

ELIQUIS^{MC} – Traitement des thromboembolies veineuses et prévention des récurrences

JUIN 2015

Marque de commerce : Eliquis
Dénomination commune : Apixaban
Fabricants : B.M.S.
Forme : Comprimé
Teneurs : 2,5 mg et 5 mg

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'apixaban est un anticoagulant administré par voie orale qui inhibe directement le facteur Xa. Il est indiqué, entre autres, « pour le traitement de la thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde [TVP], embolie pulmonaire [EP]) et la prévention des récurrences de TVP et d'EP ». Eliquis^{MC} est actuellement inscrit à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments pour les personnes atteintes de fibrillation auriculaire non valvulaire, selon certaines conditions.

Les anticoagulants présentement utilisés pour le traitement de la TVP et de l'EP sont les antagonistes de la vitamine K, soit la warfarine (Coumadin^{MC} et versions génériques) et le nicoumalone (Sintrom^{MC}). Comme un délai est requis pour obtenir un effet thérapeutique avec ces agents, un anticoagulant ayant un début d'action rapide doit être amorcé en concomitance. Ainsi, des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), soit l'énoxaparine (Lovenox^{MC}), la daltéparine (Fragmin^{MC}) et la tinzaparine (Innohep^{MC}), de l'héparine non fractionnée ou le fondaparinux (Arixtra^{MC} et version générique) sont utilisés par voie sous-cutanée jusqu'à l'atteinte d'un rapport international normalisé (RIN) cible avec l'antagoniste de la vitamine K. Tous ces anticoagulants sont inscrits à la section régulière des listes de médicaments. Un autre anticoagulant oral, le rivaroxaban (Xarelto^{MC}), est inscrit aux listes, selon certaines conditions. Il s'agit de la première demande d'évaluation d'Eliquis^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études de phase III AMPLIFY (Agnelli août 2013) et AMPLIFY-EXT (Agnelli février 2013) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Deux méta-analyses en réseau non publiées ont également été considérées.

Traitement aigu des thromboembolies veineuses

L'étude AMPLIFY est un essai de non-infériorité, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban à celles de l'énoxaparine suivie de la warfarine pour le traitement aigu de la thromboembolie veineuse (TEV). Cette étude, d'une durée de 24 semaines, a été réalisée chez 5 395 adultes atteints d'une TVP proximale ou d'une EP, symptomatiques et confirmées objectivement. Les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

personnes avec un risque élevé de saignement ou une TEV provoquée à faible risque de récurrences n'étaient pas admissibles à l'essai. L'apixaban était administré par voie orale à raison de 10 mg 2 fois par jour les 7 premiers jours, suivi d'une dose de 5 mg 2 fois par jour jusqu'à la semaine 24. L'énoxaparine était administrée par voie sous-cutanée à raison d'une dose de 1 mg/kg 2 fois par jour combinée à une dose unique quotidienne, par voie orale, de warfarine individualisée afin d'obtenir un RIN de 2,0 à 3,0. L'usage de l'énoxaparine devait s'échelonner durant au moins 5 jours et il prenait fin lorsqu'un RIN d'au moins 2,0 était obtenu durant 2 jours consécutifs. La warfarine était administrée jusqu'à la semaine 24. Le plan d'analyse statistique prévoyait d'abord une analyse de non-infériorité pour le paramètre d'évaluation principal, soit un composite regroupant les récurrences de TEV symptomatiques et les décès liés à une TEV. Il était convenu que la non-infériorité était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du risque relatif était inférieure à 1,80 et celle de la différence des risques relatifs, inférieure à 3,5 %. Si la non-infériorité était démontrée, une analyse de supériorité était ensuite effectuée selon l'ordre hiérarchique suivant : les saignements majeurs (paramètre principal d'innocuité), puis le composite TEV symptomatique/décès lié à une TEV et enfin le composite saignement majeur/saignement non majeur jugé cliniquement significatif. Un comité indépendant était responsable de valider à l'aveugle les différents événements cliniques. Les paramètres d'efficacité ont été analysés selon l'intention de traiter alors que ceux d'innocuité ont été analysés chez les patients ayant reçu au moins une dose de médicament. Les principaux résultats à 24 semaines sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude AMPLIFY (Agnelli août 2013)

