

## LIXIANA<sup>MC</sup> – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'événement embolique systémique en présence de fibrillation auriculaire

OCTOBRE 2017

**Marque de commerce :** Lixiana  
**Dénomination commune :** Édoxaban  
**Fabricant :** Servier  
**Forme :** Comprimé  
**Teneurs :** 15 mg, 30 mg et 60 mg

### Avis d'inscription sur les listes des médicaments – Médicament d'exception

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Lixiana<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'événement embolique systémique chez les personnes atteintes de fibrillation auriculaire (FA). 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.

#### Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'événement embolique systémique chez les personnes qui présentent de la fibrillation auriculaire non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie.

## Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'édoxaban est un anticoagulant oral qui inhibe de façon directe et réversible le facteur Xa. Il est notamment indiqué « pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et des événements emboliques systémiques chez les patients présentant une fibrillation auriculaire, pour qui une anticoagulation est appropriée ». Parmi les anticoagulants utilisés pour cette indication, on trouve les antagonistes de la vitamine K inscrits dans la section régulière des listes des médicaments, dont la warfarine (Coumadin<sup>MC</sup> et versions génériques). De plus, des anticoagulants oraux directs (AOD, anciennement NACO), tels que l'apixaban (Eliquis<sup>MC</sup>), le dabigatran (Pradaxa<sup>MC</sup>) et le rivaroxaban (Xarelto<sup>MC</sup>), sont inscrits dans la section des médicaments d'exception. Il s'agit de la première évaluation de l'édoxaban pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'événement embolique systémique chez les personnes atteintes de fibrillation auriculaire (FA) par l'INESSS.

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).

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'appréciation de la valeur thérapeutique de l'édoxaban repose sur l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 (Giugliano 2013). Une méta-analyse en réseau non publiée a également été considérée.

L'étude ENGAGE AF-TIMI 48 est un essai de non-infériorité de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui compare l'efficacité et l'innocuité de l'édoxaban à celles de la warfarine, pour la prévention de l'AVC et de l'événement embolique systémique. Les patients inclus devaient être atteints de FA non valvulaire et présenter un score de 2 ou plus à l'échelle *Congestive Heart Failure, Hypertension, Age of 75 Years or Older, Diabetes and Stroke* (CHADS<sub>2</sub>). Ils ont été répartis en trois groupes pour recevoir soit la warfarine, soit l'édoxaban à une dose de 30 mg ou 60 mg une fois par jour. La dose de warfarine a été ajustée afin d'obtenir un rapport international normalisé (RIN) de 2,0 à 3,0. Dans le cas d'un poids de 60 kg ou moins, d'une insuffisance rénale modérée ou de l'usage de certains inhibiteurs de la glycoprotéine-P, la dose d'édoxaban était réduite de moitié. Le paramètre d'évaluation principal est un critère composé défini par la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'un événement embolique systémique. L'analyse de la non-infériorité pour ce paramètre a été effectuée sur la population en intention de traiter modifiée. Le critère de non-infériorité est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % du rapport de risques instantanés (RRI) est inférieure à 1,38. De fait, si la non-infériorité est démontrée, une analyse de supériorité est réalisée sur la population en intention de traiter pour ce même paramètre d'évaluation. Par ailleurs, une analyse statistique hiérarchique est faite pour tous les paramètres d'évaluation de l'efficacité. Au Canada, la dose recommandée pour l'indication évaluée étant de 60 mg d'édoxaban, les résultats du groupe prenant 30 mg ne sont pas retenus. Après un suivi médian de 2,8 ans, les principaux résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous.

<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 Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

