numériquement) dans le groupe du rivaroxaban que dans le groupe de la warfarine dans les quatre quartiles ; les différences n'étaient pas statistiquement significatives.
- Les décès pendant l'étude furent moins nombreux dans le groupe du rivaroxaban que dans le groupe de la warfarine (2,9 % contre 3,5 %), mais l'écart n'était pas statistiquement significatif. Dans les deux groupes, la principale cause de décès était d'origine vasculaire (2,4 % et 2,7 %) ; la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative.

- L'incidence de l'AVC était numériquement plus basse dans le groupe du rivaroxaban que dans le groupe de la warfarine (2,6 % comparativement à 3,1 %), mais la différence n'était pas statistiquement significative. Dans la plupart des cas, l'AVC était de nature ischémique et, bien que l'incidence de l'AVC ischémique fût plus basse dans le groupe du rivaroxaban que dans le groupe de la warfarine, cet écart n'avait pas d'importance statistique. Notons cependant l'incidence statistiquement plus faible d'AVC de nature hémorragique dans le groupe du rivaroxaban que dans le groupe de la warfarine (0,4 % comparativement à 0,7 % des patients).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Il n'y pas eu de différence statistiquement significative entre le rivaroxaban et la warfarine quant à la proportion de participants subissant un effet indésirable grave : respectivement 35,0 % et 36,5 %. L'insuffisance cardiaque a constitué l'effet indésirable le plus courant dans les deux groupes ; elle est survenue moins fréquemment dans le groupe du rivaroxaban que dans le groupe de la warfarine (3,7 % comparativement à 4,1 %).
- Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative entre les deux médicaments sous l'angle de l'hémorragie majeure : 4,0 % pour le rivaroxaban et 3,9 % pour la warfarine ; toutefois, la proportion des participants subissant une hémorragie intracrânienne était statistiquement plus basse dans le groupe du rivaroxaban que dans le groupe de la warfarine : respectivement de 0,8 % et de 1,2 %.
- La proportion de patients aux prises avec un saignement non majeur mais d'importance clinique était statistiquement plus grande dans le groupe du rivaroxaban (11,2 %) que dans le groupe de la warfarine (9,4 %) en vertu de l'analyse du PCEM. Toutefois, lorsque c'est le comité rattaché à l'étude qui détermine l'incidence du saignement non majeur mais d'importance clinique, la différence entre les deux médicaments n'était pas statistiquement significative : 16,7 % pour le rivaroxaban contre 16,2 % pour la warfarine.

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant, qui s'inscrit dans un horizon temporel de 30 ans, a comparé le rivaroxaban et la warfarine à une dose adaptée dans un groupe de personnes présentant de la fibrillation auriculaire et un risque modéré ou élevé d'AVC (score CHADS₂ ≥ 2). La modélisation a repris les données de l'étude ROCKET-AF à propos du risque de référence et du risque relatif d'incidents dans les groupes du rivaroxaban et de la warfarine. L'estimation des répercussions à long terme de l'incapacité découlant des accidents vasculaires sur la qualité de vie associée à la santé et des couts médicaux de cette incapacité s'est fondée sur la documentation à ce sujet. Le fabricant a indiqué que le cout de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) associée au rivaroxaban, par rapport à la warfarine en dose adaptée, s'élevait à 37 555 \$.

La portée de l'évaluation économique du fabricant se trouve limitée du fait de ne pas avoir comparé le rivaroxaban au dabigatran et de l'évaluation de l'effet du cout de la surveillance du traitement par la warfarine sur le cout supplémentaire de la QALY associé au rivaroxaban, qui pourrait alors grimper à 56 366 \$.

À la posologie recommandée, soit de 15 mg ou de 20 mg par jour, le coût journalier (2,84 \$) du traitement par le rivaroxaban est supérieur à celui de la warfarine (0,07 \$ à raison de 2 mg à 10 mg par jour) et de l'AAS (0,01 \$ à raison de 80 mg à 325 mg par jour), mais inférieur à celui du dabigatran (3,20 \$ à raison de 110 mg ou de 150 mg deux fois par jour).

Autres sujets de discussion :

- Le Comité fait remarquer que la monographie du médicament ne recommande pas son emploi en présence d'insuffisance rénale marquée, lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml la minute, et que la fonction rénale des personnes âgées peut être sur le déclin ou imprévisible. La monographie préconise également la diminution de la dose à 15 mg par jour en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine allant de 30 ml à 49 ml la minute).
- Il souligne que l'étude ROCKET-AF ne dit rien des paramètres de la qualité de vie en particulier, mais il se rend compte que l'étude n'est pas conçue pour évaluer la différence entre les deux médicaments sous cet angle.
- Il aborde la question de l'incidence d'AVC plus élevée chez les patients traités par le rivaroxaban que chez ceux traités par la warfarine dans la période suivant la phase de traitement à double insu, qui tiendrait peut-être à la brève demi-vie du rivaroxaban et au délai habituel d'obtention d'un RIN thérapeutique après l'instauration de la warfarine. Il estime que l'infidélité occasionnelle au traitement par le rivaroxaban peut être plus dangereuse que l'infidélité occasionnelle au traitement par la warfarine sur le plan du risque d'AVC. Il ajoute que la surveillance du RIN dans le traitement par la warfarine facilite le dépistage des patients infidèles.
- Le Comité mentionne qu'il n'y a rien pour contrecarrer l'action du rivaroxaban. Il juge que la possibilité de prendre en charge l'hémorragie et la capacité d'offrir des services d'éducation et de sensibilisation au patient sont tout aussi importantes dans le traitement par le rivaroxaban que dans le traitement par la warfarine.
- Il considère que l'horizon temporel de 30 ans choisi par le fabricant dans son analyse coût-utilité est probablement trop long étant donné la durée des essais cliniques sur le sujet.
- Dans le contexte de l'Examen thérapeutique des *Traitements antithrombotiques chez le patient atteint de fibrillation auriculaire*, le Comité recommande également qu'on tienne compte de paramètres cliniques spécifiques à chaque patient lors de la sélection de nouveaux anticoagulants oraux destinés à leur prise en charge. À cet égard, on déplore l'absence de preuves cliniques provenant de l'essai ROCKET-AF pouvant étayer l'usage du rivaroxaban chez les individus présentant un score CHADS₂ inférieur à 2.

Membres du CCEM :

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

Réunion du 19 juin 2013

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. 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 il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation 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.