Paramètre d'évaluation ^a	Apixaban (n = 2 609)	Énoxaparine/ warfarine (n = 2 635)	RR (IC95 %) ^b valeur p
Récurrence de TEV ou décès lié à une TEV ^c	2,3	2,7	0,84 (0,60 à 1,18) p < 0,001 ^d p = 0,313 ^{e,f}
Risque absolu	-0,4 (-1,2 à 0,4)		p < 0,001 ^d p = 0,309 ^{e,f}
Saignement majeur ^g	0,6	1,8	0,31 (0,17 à 0,55) p < 0,001 ^e
Saignement majeur ou saignement non majeur jugé cliniquement significatif	4,3	9,7	0,44 (0,36 à 0,55) p = s.o.
Récurrence de TEV ou décès sans égard à la cause	3,2	3,9	0,82 (0,61 à 1,08)
Analyse de sous-groupes			
Récurrence de TEV ou décès lié à une TEV chez les sujets avec une TVP au départ ^c	2,2	2,7	0,83 (0,54 à 1,26)
Récurrence de TEV ou décès lié à une TEV chez les sujets avec une EP au départ ^c	2,3	2,6	0,90 (0,50 à 1,61)

a Fréquence des événements exprimée en proportion de patients (%)

b Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %)

c Les thromboembolies veineuses (TEV) incluent les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP) fatales ou non fatales. Seule la première récurrence de TEV est considérée.

d Valeur p pour l'analyse de non-infériorité

e Valeur p pour l'analyse de supériorité

f Ces données proviennent de l'European Medicines Agency, (Eliquis), 2014.

g Selon la définition de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis : un saignement accompagné d'une diminution d'au moins 2 g/dl de l'hémoglobine ou d'une transfusion d'au moins 2 unités de globules rouges, un saignement à un site critique ou un saignement fatal (Schulman 2005).

s.o. Sans objet

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée de très bonne qualité méthodologique.
- Elle inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire est adéquate, une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents, notamment le type de TEV initialement diagnostiquée, le double insu est respecté et peu de patients ont été perdus de vue durant le suivi.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées et ils sont bien répartis entre les groupes. Ceux-ci ont en moyenne 57 ans. Approximativement 67 % d'entre eux ont un diagnostic de TVP et 33 %, un diagnostic d'EP.
- Le pourcentage moyen de temps passé dans l'intervalle thérapeutique cible du RIN est de 61 % sur la durée totale de l'étude chez les patients recevant la warfarine, ce qui est jugé sous-performant selon le contexte québécois et pourrait favoriser le groupe recevant l'apixaban. Toutefois, ce pourcentage est semblable à ceux retrouvés dans les études portant sur les anticoagulants oraux récents (Bauersachs 2010, Buller 2012, Schulman 2009).
- Bien qu'une partie de la population québécoise nécessitant un traitement soit relativement plus âgée et présente plus de comorbidités (fonction rénale réduite ou obésité) que celle de l'étude AMPLIFY, la validité externe est jugée acceptable.
- La marge de non-infériorité, fixée à 1,80, est jugée adéquate. Seuls les résultats de l'analyse selon l'intention de traiter sont publiés, cependant l'INESSS a eu accès à des données non publiées qui confirment que les résultats de l'analyse *per protocole* sont concordants.
- Le traitement retenu pour la comparaison avec l'apixaban est conforme aux lignes directrices de traitement de l'American College of Chest Physician (Keaton 2012).

Les résultats de l'étude AMPLIFY permettent de conclure que l'effet de l'apixaban quant au risque de récurrences de TEV et de décès liés à une TEV est non inférieur à celui d'un traitement usuel avec la warfarine associée initialement à l'énoxaparine. En effet, les bornes supérieures des intervalles de confiance à 95 % du risque relatif et du risque absolu sont inférieures aux seuils préétablis. Par ailleurs, les résultats d'analyses prédéfinies montrent que l'efficacité de l'apixaban se maintient indépendamment des caractéristiques de base des patients, notamment le type de TEV (TVP ou EP) diagnostiquée initialement. Finalement, les résultats des paramètres secondaires d'efficacité appuient ceux du paramètre principal.

