



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

APIXABAN

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

Nouvelle indication : prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez le patient atteint de fibrillation auriculaire

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire l'apixaban 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 conformément aux critères cliniques ci-dessous :

Critères cliniques

1. Score CHADS₂ ≥ 1.
2. Anticoagulothérapie inefficace avec la warfarine.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu démontrent que l'apixaban est supérieur à la warfarine et à l'acide acétylsalicylique (AAS) dans la prévention de l'embolie systémique chez le patient atteint de fibrillation auriculaire dont le risque d'AVC est modéré ou élevé (score CHADS₂ ≥ 1).
2. À la posologie recommandée, soit 2,5 mg ou 5 mg deux fois par jour, le coût journalier (3,20 \$) du traitement par l'apixaban est le même que celui du dabigatran à raison de 110 mg ou de 150 mg deux fois par jour (3,20 \$), mais supérieur à celui de la warfarine à la dose de 2 mg à 10 mg par jour (0,07 \$), de l'AAS à raison de 80 mg à 325 mg par jour (0,01 \$) et du rivaroxaban à la dose de 15 mg ou de 20 mg par jour (2,84 \$).

Contexte :

Le fabricant présente ce médicament dans sa nouvelle indication approuvée par Santé Canada, soit la prévention de l'embolie systémique chez le patient présentant de la fibrillation auriculaire. L'apixaban est offert en comprimés de 2,5 mg et de 5 mg; la posologie recommandée est de 5 mg par la voie orale deux fois par jour. Il est recommandé de diminuer la dose à 2,5 mg deux fois par jour en présence de deux des caractéristiques que voici : âge de 80 ans ou plus, poids de 60 kg ou moins, créatinine sérique de 133 micromoles par litre ou plus. Ces caractéristiques sont associées à un risque accru de saignement.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Historique de présentation :

Le CCEM a déjà examiné l'apixaban dans la prévention de la thromboembolie veineuse à la suite d'une arthroplastie totale du genou ou de la hanche, durant 10 à 14 jours dans le premier cas et 32 à 38 jours dans le second; il avait alors recommandé de l'inscrire sur la liste des médicaments assurés (voir l'avis de recommandation finale du CCEM du 14 juin 2012).

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR portant sur l'apixaban, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations d'un groupe de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux. En outre, le Comité a passé en revue le rapport d'examen thérapeutique *De nouveaux anticoagulants oraux dans la prévention des incidents thromboemboliques chez le patient atteint de fibrillation auriculaire* de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

Observations de groupes de patients

Voici le résumé des principales observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- L'hospitalisation pour cause de fibrillation auriculaire est très fréquente, et on lui doit une grande partie de la morbidité et des coûts liés à ce trouble du rythme cardiaque.
- La surveillance continue de l'anticoagulothérapie et l'hospitalisation entraînent d'énormes coûts pour le système de santé canadien.

Essais cliniques

L'étude méthodique englobe deux ECR, à double insu, avec comparateur actif, parrainés par le fabricant :

- L'essai clinique ARISTOTLE (N = 18 201) est une étude de non-infériorité et de supériorité comparant l'apixaban à la dose de 5 mg deux fois par jour à la warfarine à une dose adaptée en fonction d'un rapport international normalisé (RIN) de 2 à 3 chez des patients atteints de fibrillation auriculaire. L'apixaban est administré à raison de 2,5 mg deux fois par jour dans un sous-groupe de patients jugés à risque élevé de saignement (en fonction d'au moins deux des critères que voici : âge de 80 ans ou plus, poids de 60 kg ou moins, créatinine sérique de 133 micromoles le litre ou plus). Le traitement par l'apixaban s'étend sur une période médiane de 89 semaines et celui par la warfarine dure 88 semaines.
- L'essai clinique AVERROES (N = 5 598) est une étude de supériorité comparant l'apixaban à la dose de 5 mg deux fois par jour et l'AAS chez des patients atteints de fibrillation auriculaire inadmissibles à un traitement par une antivitamine K. La durée de traitement médiane est de 60 semaines dans le groupe de l'apixaban et de 59 semaines dans le groupe de l'AAS. Le comité de surveillance des données et de l'innocuité a recommandé d'interrompre prématurément l'essai en raison de l'avantage net de l'apixaban par rapport au comparateur.

Le score CHADS₂ moyen dans les deux essais cliniques est sensiblement le même (2,1 pour l'étude ARISTOTLE et 2,0 pour l'étude AVERROES). Les deux études ont exclu les patients au score CHADS₂ de 0; par conséquent, les résultats ne s'appliquent peut-être pas aux personnes dont le risque d'AVC est faible.

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 toutes causes confondues, la mortalité cardiovasculaire, l'AVC, l'embolie systémique, l'hémorragie majeure, les effets indésirables graves, les abandons pour cause d'effets indésirables et la somme des effets indésirables.

Dans les deux études, l'incidence de l'embolie systémique constitue le principal critère d'évaluation de l'efficacité et l'incidence d'hémorragie majeure, le principal critère d'évaluation de l'innocuité. L'essai ARISTOTLE est conçu pour évaluer la non-infériorité de l'apixaban du point de vue du principal critère de jugement de l'efficacité (embolie systémique); il a déterminé au préalable la marge de non-infériorité, soit un rapport de risque ou risque relatif (RR) < 1,38 d'après la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 %.