## Principaux résultats de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 (Giugliano 2013)

Paramètre d'évaluation <sup>a</sup>	Édoxaban 60 mg (n = 7 035)	Warfarine (n = 7 036)	RRI (IC97,5 %) <sup>b</sup> ou (IC95 %) <sup>c</sup>
EFFICACITÉ			
Paramètre composite <sup>d,e</sup> (non-infériorité)	1,18 % (n = 7 012)	1,50 % (n = 7 012)	0,79 (0,63 à 0,99) <sup>b</sup>
Paramètre composite <sup>d,f</sup> (supériorité)	1,57 %	1,80 %	0,87 (0,73 à 1,04) <sup>b</sup>
AVC hémorragique <sup>f,g</sup>	0,26 %	0,47 %	0,54 (0,38 à 0,77) <sup>c</sup>
AVC ischémique <sup>f,g</sup>	1,25 %	1,25 %	1,00 (0,83 à 1,19) <sup>c</sup>
Événement embolique systémique <sup>f,g</sup>	0,08 %	0,12 %	0,65 (0,34 à 1,24) <sup>c</sup>
INNOCUITÉ (n = 7 012)			
Saignement majeur <sup>h</sup>	2,75 %	3,43 %	0,80 (0,71 à 0,91) <sup>c</sup>
Saignement fatal	0,21 %	0,38 %	0,55 (0,36 à 0,84) <sup>c</sup>
Saignement intracrânien	0,39 %	0,85 %	0,47 (0,34 à 0,63) <sup>c</sup>

AVC : Accident vasculaire cérébral; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Pourcentage de patients par année.

b Intervalle de confiance à 97,5 %.

c Intervalle de confiance à 95 %.

d Le paramètre composite se définit par la survenue du premier des événements suivants : accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique) ou événement embolique systémique.

e L'analyse de la non-infériorité porte sur la population en intention de traiter modifiée, soit : tous les participants ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude durant la période de traitement, laquelle correspond au temps compris entre la prise de la 1<sup>re</sup> dose jusqu'à 3 jours après l'arrêt du traitement.

f Cette analyse de supériorité porte sur la population en intention de traiter.

g La valeur statistique ne peut être considérée puisqu'il s'agit d'un objectif exploratoire.

h Selon les critères modifiés de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH). Il est défini comme un saignement manifeste sur le plan clinique, qui répond à l'un des critères suivants : saignement mortel; saignement symptomatique dans une région critique ou un organe; saignement associé à une baisse de l'hémoglobine de 2 g/dl ou plus (ou à une baisse de l'hématocrite de 6 % ou plus, si l'hémoglobine n'est pas disponible), après ajustement en fonction des transfusions.

Cette étude est de très bonne qualité méthodologique. Le nombre de sujets est élevé et la répartition aléatoire est adéquate puisque la population est comparable entre les groupes au regard des caractéristiques présentées. Les sujets sont d'un âge médian de 72 ans et ont un score moyen CHADS<sub>2</sub> de 2,8, ce qui est représentatif des patients atteints de FA non valvulaire traités au Québec. L'objectif d'évaluation principal, soit le critère composé, est pertinent. De plus, le choix de la warfarine comme comparateur est approprié. Le respect du double insu est favorisé par l'usage d'un double placebo et l'inclusion de tests de RIN fictifs. Le RIN est maintenu dans l'intervalle thérapeutique pendant 64,9 % du temps en moyenne chez les patients recevant la warfarine. Les validités interne et externe sont donc adéquates.

Les résultats démontrent que l'édoxaban est non inférieur à la warfarine pour réduire le risque d'AVC (ischémique ou hémorragique) ou d'événement embolique systémique. Cependant, l'analyse de supériorité pour ce même paramètre d'évaluation ne démontre pas que l'édoxaban est plus efficace que la warfarine. Par ailleurs, bien qu'il s'agisse de résultats exploratoires, il n'y aurait pas de différence entre les groupes édoxaban 60 mg et warfarine quant au risque d'AVC ischémique et d'événement embolique systémique, lorsque ces paramètres sont analysés de façon individuelle. Toutefois, le risque d'AVC hémorragique serait moindre avec l'édoxaban qu'avec la warfarine.

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).

## **Innocuité**

En ce qui concerne l'innocuité, l'édoxaban provoque moins de saignements majeurs que la warfarine. Les saignements fatals sont également moins fréquents avec l'édoxaban. De plus, le risque de saignement intracrânien, qui inclut notamment les AVC hémorragiques, est diminué de façon significative dans le groupe édoxaban comparativement au groupe warfarine.

## **Comparaison avec d'autres anticoagulants oraux directs (AOD)**

La méta-analyse en réseau non publiée a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'édoxaban à celles de l'apixaban, du dabigatran et du rivaroxaban, pour la prévention des AVC chez les patients atteints de FA non valvulaire qui nécessitent une anticoagulothérapie. Quatre études ont été retenues, soit l'étude pivot de chaque AOD dont le comparateur est la warfarine.