L'usage de l'apixaban se traduit par une diminution du risque de saignements majeurs de 69 % par rapport à la warfarine sur une période de 24 semaines, ce qui représente une réduction absolue entre les 2 groupes de 1,2 % en faveur de l'apixaban et établit sa supériorité pour ce paramètre. De plus, le taux de saignements majeurs et de saignements non majeurs jugés cliniquement significatifs est numériquement inférieur avec l'apixaban. Pour ce qui est des décès sans égard à la cause, aucune différence n'est observée entre les groupes. Notons également que la proportion de patients ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est semblable dans les deux groupes (6,1 % contre 7,4 %).

Aucun essai clinique ne compare directement l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban à celles du dabigatran ou du rivaroxaban pour le traitement aigu de la TEV. Afin de pallier cette absence de données, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau non publiée, dont la qualité méthodologique est jugée adéquate. Pour cette analyse, les données de cinq essais cliniques de phase III, à répartition aléatoire comparant l'un des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) au traitement usuel avec la warfarine ont été incluses. Il s'agit des essais AMPLIFY pour l'apixaban, EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE regroupés (Prins 2013) pour le rivaroxaban ainsi

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

que RE-COVER (Schulman 2009) et RE-COVER II (Schulman 2014) pour le dabigatran. De façon générale, aucune différence significative n'a été observée entre les NACO en ce qui concerne l'efficacité. Quant à l'innocuité, l'apixaban pourrait être le plus sécuritaire en ce qui a trait aux saignements majeurs. Ces résultats concordent avec ceux d'autres méta-analyses en réseau examinées (Castellucci 2014, Kang 2014, Mantha 2015).

Prévention des récurrences de TEV

L'étude AMPLIFY-EXT est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de 2 doses d'apixaban à celles d'un placebo pour la prévention des récurrences de TEV. Cette étude, d'une durée de 12 mois, a été réalisée chez 2 482 adultes ayant présenté un épisode aigu de TVP ou d'EP d'origine idiopathique, symptomatique et confirmé objectivement. Pour être admissibles, les sujets devaient avoir terminé l'étude AMPLIFY ou avoir été traités avec une anticoagulothérapie pendant une période de 6 mois à 12 mois, sans avoir eu de récurrences de TEV et devaient démontrer un équilibre clinique (*equipoise*) entre la poursuite et la cessation d'une anticoagulothérapie. Les participants étaient répartis pour recevoir l'apixaban, à raison de 2,5 mg 2 fois par jour ou de 5 mg 2 fois par jour, ou le placebo selon un ratio 1:1:1. Le paramètre d'évaluation principal était un composite regroupant les récurrences de TEV symptomatiques et les décès sans égard à la cause. Un comité indépendant était responsable de valider à l'aveugle les différents événements cliniques. Les paramètres d'efficacité ont été analysés selon l'intention de traiter alors que ceux d'innocuité ont été analysés chez les patients ayant reçu au moins une dose de médicament. Les principaux résultats correspondant à la posologie recommandée au Canada (2,5 mg deux fois par jour) et obtenus à 12 mois sont les suivants.

Principaux résultats de l'étude AMPLIFY-EXT (Agnelli février 2013)

Paramètre d'évaluation ^a	Apixaban 2,5 mg (n = 840)	Placebo (n = 829)	RR (IC95 %) ^b valeur p
Récurrence de TEV ^c ou décès sans égard à la cause	3,8	11,6	0,33 (0,22 à 0,48) p < 0,001
Récurrence de TEV ou décès liés à une TEV	1,7	8,8	0,19 (0,11 à 0,33) p < 0,001
Récurrence de TEV, décès liés à une TEV ou à un problème cardiovasculaire ^d	2,1	10,0	0,21 (0,13 à 0,35) p < 0,001
Saignement majeur ^e	0,2	0,5	0,49 (0,09 à 2,64) p = 0,39 ^f
Saignement majeur ou saignement non majeur jugé cliniquement significatif	3,2	2,7	1,20 (0,69 à 2,10) p = n.s.

a Fréquence des événements exprimée en proportion de patients (%)

b Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %)

c Les thromboembolies veineuses (TEV) récurrentes incluent les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires fatales ou non fatales. Seule la première récurrence de TEV est considérée.

