

ELIQUIS^{MC} – Prévention de la thromboembolie veineuse post-arthroplastie

FÉVRIER 2013

Marque de commerce : Eliquis

Dénomination commune : Apixaban

Fabricant : B.M.S.

Forme : Comprimé

Teneur : 2,5 mg

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'apixaban (Eliquis^{MC}) est un anticoagulant qui inhibe le facteur Xa et est administré par voie orale. Il est indiqué « pour la prévention des événements thrombo-emboliques veineux chez les adultes bénéficiant d'une pose programmée de prothèse totale de hanche ou de genou ». Le rivaroxaban (Xarelto^{MC}), un anticoagulant de la même classe pharmacologique, est inscrit aux listes de médicaments à titre de médicament d'exception pour la prévention de la thromboembolie à la suite d'une arthroplastie totale élective du genou ou de la hanche. Les autres anticoagulants inscrits aux listes et utilisés pour cette condition sont les héparines de bas poids moléculaire, particulièrement la daltéparine (Fragmin^{MC}) et l'énoxaparine (Lovenox^{MC}), ainsi que le fondaparinux (Arixtra^{MC}). La présente évaluation découle de l'opportunité que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a offerte au fabricant de soumettre une demande de révision à la suite du refus d'inscrire Eliquis^{MC} sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2012 Avis de refus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, la valeur thérapeutique de l'apixaban a été reconnue pour la thromboprophylaxie à la suite d'une arthroplastie du genou ou de la hanche. L'évaluation de l'apixaban comparativement à l'énoxaparine a reposé sur les études ADVANCE (Lanssen 2009, Lanssen mars 2010, Lanssen décembre 2010), trois essais comparatifs de non-infériorité. Les résultats démontrent que l'apixaban procure un bénéfice clinique semblable à celui de l'énoxaparine. Au regard de l'innocuité, l'apixaban est associé à un pourcentage similaire de saignements majeurs comparativement à l'énoxaparine.

À l'occasion de la présente révision, les résultats d'une revue systématique (Gomez-Outes 2012) sont rapportés. L'efficacité et l'innocuité de l'apixaban, du dabigatran et du rivaroxaban comparativement à l'énoxaparine ont fait l'objet de comparaisons directe et indirecte pour la prophylaxie de la thromboembolie post-arthroplastie du genou ou de la hanche. Des différences non statistiquement significatives sont notées entre les nouveaux anticoagulants et l'énoxaparine au regard de l'objectif principal constitué du composite regroupant les thromboembolies veineuses symptomatiques, les saignements majeurs et le décès. Ces données corroborent les conclusions précédentes. Pour sa part, la comparaison indirecte entre le rivaroxaban et l'apixaban montre un risque de saignements d'importance clinique

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

(saignements majeurs ou saignements non majeurs d'importance clinique) plus élevé avec le rivaroxaban (risque relatif, RR = 1,52, IC95 % : 1,19 à 1,95). Toutefois, lorsque les saignements majeurs seuls sont considérés, la différence n'est plus significative (RR = 1,59, IC95 % : 0,84 à 3,02).

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le fabricant a soumis une réduction de ■■■ % du prix des comprimés d'apixaban. Pour la thromboprophylaxie suivant une arthroplastie totale du genou, le coût d'un traitement de 14 jours avec l'apixaban est maintenant de ■■■ \$. Le coût d'un traitement avec le rivaroxaban est de 40 \$. Celui de l'énoxaparine, par voie sous-cutanée, varie de 122 \$ à 176 \$, selon la posologie utilisée. Pour la thromboprophylaxie suivant une arthroplastie totale de la hanche, le coût d'un traitement de 35 jours avec l'apixaban est maintenant de ■■■ \$. Le coût d'un traitement avec le rivaroxaban est de 99 \$. Celui de l'énoxaparine par voie sous-cutanée varie de 294 \$ à 343 \$, selon la posologie utilisée. Ainsi, pour les deux indications, le coût de l'apixaban est supérieur à celui du rivaroxaban et est inférieur à celui de l'énoxaparine. Tous ces coûts excluent les services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, lors de l'évaluation précédente, en tenant compte de l'ensemble des comparaisons avec l'énoxaparine et le rivaroxaban, l'apixaban n'a pas été reconnu comme une option de traitement efficace pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez des personnes qui subissent une arthroplastie totale du genou ou de la hanche.

