



**RECOMMANDATION FINALE du CCCEM
et
MOTIFS de la RECOMMANDATION**

**RIVAROXABAN
(Xarelto[®] – Bayer Inc.)**

Description :

Le rivaroxaban est un anticoagulant oral, inhibiteur sélectif direct du facteur Xa. Il est indiqué dans la prévention thromboembolique veineuse à la suite de l'arthroplastie totale de hanche (ATH) ou de l'arthroplastie totale du genou (ATG) élective.

Présentation :

Le médicament se vend en comprimés de 10 mg. La posologie recommandée est de 10 mg une fois par jour en commençant de 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale.

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que le rivaroxaban, à la dose de 10 mg par jour durant deux semaines au maximum, soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans la prophylaxie thromboembolique veineuse à la suite de l'arthroplastie totale du genou ou de la hanche en tant que solution de rechange à une héparine de bas poids moléculaire.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique de grande envergure auprès de personnes ayant subi un ATH et deux essais cliniques de grande envergure auprès de personnes ayant subi une ATG font ressortir que l'emploi du rivaroxaban se traduit par une diminution statistiquement significative de l'incidence du critère de jugement composite de la thrombose veineuse profonde confirmée par phlébographie, de l'embolie pulmonaire non fatale et de la mortalité toutes causes confondues, par rapport à l'énoxaparine. Sous l'effet du rivaroxaban, l'incidence de critères de jugement composites englobant des issues d'importance clinique (thromboembolie veineuse majeure et thromboembolie veineuse symptomatique) est semblable ou moindre que l'incidence obtenue sous l'effet de l'énoxaparine.
2. L'évaluation économique du fabricant sur l'emploi du médicament à la suite de l'ATG indique que le rivaroxaban produit de meilleurs résultats cliniques à un coût global moindre que l'énoxaparine, en supposant que les deux médicaments sont administrés pendant 14 jours. La robustesse des résultats a été confirmée par de nombreuses analyses de sensibilité.
3. Dans son évaluation économique de l'emploi du rivaroxaban à la suite de l'ATH, le fabricant en arrive au coût de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée de 40 000 \$ dans l'éventualité où le rivaroxaban est administré pendant 35 jours et l'énoxaparine durant 14 jours, soit

Programme commun d'évaluation des médicaments

les durées de traitement de l'un des essais cliniques. Par contre, les analyses du PCEM, reposant sur des hypothèses de nature clinique et de détermination des coûts plus vraisemblables selon le Comité, aboutissent à un coût supplémentaire de la QALY beaucoup moins attrayant (toujours en supposant que le rivaroxaban et l'énoxaparine sont administrés respectivement durant 35 jours et 14 jours, les durées de traitement admises actuellement par nombre de régimes d'assurance médicaments aux fins du remboursement). Aucune étude ne s'est penchée sur la question de savoir si le traitement de 35 jours est plus avantageux qu'un traitement plus bref. Le Comité estime que la rentabilité de la prophylaxie prolongée par le rivaroxaban à la suite de l'ATH est incertaine et que, dans ce cas, les données probantes ne parviennent pas à justifier une prophylaxie plus longue que 14 jours.

Synthèse des constatations du Comité :