d Inclut les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux et les maladies cardiovasculaires

e Selon la définition de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis : un saignement accompagné d'une diminution d'au moins 2 g/dl de l'hémoglobine ou d'une transfusion d'au moins 2 unités de globules rouges, un saignement à un site critique ou un saignement fatal (Schulman 2005).

f Ces données proviennent de l'European Medicines Agency, (Eliquis), 2014.

n.s. Résultat non significatif

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique.
- Elle inclut un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire est adéquate, une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents, le double insu est respecté et peu de patients ont été perdus de vue durant le suivi.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées et ils sont bien répartis entre les groupes. Ceux-ci ont en moyenne 57 ans. Environ le tiers d'entre eux ont participé à l'étude AMPLIFY, 65 % ont un diagnostic de TVP et 35 % ont un diagnostic d'EP.
- Bien qu'une partie de la population québécoise nécessitant un traitement soit relativement plus âgée et présente plus de comorbidités (fonction rénale réduite ou obésité) que celle de l'étude AMPLIFY-EXT, la validité externe est jugée acceptable.
- Le traitement comparateur choisi, le placebo, est jugé acceptable notamment en raison de l'absence de traitement standard reconnu au-delà de 12 mois pour les patients démontrant un équilibre clinique.

Cette étude démontre que l'apixaban réduit le risque de récurrences de TEV et de décès sans égard à la cause de 67 % comparativement au placebo chez les personnes recevant une anticoagulothérapie depuis 6 mois à 12 mois pour le traitement aigu d'une TVP ou d'une EP idiopathiques. La réduction absolue entre les 2 groupes est de 7,8 % en faveur de l'apixaban. Les résultats d'analyses prédéfinies montrent que l'effet bénéfique de l'apixaban est observé, peu importe les caractéristiques de base des patients, notamment l'anticoagulothérapie reçue antérieurement et le type de TEV diagnostiquée initialement.

En ce qui concerne l'innocuité de l'apixaban, la survenue de saignements majeurs sur une période de 12 mois est faible et comparable au placebo. De plus, bien qu'une légère augmentation du risque de saignements ait été observée chez les patients recevant l'apixaban comparativement à ceux recevant le placebo pour le critère composite regroupant les saignements majeurs et les saignements non majeurs cliniquement significatifs, celle-ci n'est pas statistiquement significative. Finalement, la proportion de patients ayant cessé le traitement en raison des effets indésirables est plus faible dans le groupe recevant l'apixaban (8,0 % contre 16,2 %), principalement en raison des récurrences de TEV plus élevées dans le groupe recevant le placebo.

Aucun essai clinique ne compare directement l'efficacité et l'innocuité de l'apixaban à celles de la warfarine ou des NACO pour le traitement préventif des récurrences de TEV. Afin de pallier cette absence de données, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau non publiée, dont la qualité méthodologique est jugée adéquate. Cette analyse regroupe 10 essais cliniques de phase III, dont les essais AMPLIFY-EXT pour l'apixaban, LAFIT (Kearon 1999) pour la warfarine, EINSTEIN-EXT (Romualdi 2011) pour le rivaroxaban ainsi que RE-SONATE (Schulman 2013) et RE-MEDY (Schulman 2013) pour le dabigatran. De façon générale, aucune différence significative n'a été détectée entre les anticoagulants en ce qui concerne leur efficacité à prévenir les récurrences de TEV et les décès sans égard à la cause ou associés à la TEV. L'apixaban semble globalement associé à un risque de saignements plus faible. Ces résultats concordent avec ceux d'autres méta-analyses en réseau examinées (Alotaibi 2014, Rollins 2014).

Besoin de santé

Les personnes atteintes d'une TEV reçoivent, pour le traitement aigu, un antagoniste de la vitamine K associé, jusqu'à l'atteinte d'un RIN cible, à une HBPM, une héparine non fractionnée

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

ou le fondaparinux. Toutefois, les antagonistes de la vitamine K ont le désavantage d'avoir une marge thérapeutique étroite et de nécessiter une surveillance et des modifications posologiques fréquentes afin de maintenir le RIN dans l'intervalle approprié. De plus, ils présentent de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires. Pour les patients ne pouvant recevoir le traitement usuel, le rivaroxaban est la seule option de traitement. Par conséquent, l'apixaban est une option thérapeutique supplémentaire. Par contre, l'expérience clinique avec les NACO est limitée, il n'existe pas d'antidote pouvant renverser leur effet et quelques interactions médicamenteuses peuvent restreindre leur administration.

