

## **XARELTO<sup>MC</sup> – Traitement de la thromboembolie veineuse profonde (TVP)**

**OCTOBRE 2012**

**Marque de commerce :** Xarelto

**Dénomination commune :** Rivaroxaban

**Fabricant :** Bayer

**Forme :** Comprimé

**Teneurs :** 15 mg et 20 mg

### **Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception**

---

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct du facteur Xa administré par voie orale. Il inhibe de façon spécifique et réversible une enzyme participant à la cascade de coagulation. Xarelto<sup>MC</sup> est actuellement inscrit aux listes de médicaments avec une indication reconnue pour la prévention de la thromboembolie à la suite d'une arthroplastie totale élective du genou ou de la hanche. Une nouvelle indication a été délivrée par Santé Canada, soit « pour le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) sans embolie pulmonaire (EP) symptomatique ». Le traitement de cette condition est basé sur l'usage d'une héparine par voie parentérale, particulièrement une héparine de bas poids moléculaire, suivie d'un antagoniste de la vitamine K (la warfarine ou le nicoumalone). Il s'agit de la première évaluation de Xarelto<sup>MC</sup> par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour cette indication, pour laquelle le fabricant demande l'inscription de son produit aux listes de médicaments avec une indication reconnue, pour une durée d'au moins trois mois et d'au plus six mois. Le rivaroxaban fait aussi l'objet d'une recommandation pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral associé à la fibrillation auriculaire dans les présents travaux.

#### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

L'étude EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Il s'agit d'un essai de non-infériorité, à répartition aléatoire, multicentrique et réalisé en ouvert auprès de 3 449 adultes ayant une TVP symptomatique sans embolie pulmonaire. La première partie de l'étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité du rivaroxaban pour le traitement de la phase aiguë de la TVP comparativement au traitement séquentiel par l'énoxaparine suivie d'un antagoniste de la vitamine K, particulièrement la warfarine.

La posologie évaluée pour le rivaroxaban est de 15 mg deux fois par jour pour 21 jours, puis 20 mg une fois par jour. Les sujets assignés à l'énoxaparine reçoivent 1 mg/kg par voie sous-cutanée deux fois par jour pendant au moins cinq jours en association avec un antagoniste de la vitamine K, par voie orale, puis un traitement par un antagoniste de la vitamine K seul lorsque le ratio normalisé international (RNI) est jugé thérapeutique. Le RNI cible est de 2,0 à 3,0. La durée des traitements varie selon les caractéristiques des sujets. Elle est de 3 mois, de 6 mois ou de 12 mois, selon le nombre d'épisodes antérieurs de TVP et selon les facteurs de risque des sujets.

L'analyse des résultats est réalisée lorsqu'un nombre précis d'événements est atteint (*event-driven*). L'étude prend fin lorsque 88 événements composant le critère d'évaluation principal

<p>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 <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>
---

sont observés. Ce critère est constitué de la récurrence de TVP symptomatique ou de l'embolie pulmonaire (critère composite). Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) du rapport des risques instantanés (RRI) est inférieure à 2,0. Le bénéfice clinique net est un paramètre composite comprenant l'incidence des récurrences de TVP ou d'embolie pulmonaire ou de saignements majeurs. Les principaux résultats de l'étude EINSTEIN sont regroupés dans le tableau suivant.

### Principaux résultats de l'étude EINSTEIN-DVT (Bauersachs 2010)

Paramètre d'évaluation et rapport des risques instantanés (RRI)	Rivaroxaban n = 1 731	Énoxaparine/antagoniste de la vitamine K n = 1 718	Valeur p
Composite de TVP <sup>a</sup> ou d'embolie pulmonaire RRI (IC95 %)	2,1 % 0,68 (0,44 à 1,04) <sup>b</sup>	3 %	0,001
Mortalité pendant l'étude RRI (IC95 %)	2,2 % 0,67 (0,44 à 1,02)	2,9 %	0,06
Saignements majeurs RRI (IC95 %)	0,8 % 0,65 (0,33 à 1,03)	1,2 %	0,21
Composite de TVP <sup>a</sup> ou d'embolie pulmonaire ou de saignements majeurs <sup>c</sup> RRI (IC95 %)	2,9 % 0,67 (0,47 à 0,95)	4,2 %	0,03
Effets indésirables sérieux pendant le traitement RRI (IC95 %)	201 (12 %) n.d.	233 (13,6 %)	n.d.