Le Comité a examiné une étude méthodique de cinq essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu évaluant le rivaroxaban par rapport à l'énoxaparine à la suite de l'ATH élective (trois essais, N=7 923) ou à la suite de l'ATG (deux essais, N=5 679). L'un des essais sur l'ATH est une étude de phase II (N=873), tandis que les autres sont des essais cliniques de phase III. Dans tous les essais cliniques, le principal critère de jugement est un paramètre composite de l'incidence de thrombose veineuse profonde (TVP) confirmée à la phlébographie, de l'embolie pulmonaire (EP) non fatale et de la mortalité toutes causes confondues. La thromboembolie veineuse majeure est un critère de jugement composite secondaire, qui englobe la TVP proximale, l'EP et la mortalité liée à la thromboembolie veineuse. La thromboembolie veineuse symptomatique représente également un critère de jugement composite secondaire, qui recouvre la TVP symptomatique, l'EP et les décès des suites de l'EP. Seul un essai clinique sur l'ATG emploie l'énoxaparine à la posologie approuvée au Canada (30 mg deux fois par jour) et il instaure le traitement après l'intervention; dans les autres essais, l'énoxaparine est administrée à raison de 40 mg une fois par jour, et le traitement commence avant l'intervention. La durée du traitement par le rivaroxaban est de 35 jours dans les deux essais sur l'ATH les plus vastes, de 12 jours dans les deux essais sur l'ATG et de 10 jours dans l'essai de phase II sur l'ATH. La durée du traitement par l'énoxaparine est la même que celle du traitement par le rivaroxaban dans tous les essais cliniques à l'exception de l'un des essais sur l'ATH, qui administre l'énoxaparine durant 14 jours et le rivaroxaban pendant 35 jours. Trois des quatre essais cliniques de phase III ont été conçus pour accepter la non-infériorité du rivaroxaban, par rapport à l'énoxaparine, sous l'angle du critère de jugement principal advenant que la limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95 % de la différence absolue entre les traitements soit inférieure à 3,5 à 4 %. Une marge de non-infériorité de 1,5 % a été choisie pour ce qui est du critère de la thromboembolie veineuse majeure dans ces trois essais cliniques. L'autre essai clinique de phase III a été conçu pour mettre à l'épreuve la supériorité du rivaroxaban sur l'énoxaparine à la suite de l'ATH.

Les cinq essais cliniques concluent que l'emploi du rivaroxaban se traduit par une diminution statistiquement significative de l'incidence du critère de jugement principal, comparativement à l'énoxaparine. La différence entre les deux médicaments est attribuable en grande partie à la baisse des TVP asymptomatiques, évaluées par phlébographie à la fin de la période de traitement. Dans les deux essais cliniques de phase III sur l'ATH et l'un des essais sur l'ATG, l'incidence de la thromboembolie veineuse majeure diminue dans une proportion statistiquement significative sous l'effet du rivaroxaban, comparativement à l'énoxaparine à la dose de 40 mg une fois par jour. L'autre essai clinique sur l'ATG ne décèle pas de différences statistiquement significatives quant à la thromboembolie veineuse majeure entre le rivaroxaban et l'énoxaparine à raison de 30 mg deux fois par jour. Compte tenu que l'incidence du critère de jugement principal était mesurée par la phlébographie, il importe de mentionner que les images de 30 % à 40 % des patients de chacune des études ne se prêtaient pas à une évaluation. Il s'agit là d'une lacune courante dans les essais cliniques sur la thromboembolie veineuse, qui ébranle la confiance envers les résultats. L'incidence de la thromboembolie veineuse symptomatique est plus basse, dans une

Programme commun d'évaluation des médicaments

mesure statistiquement significative, dans le groupe sous rivaroxaban que dans le groupe sous énoxaparine dans l'un des essais sur l'ATG et l'un des essais sur l'ATH.

Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le rivaroxaban et l'énoxaparine quant à l'incidence des décès et à l'incidence de l'embolie pulmonaire, malgré que les études n'aient pas la puissance suffisante pour détecter de telles différences. Dans tous les essais cliniques, les saignements majeurs se sont produits à une fréquence inférieure à 1 % et, bien qu'ils soient numériquement plus élevés dans les groupes sous rivaroxaban que dans les groupes sous énoxaparine dans quatre essais, les écarts sont petits et sans signification statistique. Une analyse globale des cinq essais cliniques révèle que les effets indésirables graves dus au rivaroxaban sont moins nombreux que ceux imputables à l'énoxaparine.