Actuellement, les personnes chez lesquelles la balance entre les bénéfices et les risques est incertaine (*equipoise*) quant à la poursuite ou à la cessation d'une anticoagulothérapie ne sont pas fréquemment traitées au-delà de 6 mois à 12 mois pour la prévention des récives de TEV. Mis à part les antagonistes de la vitamine K, aucune option thérapeutique n'est inscrite sur les listes de médicaments pour le traitement prolongé. L'apixaban représente donc une nouvelle option thérapeutique pouvant combler ce besoin.

En conclusion, l'apixaban est jugé non inférieur au traitement composé de l'énoxaparine suivie de la warfarine pour le traitement aigu des TEV, tout en réduisant le risque de saignements majeurs de 69 %. De plus, comparativement au placebo, l'apixaban réduit de façon significative le risque de récives de TEV et de décès sans égard à la cause sur une période de 12 mois, avec une survenue de saignements majeurs faible et comparable. Ainsi, l'INESSS est d'avis que l'apixaban satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement et la prévention des récives de TEV (TVP et d'EP).

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

Le coût mensuel du traitement avec l'apixaban, à raison d'une administration biquotidienne de 2,5 mg ou de 5 mg, est de 96 \$. Il est supérieur à celui du rivaroxaban (85 \$) et de la warfarine (2 \$ à 9 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée est évaluée. Elle a pour objectif d'estimer les ratios différentiels de l'apixaban comparativement à différentes options pour le traitement et la prévention des événements thromboemboliques. Les caractéristiques du modèle sont les suivantes :

- un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon 13 états de santé comprenant l'EP, la TVP, les récives de TEV, les saignements, les complications à long terme et le décès;
- un horizon temporel à vie au cours duquel deux durées de traitement sont considérées, soit 6 mois et 18 mois. Pour chacune des deux analyses, en présence d'une récive, la durée de traitement est prolongée de 6 mois;
- des données d'efficacité et d'innocuité tirées des études AMPLIFY et AMPLIFY-EXT, ainsi que de comparaisons indirectes dérivées de deux méta-analyses en réseau non publiées;
- des valeurs d'utilité spécifiques aux états de santé et aux traitements qui proviennent de diverses sources publiées;
- une perspective d'un ministère de la santé, dans laquelle les coûts directs retenus sont ceux de la médication, de son administration et du suivi des patients, ainsi que ceux associés aux soins lors d'événements cliniques, fatals ou non fatals. La perte de productivité liée aux événements cliniques est considérée pour les patients et les aidants naturels dans la perspective sociétale.

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

Plusieurs ratios coût-utilité incrémentaux sont présentés dans l'étude pharmacoéconomique, pour chacun des différents comparateurs ainsi que pour chacune des deux durées de traitement. Toutefois, les comparaisons contre le dabigatran ne sont pas retenues puisque ce dernier ne possède pas l'indication reconnue de paiement.

Ratios coût-utilité différentiels de l'apixaban par rapport à l'énoxaparine/warfarine pour le traitement et la prévention des événements thromboemboliques veineux (perspective sociétale)

Apixaban c. énoxaparine/warfarine	Fabricant	INESSS
DURÉE DE TRAITEMENT DE 6 MOIS		
Ratio coût-utilité différentiel	██████████	Dominant ^a
Analyses de sensibilité ^b		
Déterministes	██████████ à █████ \$/QALY gagné	Dominant ^a à 2 606 \$/QALY gagné
Probabilistes	████ % et █████ % ^c	s.o.
DURÉE DE TRAITEMENT DE 18 MOIS		
Ratio coût-utilité différentiel	████ \$/QALY gagné ^d	9 115 \$/QALY gagné ^e
Analyses de sensibilité ^b		
Déterministes	████ \$/QALY gagné à █████ \$/QALY gagné ^d	6 470 \$/QALY gagné à 9 360 \$/QALY gagné ^e
Probabilistes	████ % et █████ % ^c	s.o.