Dans les présents travaux, le fabricant présente dans un premier temps une analyse de minimisation des coûts qui compare le coût quotidien d'un traitement à l'apixaban au coût moyen pondéré quotidien de l'ensemble des antithrombotiques, soit les deux posologies d'énoxaparine, la daltéparine, le rivaroxaban et la warfarine. L'INESSS ne peut retenir les conclusions de cette analyse, puisqu'aucune donnée ne permet de conclure à une efficacité et une innocuité semblables entre chacun de ces médicaments.

Dans un deuxième temps, l'analyse coût-utilité non publiée soumise lors de l'évaluation précédente est mise à jour par le fabricant afin de refléter la diminution du prix de l'apixaban et du rivaroxaban. Dans cette étude, un arbre de décision représente la survenue des événements cliniques à la suite de l'arthroplastie pour les premiers 90 jours, alors qu'un modèle de Markov simule l'évolution des complications à long terme. Pour un horizon temporel de 5 ans, les données d'efficacité proviennent des études ADVANCE et d'autres publications scientifiques. Les résultats retenus sont présentés dans une perspective sociétale.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ratios coût-utilité différentiels de l'apixaban pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez les patients devant subir une arthroplastie totale du genou ou de la hanche

	ARTHROPLASTIE DU GENOU		ARTHROPLASTIE DE LA HANCHE	
	Apixaban contre énoxaparine ^a	Apixaban contre rivaroxaban	Apixaban contre énoxaparine ^a	Apixaban contre rivaroxaban
FABRICANT				
PERSPECTIVE SOCIÉTALE – HORIZON TEMPOREL DE 5 ANS				
Coût total différentiel/patient	-192 \$	25 \$	-324 \$	8 \$
QALY différentiel/patient	0,007	-0,005	0,004	-0,0004
Ratio coût-utilité (\$/QALY gagné)	Gain de QALY similaire à moindre coût	Gain de QALY similaire à un coût similaire	Gain de QALY similaire à moindre coût	Gain de QALY similaire à un coût similaire
Analyse de sensibilité : Ratio coût-utilité (\$/QALY gagné)				
Probabiliste ^c	81 %	35 %	91 %	45 %
INESSS				
PERSPECTIVE SOCIÉTALE – HORIZON TEMPOREL DE 5 ANS				
Coût total différentiel/patient	-174 \$	32 \$	-330 \$	9 \$
QALY différentiel/patient	0,004	-0,0052	0,0045	-0,0004
Ratio coût-utilité (\$/QALY gagné)	Dominant ^b	Gain de QALY similaire pour un coût plus élevé	Dominant ^b	Gain de QALY similaire pour un coût plus élevé
Analyse de sensibilité : Ratio coût-utilité (\$/QALY gagné)				
Probabiliste ^c	72 %	46 %	94 %	47 %

a Le traitement à l'énoxaparine retenu correspond à une répartition, dans diverses proportions, des posologies de 30 mg deux fois par jour ou de 40 mg une fois par jour.

b Situation où le médicament présente un gain en QALY plus élevé à un coût moindre que son comparateur

c Probabilité que le ratio coût-utilité soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné

L'INESSS juge que l'analyse pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique et que le modèle représente adéquatement l'évolution des complications liées à la condition médicale. La comparaison combinant les deux posologies d'énoxaparine est jugée raisonnable, mais elle est modifiée pour refléter les proportions d'utilisation obtenues selon les données de facturation à la RAMQ pour la période du 1^{er} avril 2011 au 31 mars 2012. Toutefois, certaines limites demeurent et les éléments concernés font l'objet de modifications, dont :

- les coûts attribués aux événements thromboemboliques et aux saignements sont différents de ceux obtenus d'autres sources jugées plus adéquates;
- les valeurs d'utilité ne proviennent pas de l'essai clinique, mais sont mesurées par diverses méthodes provenant de sources variées.