a Thrombose veineuse profonde

b Le critère de non-infériorité est satisfait.

c Bénéfice clinique net

n.d. Non disponible

Dans cette étude, la répartition des sujets selon les caractéristiques de base connues est adéquate. Le pourcentage de temps moyen passé dans l'intervalle thérapeutique cible du RNI est de 57,7 % sur la durée totale de l'étude. Le pourcentage de sujets ayant reçu un traitement planifié de 3 mois est de 12 %, alors qu'il est de 63 % et de 25 % pour les durées de traitement de 6 mois et de 12 mois respectivement. Les résultats permettent de constater que l'efficacité du rivaroxaban apparaît semblable à celle de l'énoxaparine suivie d'un antagoniste de la vitamine K, puisque celui-ci de l'objectif principal satisfait au critère de non-infériorité. En effet, la borne supérieure de l'IC95 % du RRI (1,04) est inférieure au seuil préétabli de 2,0. Le résultat sur le bénéfice clinique net est en faveur du groupe recevant le rivaroxaban et celui-ci reflète un avantage possible sur l'innocuité, comparativement au groupe recevant l'énoxaparine et l'antagoniste de la vitamine K.

Le traitement retenu pour la comparaison avec le rivaroxaban, l'énoxaparine suivie d'un antagoniste de la vitamine K, est conforme aux recommandations actuelles de l'American college of chest physiciens (Guyatt 2012). Toutefois, il n'y a qu'une seule étude et elle contient certaines limites méthodologiques, notamment :

- un devis ouvert;
- la méthode de compilation des événements selon un nombre précis à atteindre fait en sorte que les événements de certains sujets peuvent ne pas avoir été compilés;

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).

- le seuil de la borne supérieure de non-infériorité retenu de 2,0 est élevé;
- seuls les résultats de l'analyse selon l'intention de traiter sont présentés.

Malgré ces considérations méthodologiques, l'INESSS est d'avis que la démonstration de la non-infériorité est valable. L'INESSS a eu accès à des données non publiées qui confirment que les résultats de l'analyse selon l'intention de traiter sont concordants avec ceux de l'analyse *per protocole*. Le rivaroxaban est donc jugé non inférieur à l'énoxaparine suivie d'un antagoniste de la vitamine K quant au risque d'événement thromboembolique récurrent. Cependant, le traitement usuel de la TVP, l'usage d'une héparine de bas poids moléculaire suivie d'un antagoniste de la vitamine K, est fondé sur des données ayant un niveau de preuve élevé et constitue le traitement standard (Guyatt). Compte tenu qu'une seule étude de non-infériorité est disponible pour apprécier l'efficacité du rivaroxaban et qu'elle comporte certaines limites, l'INESSS est d'avis que le rivaroxaban constitue une option de traitement additionnelle pour les personnes qui ne peuvent recevoir la thérapie constituée d'une héparine de bas poids moléculaire suivie d'un antagoniste de la vitamine K.

**En conclusion**, le rivaroxaban est jugé non inférieur au traitement composé de l'énoxaparine suivie d'un antagoniste de la vitamine K. Cependant, considérant d'une part l'ensemble des données présentées sur le rivaroxaban et d'autre part le traitement standard appuyé par des données ayant un niveau de preuve supérieur, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du rivaroxaban sur la diminution de la récurrence d'événements thromboemboliques dans le contexte de la TVP sans embolie pulmonaire chez les personnes qui ne peuvent recevoir la thérapie constituée d'une héparine de bas poids moléculaire suivie d'un antagoniste de la vitamine K.