- a Stratégie qui est plus efficace et moins coûteuse que son comparateur
 - b Les analyses de sensibilité du fabricant sont faites selon la perspective d'un ministère de la santé alors que celles de l'INESSS sont réalisées selon la perspective sociétale.
 - c Probabilité que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et à 100 000 \$/QALY gagné, respectivement
 - d La warfarine est administrée pour une période de 6 mois, suivi du placebo pour 12 mois.
 - e La warfarine est administrée pour une période de 18 mois.
- s.o. Sans objet

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

Ratio coût-utilité différentiels de l'apixaban par rapport au rivaroxaban pour le traitement et la prévention des événements thromboemboliques veineux (perspective sociétale)

Apixaban c. rivaroxaban	Fabricant	INESSS
DURÉE DE TRAITEMENT DE 6 MOIS		
Ratio coût-utilité différentiel	██████████	Dominant ^a
Analyses de sensibilité ^b Déterministes	██████████ à ██████ \$/QALY gagné	Dominant ^a
Probabilistes	████ % et environ █████ % ^c	s.o.
DURÉE DE TRAITEMENT DE 18 MOIS		
Rivaroxaban	██████████	Dominant ^{a,d} et 7 625 \$/QALY gagné ^e
Analyses de sensibilité ^b Déterministes	██████████ à ██████ ████ \$/QALY gagné	Dominant ^{a,d} à 9 392 \$/QALY gagné ^e
Probabilistes	████ % et environ █████ % ^c	s.o.

a Stratégie qui est plus efficace et moins coûteuse que son comparateur

b Les analyses de sensibilité du fabricant sont faites selon la perspective d'un ministère de la santé alors que celles de l'INESSS sont réalisées selon la perspective sociétale.

c Probabilité que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et à 100 000 \$/QALY gagné, respectivement

d Les deux traitements sont administrés pour une période de 18 mois, chez une cohorte entièrement constituée de patients ayant eu une embolie pulmonaire comme événement index.

e L'apixaban est administré pour une période de 18 mois alors que le rivaroxaban l'est pour 6 mois, suivi du placebo pour 12 mois. La cohorte est entièrement constituée de patients ayant eu une thrombose veineuse profonde comme événement index.

s.o. Sans objet

L'INESSS juge que l'étude pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique et que le modèle représente de façon adéquate l'évolution des complications liées à la condition médicale. Toutefois, notons certaines limites communes aux deux comparaisons retenues :

- Au regard des événements cliniques, certaines différences entre l'apixaban et le rivaroxaban ou l'énoxaparine/warfarine ne sont pas significatives sur le plan statistique. Les risques relatifs sont donc ajustés pour en tenir compte.
- Les valeurs d'utilité ne proviennent pas des essais cliniques, mais d'autres sources qui utilisent diverses méthodes de mesure.
- Certains coûts semblent surestimés lorsqu'ils sont comparés à d'autres sources, tant pour la prise en charge des événements cliniques à long terme que pour la perte de productivité.

En ce qui concerne la comparaison avec le rivaroxaban, lorsque les traitements sont administrés sur une période de 18 mois, des limites additionnelles sont identifiées. En raison du faible nombre d'événements obtenus avec le rivaroxaban dans l'essai EINSTEIN-EXT, l'ampleur de l'efficacité incrémentale de l'apixaban est empreinte d'incertitude pour les saignements majeurs au-delà de 6 mois. Également, en raison des différentes durées maximales de paiement du rivaroxaban pour les deux types d'événements thromboemboliques, les indications sont évaluées séparément. Pour la TVP, puisqu'une durée maximale de 6 mois est permise, le placebo est retenu comme comparateur au-delà de cette période. Pour l'EP, le rivaroxaban est administré pour la totalité du traitement alors qu'aucune durée maximale n'est imposée dans l'indication de paiement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

Pour tous les scénarios considérés, incluant les analyses de sensibilité réalisées, les résultats démontrent que l'apixaban est une stratégie dominante ou est associée à des ratios qui s'élèvent à un maximum de 9 392 \$/année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné) pour un horizon temporel à vie. Lorsque l'horizon est réduit à 5 ans, les résultats demeurent acceptables, allant de stratégie dominante à 23 168 \$/QALY gagné. Ainsi, l'INESSS est d'avis que l'apixaban satisfait les critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement des TEV et la prévention des récidives.