Résultats

Efficacité

- Dans l'essai clinique ARISTOTLE, l'incidence d'embolie systémique dans le groupe de l'apixaban est statistiquement inférieure à celle dans le groupe de la warfarine (2,3 % contre 2,9 %). Le RR pour l'apixaban comparativement à la warfarine est de 0,79 (IC à 95 % de 0,66 à 0,95); le médicament à l'étude satisfait le critère de non-infériorité et celui de supériorité.
- Il en va de même dans l'étude AVERROES où l'incidence d'embolie systémique dans le groupe de l'apixaban est statistiquement plus basse que celle dans le groupe de l'AAS (1,8 % contre 4,1 %). Le RR pour l'apixaban comparativement à l'AAS est de 0,45 (IC à 95 % de 0,32 à 0,62), de sorte que le médicament à l'étude satisfait le critère de supériorité établi au préalable.
- Dans l'essai clinique ARISTOTLE, le risque de mortalité toutes causes confondues est statistiquement plus bas dans le groupe de l'apixaban que dans le groupe de la warfarine (RR [IC à 95 %] de 0,89 [0,80 à 0,998]). Pareillement dans l'étude AVERROES, le risque de mortalité toutes causes confondues est plus bas dans le groupe de l'apixaban que dans le groupe de l'AAS (RR [IC à 95 %] de 0,79 [0,62 à 1,01]); mais, la différence ne franchit pas le seuil de la portée statistique.
- Il n'y a pas de différence notable d'incidence de décès cardiovasculaire entre les groupes d'intervention dans les deux essais cliniques.
- Des analyses de sous-groupes des données de l'étude ARISTOTLE révèlent que l'apixaban serait supérieur à la warfarine dans la prévention de l'embolie systémique lorsque le RIN fluctue sans cesse, chez les patients de plus de 65 ans et chez ceux dont le risque d'AVC est élevé (score CHADS₂ ≥ 3).
- Des analyses de sous-groupes des données de l'étude AVERROES indiquent que l'apixaban serait supérieur à l'AAS sans égard au traitement par une antivitamine K par le passé ou aux antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. La supériorité de l'apixaban est également démontrée dans les groupes suivants : les patients de moins de 65 ans, les patients de 75 ans ou plus et les patients dont le score CHADS₂ est de 2 ou plus.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Le risque d'hémorragie majeure est statistiquement plus bas dans le groupe de l'apixaban que dans le groupe de la warfarine dans l'étude ARISTOTLE (3,6 % contre 5,1 %). Le RR pour l'apixaban comparativement à la warfarine est de 0,69 (IC à 95 % de 0,60 à 0,80).
- Le risque d'hémorragie majeure est numériquement plus élevé dans le groupe de l'apixaban que dans le groupe de l'AAS dans l'étude AVERROES (1,6 % contre 1,0 %). Le RR pour l'apixaban comparativement à l'AAS est de 1,54 (IC à 95 % de 0,97 à 2,45); mais, l'écart n'est pas statistiquement significatif.
- Les patients traités par l'apixaban sont moins nombreux à subir un effet indésirable grave que les patients traités par la warfarine dans l'essai clinique ARISTOTLE (35,0 % contre 36,5 %) et que les patients traités par l'AAS dans l'étude AVERROES (23,5 % contre 28,9 %). Outre le saignement, il n'y a pas d'autres problèmes d'innocuité remarquables dans les essais cliniques.
- La proportion de patients aux prises avec au moins un effet indésirable est légèrement plus basse dans le groupe de l'apixaban que dans le groupe de la warfarine dans l'étude ARISTOTLE (81,5 % contre 83,1 %) et que dans le groupe de l'AAS dans l'étude AVERROES (65,5 % contre 69,2 %).
- Les abandons pour cause d'effets indésirables sont moins fréquents dans le groupe de l'apixaban que dans le groupe de la warfarine (7,6 % contre 8,4 %) et que dans le groupe de l'AAS (9,5 % contre 13,0 %).