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

Le coût du traitement avec le rivaroxaban à la dose de 15 mg deux fois par jour pour 21 jours, puis de 20 mg une fois par jour pour un total de 3 mois, est de 312 \$. Le coût du traitement comparateur varie de 375 \$ à 599 \$ pour cette même durée de 3 mois, selon l'héparine de bas poids moléculaire choisie, la dose de celle-ci et le temps nécessaire à l'ajustement thérapeutique de la warfarine, l'antagoniste de la vitamine K retenu pour l'analyse.

Quant au coût pour un traitement de 6 mois, il est estimé à 568 \$ pour le rivaroxaban et il varie entre 473 \$ et 693 \$ pour la séquence de traitement constituée d'une héparine de bas poids moléculaire suivie de la warfarine. Ces coûts sont estimés en incluant celui des services professionnels du pharmacien et de la mise en seringue pour l'héparine choisie.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée compare le rivaroxaban au traitement séquentiel par l'énoxaparine suivie de la warfarine, l'antagoniste de la vitamine K considéré, chez des adultes ayant une TVP symptomatique sans embolie pulmonaire. Deux populations sont considérées, soit celle traitée pendant trois mois et celle traitée pendant six mois. Les caractéristiques de cette analyse sont les suivantes :

- un modèle de Markov qui représente la prise en charge et les conséquences d'une thromboembolie veineuse avec divers états de santé tels que les TVP et les embolies pulmonaires récurrentes, les hémorragies, les complications à long terme ou le décès;
- un horizon temporel de 5 ans;
- une efficacité qui tient compte de la diminution des événements thromboemboliques récurrents et de leurs complications ainsi que du risque d'hémorragie. Les données

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).

d'efficacité comparative entre le rivaroxaban et la séquence de traitement constituée d'énoxaparine et de la warfarine proviennent de l'étude EINSTEIN-DVT et celles sur les répercussions à plus long terme, de la documentation scientifique;

- des valeurs d'utilité qui sont obtenues de diverses sources publiées;
- une perspective d'un ministère de la santé dans laquelle les coûts médicaux directs retenus sont ceux de la médication, de son administration et du suivi ainsi que ceux associés aux soins lors des événements cliniques selon que le patient est hospitalisé ou non. La perte de productivité liée à l'hospitalisation, aux visites médicales et à la réadaptation est ajoutée pour la perspective sociétale.

**Ratios coût-utilité différentiels du rivaroxaban comparativement au traitement séquentiel de l'énoxaparine suivie de la warfarine chez des adultes ayant une thrombose veineuse profonde symptomatique, selon la durée de la thérapie**

	Fabricant		INESSS
	3 mois	6 mois	3 mois et 6 mois
<b>PERSPECTIVE D'UN MINISTÈRE DE LA SANTÉ – HORIZON 5 ANS</b>			
Différence de QALY	■	■	Efficacité égale, légèrement moins coûteux
Différence de coûts	■ \$	■ \$	
Ratio coût-utilité (\$/QALY gagné)	■	■	
<b>ANALYSE DE SENSIBILITÉ</b>			
Déterministe univariée (\$/QALY gagné)	De ■ à ■	De ■ à ■	Coût-efficace
Probabiliste	La probabilité est de ■ % que le ratio coût-utilité soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné	La probabilité est de ■ % que le ratio coût-utilité soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné	n.d.
<b>PERSPECTIVE SOCIÉTALE – HORIZON 5 ANS</b>			
Ratio coût-utilité (\$/QALY gagné)	■	■	Efficacité égale, légèrement moins coûteux
<b>ANALYSE DE SENSIBILITÉ</b>			
Déterministe univariée (\$/QALY gagné)	De ■ à ■	De ■ à ■	Coût-efficace
Probabiliste	La probabilité est de ■ % que le ratio coût-utilité soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné	La probabilité est de ■ % que le ratio coût-utilité soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné	n.d.

a Stratégie qui est plus efficace à moindre coût que ses comparateurs

n.d. Résultat non disponible

Les résultats d'autres scénarios demeurent semblables, que ce soit sur un horizon temporel à vie (40 ans) ou en utilisant les données d'efficacité de l'ensemble des sujets de l'essai EINSTEIN-DVT, plutôt que celles des sous-groupes constitués des populations selon la durée du traitement individuel (3 mois et 6 mois).