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)

Économies en coûts de suivi d'anticoagulothérapie par la warfarine

Les personnes anticoagulées avec la warfarine en milieu ambulatoire utilisent des ressources du système de santé pour le suivi de leur thérapie qui exigent l'utilisation fréquente et constante de ressources humaines et matérielles. Une estimation des économies liées à la diminution du nombre de personnes suivies pour le contrôle du RIN a été réalisée. Les coûts d'un tel suivi sont différents selon la nature de l'intervention. Ils varient d'environ 320 \$ (ACMTS 2007) à près de 795 \$ (Schulman 2010) selon le type de suivi et la source de l'information. D'une part, l'économie est liée au nombre de patients qui seraient transférés de la warfarine à l'apixaban selon l'analyse d'impact budgétaire. D'autre part, elle dépend de la proportion de suivis réalisés auprès de patients à domicile par rapport aux autres localisations et façons de faire au Québec. Ainsi, dans une perspective d'un système de santé, les économies potentielles pourraient varier entre 613 000 \$ et 3,6 M\$ pour les trois premières années suivant l'ajout des indications de paiement pour l'apixaban.

Notons que ces économies ne correspondent pas en totalité à des économies tangibles pour le système de santé. En effet, une proportion importante de ces coûts est imputable à la rémunération des ressources humaines. Il est estimé que 30 %, 50 % ou 77 % des coûts encourus pour le suivi de l'anticoagulothérapie sont attribuables aux ressources humaines, selon que le suivi est réalisé respectivement par un médecin en milieu hospitalier, par un pharmacien en milieu hospitalier ou par un médecin en bureau privé (Schulman 2010). La diminution du nombre de suivis permettrait une réallocation des ressources humaines (médecins, pharmaciens, infirmières, technologistes médicaux, etc.) vers la dispensation d'autres soins de santé, pour une meilleure efficacité du réseau.

Selon la perspective sociétale, l'apixaban, qui ne nécessite pas un suivi étroit de l'anticoagulothérapie comme c'est le cas avec la warfarine, entraîne en plus une meilleure autonomie du patient en réduisant les déplacements et les autres désagréments liés à ce suivi. D'ailleurs, certaines économies liées au gain de productivité pourraient être dégagées. Selon des données dérivées de Schulman appliquées au contexte québécois, des économies en coûts indirects évaluées à environ 90 500 \$ sont estimées pour les trois premières années suivant l'ajout des indications pour l'apixaban.

Analyse d'impact budgétaire

Pour l'évaluation de l'impact budgétaire de l'apixaban, le fabricant a fourni une analyse basée sur une approche mixte. La population aux prises avec un événement thromboembolique est déterminée à l'aide de données épidémiologiques, où le taux d'incidence annuel normalisé selon l'âge est estimé à 2,41 : 1 000. Au cours des trois premières années suivant l'ajout des indications de paiement, l'apixaban détiendrait ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % des parts de marché des

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

traitements utilisés pour les événements thromboemboliques, ce qui correspondrait au traitement de ■■■, ■■■ et ■■■ patients. Ces parts proviendraient ■■■■.

Impact budgétaire net de l'ajout d'indications reconnues de paiement à Eliquis^{MC} à la Liste de médicaments

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			■■■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■■■ \$
INESSS ^b	RAMQ	918 440 \$	1 349 755 \$	1 510 630 \$	3 778 825 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			2 114 767 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			4 553 485 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon l'INESSS, la majorité des hypothèses présentées par le fabricant ne peuvent être retenues. Les éléments et constats suivants ont plutôt été considérés :