Cette méta-analyse présente plusieurs limites, trop nombreuses pour que ses conclusions soient prises en compte. En effet, les études incluses ont des devis différents et des durées de suivi variables. Elles présentent également de l'hétérogénéité quant à certaines caractéristiques de base des populations, notamment au regard du score CHADS<sub>2</sub> moyen à l'inclusion. De plus, le temps moyen durant lequel le RIN se trouve dans l'intervalle thérapeutique varie entre les études.

## **Besoin de santé**

Actuellement, trois AOD sont inscrits sur les listes pour la prévention de l'AVC ou de l'événement embolique systémique en présence de FA. Ainsi, l'édoxaban représenterait un choix de traitement supplémentaire pour lequel le nombre de comprimés à prendre est moindre que dans le cas d'un traitement avec l'apixaban et le dabigatran. De plus, contrairement au rivaroxaban, qui doit être pris avec des aliments, l'édoxaban peut être administré avec ou sans nourriture, ce qui pourrait être un avantage pour certains patients.

### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'édoxaban satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour la prévention de l'AVC et de l'événement embolique systémique chez les personnes atteintes de FA non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les données proviennent d'une étude de très bonne qualité méthodologique.
- L'édoxaban est non inférieur à la warfarine pour la prévention de l'AVC (ischémique ou hémorragique) ou de l'événement embolique systémique en présence de FA non valvulaire.
- L'édoxaban provoque moins de saignements majeurs, de saignements fatals et de saignements intracrâniens que la warfarine.
- L'édoxaban représenterait un choix de traitement supplémentaire.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de 15 mg, 30 mg et 60 mg d'édoxaban est de 2,84 \$. Son coût mensuel de traitement, à raison d'une prise unquotidienne, est de 85 \$. Il est équivalent à celui du rivaroxaban (85 \$), inférieur à celui du dabigatran et de l'apixaban (tous deux à 96 \$) et supérieur à celui de la warfarine (2 \$ à 6 \$). Notons que les coûts mentionnés

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).

excluent ceux des services professionnels du pharmacien, qui sont, en général, plus élevés avec la warfarine puisque cette dernière nécessite des ajustements de dose plus fréquents.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-efficacité et coût-utilité non publiée a été évaluée par l'INESSS. Elle a pour objectif d'estimer les ratios différentiels de l'édoxaban comparativement à différentes options quant à la prévention de l'AVC et de l'événement embolique systémique chez les adultes souffrant de FA non valvulaire. Toutefois, puisque les conclusions de la méta-analyse en réseau ne sont pas adoptées, il en est de même pour l'analyse pharmacoéconomique qui intègre ses résultats. L'efficacité de l'édoxaban par rapport aux AOD ne peut donc pas être évaluée. Seule la comparaison avec la warfarine est retenue. L'analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule, en plus de l'état de FA stable, les conséquences de la maladie comme l'AVC de type hémorragique ou ischémique selon trois niveaux de sévérité, soit l'événement embolique systémique, l'infarctus du myocarde et le décès;
- porte sur un horizon temporel à vie;
- s'appuie sur les données d'efficacité et d'innocuité tirées de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48;
- intègre les valeurs d'utilité spécifiques aux états de santé et au traitement qui proviennent de diverses sources de la documentation scientifique, y compris l'étude ENGAGE AF-TIMI 48;
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé, dans laquelle sont considérés les coûts directs en médicament, en monitoring ainsi qu'en soins à court et à long terme lors de la survenue des événements cliniques. Une analyse selon la perspective sociétale est également présentée, dans laquelle s'ajoutent les coûts indirects en perte de productivité.