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'analyse pharmacoéconomique est de bonne qualité méthodologique et que le modèle représente de façon acceptable l'évolution des complications liées à la condition médicale. Toutefois, notons certaines limites :

- l'efficacité attribuée au rivaroxaban est différente de celle de l'énoxaparine suivie de la warfarine alors que l'étude clinique conclut en une non-infériorité entre les deux traitements;
- les valeurs d'utilité des événements ou des complications ne proviennent pas de l'essai clinique, mais sont mesurées par diverses méthodes de sources variées;
- les coûts attribués aux événements thromboemboliques et aux saignements sont différents de ceux obtenus d'autres sources jugées plus adéquates;
- l'hypothèse que les hémorragies intracrâniennes soient toutes des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques.

Pour sa part l'INESSS retient la conclusion que l'efficacité du rivaroxaban à réduire les événements thromboemboliques n'est pas différente de celle du traitement séquentiel par l'énoxaparine suivie de la warfarine. Ainsi, les analyses de sensibilité qui en découlent résultent en une absence de différence de QALY et en de légères économies en faveur du rivaroxaban. Ces dernières pourraient avoisiner 600 \$ pour un traitement de 6 mois et un suivi des événements sur un horizon temporel de 5 ans.

Ainsi, l'INESSS juge que le rivaroxaban satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour le traitement des adultes ayant une TVP symptomatique sans embolie pulmonaire.

#### **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)**

Le rivaroxaban présente l'avantage d'une prise orale comparativement aux héparines de bas poids moléculaire qui sont administrées par voie sous-cutanée. Toutefois, son effet, contrairement à celui des héparines et de la warfarine, ne peut être renversé par le sulfate de protamine ou par 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.

Les personnes qui reçoivent un traitement anticoagulant avec la warfarine en milieu ambulatoire nécessitent l'usage fréquent et constant de ressources humaines et matérielles du système de santé en lien avec le besoin d'un suivi de leur thérapie plus strict. Le coût de ce dernier diffère selon le type de suivi et la source d'information utilisée. Le recours aux nouveaux anticoagulants, comme le rivaroxaban à la place de la warfarine, entraîne des économies liées à la diminution du nombre de personnes requérant un tel suivi. Toutefois, ces économies ne correspondent pas en totalité à des économies tangibles pour le système de santé. La diminution du nombre de suivis permet plutôt une réallocation des ressources humaines vers la dispensation d'autres soins de santé, pour une meilleure efficacité du réseau.

#### **Analyse d'impact budgétaire**

Le fabricant présente un impact budgétaire de type épidémiologique qui tient compte également des parts de marché des médicaments comparateurs. Afin d'estimer le nombre de patients

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).

présentant une TVP sans embolie pulmonaire symptomatique, des incidences annuelles de 0,062 % et de 0,269 % ont été retenues, respectivement pour ceux âgés entre 18 ans et 65 ans et ceux âgés de 65 ans ou plus. L'estimation tient compte de traitements avec le rivaroxaban pour des durées [REDACTED]. Le fabricant émet l'hypothèse que certains de ces patients souffrant d'une TVP qui n'auraient pas été anticoagulés le seraient dorénavant avec le rivaroxaban ([REDACTED] %). Par ailleurs, [REDACTED] % de ses parts proviendraient des personnes qui auraient reçu [REDACTED] autrement. Le rivaroxaban serait utilisé chez des personnes atteintes d'une TVP profonde sans embolie pulmonaire symptomatique, dans des proportions de [REDACTED] % la première année, [REDACTED] % la deuxième et [REDACTED] % la troisième.