Coût et rentabilité

L'analyse coût-utilité du fabricant évalue l'apixaban durant un horizon temporel de 20 ans dans deux cohortes : des personnes admissibles au traitement par une antivitamine K — la warfarine est alors le comparateur — et des personnes inadmissibles au traitement par une antivitamine K — le rivaroxaban et le dabigatran (nouveaux anticoagulants oraux) étant les comparateurs. La modélisation Markov prévoit les états suivants : fibrillation auriculaire d'origine non valvulaire, embolie systémique, AVC ischémique, saignement comprenant l'hémorragie intracrânienne, l'AVC hémorragique, l'hémorragie majeure et le saignement non majeur d'importance clinique, et l'infarctus du myocarde. L'AVC récurrent peut se produire chez les patients qui en ont déjà subi un. À l'incident clinique sont associés les coûts de la prise en charge médicale et une baisse ou détérioration de la qualité de vie. Les éléments cliniques de la modélisation sont tirés des données de l'essai clinique AVERROES (apixaban comparativement à AAS) pour ce qui est des patients inadmissibles au traitement par une antivitamine K et de l'essai clinique ARISTOTLE (apixaban comparativement à warfarine) pour ce qui est des patients admissibles au traitement par une antivitamine K. Dans la comparaison entre l'apixaban et d'autres antithrombotiques, notamment les nouveaux anticoagulants oraux, les taux d'incidents imputables aux comparateurs proviennent d'une étude méthodique et d'une métaanalyse en réseau du fabricant (étude ROCKET-AF pour ce qui est du rivaroxaban contre la warfarine; étude RE-LY pour la comparaison entre le dabigatran et la warfarine). Le fabricant indique que, dans le groupe admissible au traitement par une antivitamine K, le coût supplémentaire de l'apixaban par rapport à la warfarine est de 13 695 \$ par année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée. Dans le groupe inadmissible au traitement par une antivitamine K, le coût de l'apixaban par rapport à l'AAS s'établit à 2 986 \$ par QALY. Le rapport coût-efficacité supplémentaire (RCES) de l'apixaban comparativement aux nouveaux anticoagulants oraux va de 551 \$ à 10 177 \$ par QALY.

L'évaluation économique du fabricant voit sa portée limitée par certaines lacunes :

- Les contraintes imposées à la modélisation par le fabricant limitent le PCEM dans l'exécution de ses propres analyses de cette évaluation économique.
- Le fabricant présente une comparaison indirecte et une métaanalyse en réseau inédites dans l'évaluation comparative de l'apixaban et d'autres nouveaux anticoagulants oraux. Les résultats indiquent que l'apixaban est plus efficace que les autres nouveaux anticoagulants oraux sous les angles de l'hémorragie majeure, du saignement non majeur d'importance clinique et de l'hémorragie intracrânienne. À souligner toutefois que la réduction du risque est minime et que les intervalles de crédibilité se chevauchent, de sorte qu'il est impossible de tirer une conclusion ferme quant à la rentabilité relative.

Le rapport coût-utilité supplémentaire (RCUS) de l'apixaban comparativement à la warfarine est vraisemblablement supérieur à 40 000 \$ par QALY gagnée. D'autre part, au vu de l'incertitude quant aux différences réelles entre les nouveaux anticoagulants oraux sur les plans de l'efficacité et six de l'innocuité, la rentabilité relative de l'apixaban par rapport aux autres nouveaux anticoagulants oraux demeure imprécise.

Le coût journalier du traitement par l'apixaban à la dose de 2,5 mg ou de 5 mg deux fois par jour est de 3,20 \$, celui de la warfarine à la dose de 2 mg à 10 mg par jour est de 0,07 \$, celui de l'AAS à raison de 80 mg à 325 mg par jour est de 0,01 \$, celui du dabigatran à raison de 110 mg ou de 150 mg deux fois par jour est de 3,20 \$ et celui du rivaroxaban à la dose de 15 mg ou de 20 mg par jour est de 2,84 \$.

Autres sujets de discussion :

Le Comité souligne les aspects ci-dessous :

- Le fabricant demande l'inscription de son médicament sur la liste des médicaments assurés dans la prévention de l'incident thromboembolique chez le patient atteint de fibrillation auriculaire non valvulaire présentant un risque de complications de cette nature (c'est-à-dire comme option de première intention chez le patient de 65 ans ou plus, chez la femme atteint d'une vasculopathie ou chez le patient dont le score CHADS₂ ≥ 1).
- Dans l'essai clinique ARISTOTLE, l'apixaban établit sa supériorité en matière d'efficacité et d'innocuité sur la warfarine d'après le principal critère d'évaluation, soit l'embolie systémique pour la première et l'hémorragie majeure pour la seconde, en réduisant le risque de saignement; la supériorité sur le plan de l'efficacité tient principalement à la diminution de l'incidence de l'AVC hémorragique, tandis que la supériorité sur le plan de l'innocuité relève surtout de la baisse de l'incidence de l'hémorragie intracrânienne.
- Dans l'étude AVERROES, la valeur statistique de l'écart d'efficacité tient apparemment à la diminution de l'incidence d'AVC ischémique.
- Bien que les patients ne l'aient pas mentionné précisément, ils auraient une préférence pour un traitement qui ne nécessite pas la surveillance du RIN de l'avis du comité.
- À l'heure actuelle, il n'y a rien pour contrecarrer l'action de l'apixaban.
- Les études ARISTOTLE et AVERROES ont exclu les personnes dont l'élimination de créatinine était inférieure à 25 ml/min; par conséquent, nous ne disposons pas d'information sur l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban dans ce groupe de la population

Lacunes de la recherche :

Le Comité note l'absence de données probantes sur les aspects suivants :

- Des comparaisons directes entre l'apixaban et d'autres nouveaux anticoagulants oraux.
- La fidélité du patient à la prise biquotidienne de médicaments dans le traitement de la fibrillation auriculaire, d'où l'incertitude à ce sujet.

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 20 février 2013

Membres absents :

Deux membres n'y sont pas.

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 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 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.