



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

RIVAROXABAN (Xarelto – Bayer Inc.)

Nouvelle indication : prévention de l'accident vasculaire cérébral en présence de fibrillation auriculaire

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que le rivaroxaban soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez la personne présentant de la fibrillation auriculaire non valvulaire lorsque la warfarine est indiquée et que les critères ci-dessous sont satisfaits :

- inefficacité de la warfarine ;
- score CHADS₂ ≥ 2.

Motifs de la recommandation :

1. L'étude ROCKET-AF, essai clinique comparatif et randomisé (ECR) à double insu de vaste 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 coût journalier (2,84 \$) du traitement par le rivaroxaban est supérieur à celui de la warfarine (0,07 \$ pour le médicament seul ou de 0,78 \$ à 2,18 \$ en tenant compte du coût de la surveillance), mais inférieur à celui du dabigatran (3,20 \$ à la posologie de 110 mg ou de 150 mg deux fois par jour).

À souligner :

Le Comité fait remarquer que les caractéristiques du patient et les ressources locales entrent en jeu dans la détermination de l'inefficacité de la warfarine, et que les critères de ce jugement devraient être établis par les instances provinciales et territoriales, qui pourraient prendre en considération les facteurs ci-dessous dans cette tâche :

- la possibilité de surveiller le rapport international normalisé (RIN) ;
- le délai d'obtention d'un RIN thérapeutique stable et la durée de la période où le RIN se situe dans l'intervalle thérapeutique ;

Programme commun d'évaluation des médicaments

- la capacité de maintenir un RIN thérapeutique stable sans analyse et adaptation posologique fréquentes ;
- l'hypersensibilité marquée à la warfarine ;
- la possibilité de prendre en charge l'épisode hémorragique ;
- la possibilité d'offrir des services d'éducation et de sensibilisation au patient.

Contexte :

Le fabricant présente ce médicament dans sa nouvelle 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 approuvée par Santé Canada dans 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 la minute).

Historique de présentation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) a déjà examiné le rivaroxaban dans la prophylaxie de la thromboembolie veineuse à la suite d'une arthroplastie totale de la hanche ou du genou ; il avait alors recommandé de l'inscrire sur la liste des médicaments assurés sous certaines conditions (voir l'avis de recommandation finale du CCCEM du 17 décembre 2008).

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 le rivaroxaban, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux. En outre, le Comité a passé en revue la version préliminaire du rapport d'examen thérapeutique *De nouveaux anticoagulants oraux dans la prévention des incidents thromboemboliques chez le patient atteint de fibrillation auriculaire* ainsi que la rétroaction d'intervenants à propos de ce rapport. Le PCEM a accédé à la demande du fabricant d'examiner le médicament en priorité avant la délivrance de l'avis de conformité.

Essais cliniques

L'étude méthodique porte 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) a 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'étend sur 14 mois au minimum et sur quatre ans au maximum.

L'âge moyen des participants est de 71 ans, et ce sont des hommes en majorité (60 %). Le risque d'AVC est 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 est de trois au moment de

référence sont les plus nombreux (44 %) ; viennent ensuite les participants dont le score est de quatre (29 %).

Au final, environ 85 % des participants répartis au hasard dans les groupes d'intervention terminent l'étude, sans qu'il y ait de différences entre les groupes de ce point de vue. La durée médiane du suivi est de 707 jours (un peu moins de deux ans). La principale lacune de l'étude tient 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 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) représente 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 dépasse 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 le 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 théorique ou efficacité clinique

- La proportion de la population étudiée conformément au protocole subissant un accident vasculaire qui compose l'issue mixte faisant office de critère d'évaluation est 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 satisfait également 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'avère pas supérieur à la warfarine.
- Une analyse des incidents de l'issue mixte en fonction de l'âge au moment de référence révèle que les patients de plus de 75 ans du groupe du rivaroxaban sont 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 illustre que l'incidence des incidents de l'issue mixte est plus basse (numériquement) dans le groupe du rivaroxaban que dans le groupe de la warfarine dans les quatre quartiles ; les différences ne sont pas statistiquement significatives.
- Les décès pendant l'étude sont moins nombreux dans le groupe du rivaroxaban que dans le groupe de la warfarine (2,9 % contre 3,5 %), mais l'écart n'est pas statistiquement significatif. Dans les deux groupes, la principale cause de décès est d'origine vasculaire (2,4 % et 2,7 %) ; la différence entre les groupes n'est pas statistiquement significative.
- L'incidence de l'AVC est 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'est pas statistiquement significative. Dans la plupart des cas, l'AVC est de nature ischémique et, bien que l'incidence de l'AVC ischémique soit plus basse dans le groupe du rivaroxaban que dans le groupe de la warfarine, cet écart n'a 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 tolérance)

- Il n'y a pas 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 constitue l'effet indésirable le plus courant dans les deux groupes ; elle survient moins fréquemment dans le groupe du rivaroxaban que dans le groupe de la warfarine (3,7 % comparativement à 4,1 %).
- Il n'y a 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 est 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 est 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'est pas statistiquement significative : 16,7 % pour le rivaroxaban et 16,2 % pour la warfarine.

Coût et rentabilité

L'analyse coût-utilité du fabricant, qui s'inscrit dans un horizon temporel de 30 ans, compare 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 reprend 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 coûts médicaux de cette incapacité se fonde sur la documentation à ce sujet. Le fabricant indique que le coût de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) associée au rivaroxaban, par rapport à la warfarine en dose adaptée, s'élève 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 coût de la surveillance du traitement par la warfarine sur le coût 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 \$ pour le médicament seul ou de 0,78 \$ à 2,18 \$ en tenant compte du coût de la surveillance), mais inférieur à celui du dabigatran (3,20 \$ à la posologie de 110 mg ou de 150 mg deux fois par jour).

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 :

Les groupes ont mentionné les aspects du traitement continu par la warfarine qui altèrent 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 ;
- 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 ou du proche aidant pour ce qui est des analyses sanguines et 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.

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 de 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.

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 21 mars 2012

Membres absents :

Aucun

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 figurent 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.