Les résultats des analyses réalisées par l'INESSS diffèrent de ceux présentés par le fabricant. Pour la comparaison avec l'énoxaparine, l'apixaban est jugé efficace dans la majorité des scénarios retenus. Par ailleurs, comparativement au rivaroxaban, l'apixaban est jugée une stratégie qui n'est pas coût-efficace. En effet, pour plusieurs des scénarios réalisés, il présente

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

un coût de traitement un peu plus élevé pour une efficacité en gain d'années de vie pondérées pour la qualité jugée d'ampleur similaire.

En pratique, un transfert modeste des héparines de bas poids moléculaire, telles l'énoxaparine, vers le rivaroxaban pour la prophylaxie post-arthroplastie est observé. Par ailleurs, comme les bénéfices cliniques que procure l'apixaban sont jugés d'ampleur semblable à ceux du rivaroxaban et que leur voie d'administration est la même, il est jugé que ce dernier est le comparateur le plus pertinent. Ainsi, l'INESSS juge que l'apixaban ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez les patients devant subir une arthroplastie totale du genou ou de la hanche.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'apixaban présente l'avantage d'une prise orale comparativement aux héparines de bas poids moléculaire qui sont administrées par voie sous-cutanée. Toutefois, à l'instar du rivaroxaban, son effet, contrairement à celui de l'héparine et de la warfarine, ne peut être renversé par le sulfate de protamine ou la vitamine K, ni par aucun autre produit d'usage courant. En conséquence, des préoccupations quant aux saignements, qui pourraient entraîner le recours accru à des dérivés sanguins, demeurent présentes.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente un impact budgétaire qui prévoit des économies pour les établissements ainsi que pour le budget de la RAMQ. L'INESSS juge que les économies présentées sont surévaluées. Il a donc révisé certaines hypothèses avancées par le fabricant et a réalisé un nouvel impact budgétaire selon lequel les économies à court terme lors du transfert des héparines de bas poids moléculaire vers les anticoagulants oraux seraient d'ampleur moins grande avec l'apixaban qu'avec le rivaroxaban. De plus, des coûts additionnels seraient observés en lien avec un transfert potentiel du rivaroxaban vers l'apixaban.

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS s'appuie principalement sur les éléments suivants :

- L'apixaban est associé à un bénéfice semblable à celui de l'énoxaparine pour la thromboprophylaxie à la suite d'une arthroplastie totale du genou ou de la hanche.
- L'apixaban est associé à un bénéfice jugé d'ampleur semblable à celui du rivaroxaban pour la thromboprophylaxie à la suite d'une arthroplastie totale du genou ou de la hanche.
- Une préoccupation persiste, car l'effet anticoagulant de l'apixaban ne peut être renversé par le sulfate de protamine ou la vitamine K, ni par aucun autre produit d'usage courant.
- En tenant compte qu'un transfert des héparines de bas poids moléculaire vers le rivaroxaban pour la prophylaxie post-arthroplastie est observé, que les bénéfices cliniques que procure l'apixaban sont jugés d'ampleur semblable à ceux du rivaroxaban et que leur voie d'administration est la même, il est jugé que ce dernier est le comparateur le plus pertinent.
- Que ce soit pour la thromboprophylaxie suivant une arthroplastie du genou ou de la hanche, le coût d'un traitement avec l'apixaban est supérieur à celui avec le rivaroxaban.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- L'INESSS juge que l'apixaban n'est pas une stratégie efficace pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez les patients devant subir une arthroplastie totale du genou ou de la hanche en comparaison avec le rivaroxaban.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Eliquis^{MC} sur les listes de médicaments pour la prophylaxie de la thromboembolie veineuse chez les patients devant subir une arthroplastie totale du genou ou de la hanche.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Gomez-Outes A, Terleira-Fernandez AI, Suarez-Gea ML, et coll.** Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *Br Med J.* 2012;344:e3675.
- **Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et coll.** Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med.* 2009; 361:594-604.
- **Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et coll.** Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet.* Mars 2010; 375(9717):807-15.
- **Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et coll.** Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* Décembre 2010; 363:2487-98.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).