L'analyse coût-utilité du fabricant, qui compare le rivaroxaban à l'énoxaparine, constate que le rivaroxaban est moins coûteux et produit plus de QALY que l'énoxaparine à la suite de l'ATG, lorsque les deux médicaments sont administrés durant 14 jours. Les résultats ayant trait à l'ATG demeurent robustes dans les nombreuses analyses de sensibilité. Dans son évaluation économique de l'emploi du rivaroxaban à la suite de l'ATH, le fabricant mentionne que le coût de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée grâce au rivaroxaban est de 40 000 \$, en supposant que le rivaroxaban est administré pendant 35 jours et l'énoxaparine pendant 14 jours, à savoir les durées de traitement de l'un des essais cliniques. Par contre, les analyses du PCEM, qui reposent sur des hypothèses de nature clinique et de détermination des coûts plus vraisemblables selon le Comité, aboutissent à un coût supplémentaire de la QALY beaucoup moins attrayant, en supposant toujours que le rivaroxaban est administré durant 35 jours et l'énoxaparine durant 14 jours. Aucune étude ne se penche sur la question de savoir si le traitement de 35 jours par le rivaroxaban est plus avantageux du point de vue clinique qu'un traitement plus bref. Le Comité juge que la rentabilité de la prophylaxie prolongée par le rivaroxaban à la suite de l'ATH est incertaine et que, dans ce cas, les données probantes ne sont pas suffisamment concluantes pour justifier la prolongation de la prophylaxie au-delà de 14 jours.

Le coût quotidien du rivaroxaban (9,92 \$) est supérieur à celui de l'énoxaparine à raison de 40 mg par jour (8 \$), à celui de la daltéparine (9,45 \$) et à celui de la warfarine (environ 0,40 \$), mais inférieur à celui de l'énoxaparine à la dose de 30 mg deux fois par jour (12,06 \$) et à celui du fondaparinux (15,08 \$).

À souligner :

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.
2. Le Comité est préoccupé par le risque d'utilisation du rivaroxaban hors des indications approuvées, notamment dans le traitement de la thromboembolie veineuse et du syndrome coronaire aigu, et dans la prévention cardioembolique en présence de fibrillation auriculaire non valvulaire, en l'absence de données probantes solides issues d'essais cliniques à l'appui de ces usages.
3. Au vu de l'incertitude qui plane sur la rentabilité de la prophylaxie de la thromboembolie veineuse au-delà de 14 jours, le CCCEM recommande de ne pas rembourser les médicaments utilisés dans la prophylaxie prolongée de la thromboembolie veineuse après 14 jours d'administration du rivaroxaban.
4. Le rivaroxaban est contre-indiqué en même temps qu'un traitement par la voie générale à l'aide d'un inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P puisque cela pourrait accroître le risque de saignement. Il est également contre-indiqué en présence d'insuffisance rénale marquée.
5. Les héparines de bas poids moléculaire constituent des comparateurs appropriés à qui opposer le rivaroxaban; ce sont les médicaments les plus couramment utilisés dans la prophylaxie de la

Programme commun d'évaluation des médicaments

thromboembolie veineuse à la suite de l'ATH ou de l'ATG au Canada. La warfarine est un autre anticoagulant oral indiqué dans la prévention thromboembolique veineuse à la suite de l'ATH ou de l'ATG, mais elle doit faire l'objet d'une surveillance biochimique. Étant donné que son emploi a diminué grandement depuis l'arrivée des héparines de bas poids moléculaire, le Comité est d'avis que la comparaison la plus appropriée est celle entre le rivaroxaban et les héparines de bas poids moléculaire.

Contexte :

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. Ces recommandations sont fondées sur l'étude des données probantes quant à l'efficacité clinique et à l'innocuité du médicament concerné, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Ainsi, devant un nouveau médicament plus coûteux que les autres traitements, le Comité évalue s'il présente des avantages qui justifient son prix supérieur. Quand il recommande de ne pas inscrire le médicament sur la liste, c'est qu'il est préoccupé par le fait que les désavantages semblent l'emporter sur les avantages ou qu'il n'est pas certain que le médicament représente un ajout utile pour les régimes d'assurance médicaments publics.

La recommandation finale du CCCEM, et ses motifs, 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.