- Les parts de marché de l'apixaban ont été augmentées de manière importante pour atteindre, à la troisième année, 40 % du marché total des anticoagulants pour le traitement des TEV et la prévention des récives.
- Ces parts proviendraient majoritairement de la warfarine et minoritairement du rivaroxaban.
- Le taux d'incidence annuel normalisé selon l'âge est revu à la baisse afin de tenir compte des facteurs d'exclusion observés dans l'essai AMPLIFY.
- La proportion de patients requérant un traitement d'une durée de 3 mois a été réduite alors que celle pour le traitement à plus long terme a été augmentée.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 3,8 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'ajout d'indications reconnues de paiement pour l'apixaban. Ces estimations correspondent à 1 311, 1 940 et 2 250 personnes traitées au cours de chacune des trois premières années.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- Pour le traitement aigu de la TEV : L'apixaban est jugé non inférieur au traitement composé de l'énoxaparine suivie de la warfarine quant au risque de récives de TEV et de décès liés à une TEV. De plus, ce traitement réduit les risques de saignements majeurs de façon significative par rapport au traitement usuel.
- Pour la prévention des récives de TEV : L'apixaban réduit de façon significative, comparativement au placebo, le risque de récives de TEV et de décès sans égard à la cause chez les personnes dont les bénéfices et les risques quant à la poursuite ou à la cessation d'un traitement sont en équilibres, avec une survenue de saignements majeurs faible et comparable entre les deux groupes.
- Du point de vue pharmacoéconomique, pour tous les scénarios considérés, les résultats démontrent que l'apixaban constitue une option efficiente lorsqu'elle est comparée à la l'énoxaparine/warfarine et au rivaroxaban.
- Une diminution des coûts liés aux ressources du système de santé et à la perte de productivité est anticipée par la diminution du nombre de personnes sous warfarine compte tenu qu'elles doivent être suivies pour le contrôle du RIN.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

- Des coûts additionnels d'environ 3,8 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'ajout des indications reconnues de paiement pour l'apixaban.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'ajouter des indications reconnues à Eliquis^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments. De plus, il recommande que son inscription soit précédée d'une étoile (★) pour favoriser le traitement de la demande d'autorisation dans les plus brefs délais. L'indication reconnue serait la suivante :

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'une thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire).

L'autorisation est donnée pour une dose biquotidienne de 10 mg pendant les 7 premiers jours de traitement suivie d'une dose biquotidienne de 5 mg.

La durée maximale de l'autorisation est de 6 mois.

- ◆ pour la prévention des récurrences de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) chez les personnes ayant été traitées avec une anticoagulothérapie pendant une période d'au moins 6 mois pour un épisode aigu de thromboembolie veineuse idiopathique.

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois et pourra être accordée à chaque 12 mois si le médecin considère que les bénéfices escomptés surpassent les risques encourus. L'autorisation est donnée pour une dose biquotidienne de 2,5 mg.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).** Efficacité clinique et rentabilité des appareils de surveillance au point de service de l'anticoagulothérapie orale de longue durée. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.
- **Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et coll.** Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* août 2013;369(9):799-808.
- **Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et coll.** Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* février 2013;368(8):699-708.
- **Alotaibi G, Alsaleh K, Wu C, et coll.** Dabigatran, rivaroxaban and apixaban for extended venous thromboembolism treatment: network meta-analysis. *Int Angiol* 2014;33(4):301-8.
- **Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B.** Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499-510.
- **Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et coll.** Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287-97.
- **Castellucci LA, Cameron C, LeGal G, et coll.** Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;311(11):1122-35.
- **European Medicines Agency.** CHMP assessment report for apixaban (Eliquis). EMA/478338/2014 26 juin 2014. Disponible à : <http://www.ema.europa.eu>.
- **Kang N et Sobieraj DM.** Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. *Thromb Res* 2014;133(6):1145-51.
- **Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et coll.** Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

- **Kearon C, Gent M, Hirsh J, et coll.** A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-07.
- **Mantha S et Ansell J.** Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39(2):155-65.
- **Prins MH, Lensing AWA, Bauersachs R, et coll.** Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled-analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013;11(1):21.
- **Rollins BM, Silva MA, Donovan JL, et coll.** Evaluation of oral anticoagulants for the extended treatment of venous thromboembolism using a mixed-treatment comparison, meta-analytic approach. *Clin Ther* 2014;36(10):1454-64.
- **Romualdi E, Donadini MP, et Ageno W.** Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:841-44.
- **Schulman S, Anderson DR, Bungard TJ, et coll.** Direct and indirect costs of management of long-term warfarin therapy in Canada. *J Thromb Haemost* 2010;8(10):2192-200.
- **Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et coll.** Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129(7):764-72.
- **Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et coll.** Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342-52.
- **Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et coll.** Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.
- **Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.** Definition of major bleeding in clinical investigations of anti-hemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3:692-4.

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

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).