**Impact budgétaire net de l'inscription de Xarelto<sup>MC</sup> aux teneurs de 15 mg et 20 mg aux listes de médicaments pour le traitement de la thromboembolie veineuse profonde chez des personnes ayant une thrombose veineuse profonde symptomatique nécessitant une anticoagulothérapie**

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant <sup>a</sup>	RAMQ	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$
	Analyses de sensibilité	Pour trois ans le plus faible			[REDACTED] \$
		Pour trois ans le plus élevé			[REDACTED] \$
INESSS	RAMQ <sup>a</sup>	191 192 \$	235 673 \$	302 634 \$	729 499 \$
	Établissements	-34 991 \$	-43 574 \$	-148 333 \$	-226 898 \$

a Estimation incluant le coût des services professionnels du pharmacien et une marge bénéficiaire du grossiste

L'INESSS juge que les prévisions du fabricant comportent certaines hypothèses inadéquates. Celles-ci sont révisées et une nouvelle analyse d'impact budgétaire est réalisée en considérant les éléments suivants :

- un nombre plus élevé de personnes présentant une TVP qui sont traitées;
- une proportion plus élevée de personnes anticoagulées pour cette condition;
- de plus faibles parts de marché provenant de personnes qui n'auraient pas été anticoagulées en l'absence du rivaroxaban.

En conséquence, des coûts additionnels d'environ 730 000 \$ pourraient être imputés au budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'ajout au rivaroxaban de l'indication pour le traitement de la TVP sans embolie pulmonaire à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*. Par ailleurs, le budget en médicaments des établissements de santé pourrait bénéficier d'économies d'un peu plus de 225 000 \$ pour la même période.

**RECOMMANDATION**

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

- La non-infériorité du rivaroxaban comparativement au traitement composé de l'énoxaparine suivie d'un antagoniste de la vitamine K, est reconnue.
- Compte tenu que, d'une part, l'évaluation de l'efficacité du rivaroxaban est basée sur une seule étude de non-infériorité et qu'elle comporte certaines limites et que, d'autre part, l'efficacité du traitement standard est fondée sur des données de niveau de preuve supérieur, le rivaroxaban constitue une option de traitement supplémentaire pour les personnes qui ne peuvent recevoir la thérapie standard.

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).

- Le coût du traitement avec le rivaroxaban à la dose de 15 mg deux fois par jour pour 21 jours, puis 20 mg une fois par jour pour un total de 3 mois, est estimé à 312 \$. Quant au coût pour un traitement de 6 mois, il est estimé à 568 \$.
- Du point de vue pharmacoéconomique, la comparaison du rivaroxaban avec un traitement séquentiel par l'énoxaparine suivie de la warfarine, l'antagoniste de la vitamine K considéré, résulte en une absence de différence de QALY et en de légères économies en faveur du rivaroxaban pour un traitement de 6 mois et un suivi des événements sur un horizon temporel de 5 ans.
- Le rivaroxaban présente l'avantage d'une prise orale comparativement aux héparines de bas poids moléculaire qui sont administrées par voie sous-cutanée. Le rivaroxaban ne nécessite pas le même suivi que la prise des antagonistes de la vitamine K et il permet plutôt une réallocation des ressources humaines vers la dispensation d'autres soins de santé, pour une meilleure efficacité du réseau.
- Son effet anticoagulant ne peut cependant pas être renversé par un antidote spécifique, contrairement aux héparines et aux antagonistes de la vitamine K.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Xarelto<sup>MC</sup>, aux teneurs de 15 mg et de 20 mg, 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 de thrombose veineuse profonde qui ne peuvent recevoir la thérapie constituée d'une héparine suivie d'un traitement par un antagoniste de la vitamine K;

Le traitement de la thrombose veineuse profonde avec le rivaroxaban doit inclure la dose biquotidienne de 15 mg pendant les 3 premières semaines de traitement suivie d'une dose quotidienne de 20 mg.

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

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et coll.** The EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *New Engl J Med* 2010; 363(26):2499-510.
- **Guyatt GH, Akl, EA, Crowther M, et coll.** Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141:7S-47S.

*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).