<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 Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
--

**Ratios coût-utilité différentiels de l'édoxaban comparativement à la warfarine dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'événement embolique systémique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire**

Horizon temporel à vie et perspective sociétale		Édoxaban	Warfarine	Résultat différentiel
<b>FABRICANT</b>				
Année de vie par patient				
QALY par patient				
Coût total par patient		\$	\$	\$
Ratio coût-efficacité différentiel				
Ratio coût-utilité différentiel				
Analyses de sensibilité	Déterministes	à \$/QALY gagné		
	Probabilistes	La probabilité est de : % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné		
<b>INESSS</b>				
Année de vie par patient		8,61	8,57	0,04
QALY par patient		7,08	7,05	0,03
Coût total par patient		35 670 \$	34 761 \$	909 \$
Ratio coût-efficacité différentiel				22 455 \$/AVG
Ratio coût-utilité différentiel				26 039 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité	Déterministes	21 308 \$/QALY gagné à 30 771 \$/QALY gagné <sup>b</sup>		

AVG : année de vie gagnée; QALY : année de vie pondérée par la qualité

a Stratégie qui est plus que son comparateur.

b Les estimations tiennent respectivement compte d'une augmentation et d'une diminution de 10 % de la proportion des patients dont le suivi du traitement à la warfarine se ferait en milieu communautaire.

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. Toutefois, il s'est interrogé sur certains éléments clés de cette analyse, dont quelques-uns constituent des limites et d'autres sont susceptibles d'affecter l'estimation des ratios différentiels. Parmi ceux-ci, notons :

- L'avantage accordé à l'édoxaban par rapport à la warfarine quant à certains paramètres cliniques dans la modélisation est retiré puisqu'aucune différence statistiquement significative n'est démontrée dans l'essai. Ces modifications ont pour effet d'augmenter les ratios.
- Afin d'éviter le double compte, l'avantage accordé à l'édoxaban au regard des AVC de type hémorragique n'est retenu que pour les paramètres d'innocuité, soit dans les saignements intracrâniens. Cela hausse les ratios.
- L'augmentation du risque de mortalité et de récurrence des événements ainsi que les valeurs d'utilité attribuées aux états de santé demeurent constantes au fil du temps. Cependant, une variation aurait été préconisée en présence d'une atteinte pouvant être plus invalidante au cours des premiers mois, comme l'AVC.
- Les valeurs d'utilité correspondant aux AVC de type hémorragique et ischémique ainsi que celles des saignements non majeurs cliniquement significatifs ont été remplacées par d'autres valeurs jugées plus adéquates (ACMTS 2013). Les ratios s'en trouvent diminués.
- Le coût du suivi des patients traités avec la warfarine est modulé afin de considérer que la prise en charge est principalement effectuée par des pharmaciens et qu'une minorité des

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).

suivis se feraient en milieu communautaire. De plus, le coût du traitement à la warfarine est retiré puisqu'il est déjà considéré dans le modèle. Ces modifications diminuent le ratio.

La modification de ces paramètres se traduit par une hausse du ratio coût-utilité différentiel de l'édoxaban comparativement à la warfarine, pour atteindre 26 039 \$/année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Ce ratio varie de 21 308 \$/QALY gagné à 30 771 \$/QALY gagné, selon qu'on augmente ou diminue la proportion de patients dont le suivi du traitement à la warfarine se ferait en milieu communautaire. Sur cette base, l'INESSS juge que l'édoxaban satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour la prévention de l'AVC et de l'événement embolique systémique chez les adultes souffrant de FA non valvulaire. Toutefois, il ne peut se prononcer sur l'efficacité de l'édoxaban en comparaison des autres AOD.

#### **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'anticoagulation orale par la warfarine est une approche utilisée pour la prévention des AVC. Bien qu'elle ait longtemps été considérée comme le médicament de référence dans un contexte de FA, l'usage en pratique courante de la warfarine est parfois complexe. En effet, elle a un index thérapeutique étroit : une anticoagulation insuffisante accroît le risque d'AVC ischémique, et une anticoagulation excessive peut causer des saignements. De plus, la warfarine, qui est sujette aux interactions alimentaires et médicamenteuses, nécessite un suivi régulier. Pour les patients, ce suivi exige fréquemment un déplacement dans un centre de prélèvement ou une visite à domicile, ce qui peut être associé à une perte de productivité.

Le fardeau du suivi de l'anticoagulation orale avec la warfarine incombe à plusieurs professionnels de la santé. Afin de prendre en charge les patients, divers mécanismes sont déployés dans le réseau, notamment des cliniques d'anticoagulation. L'allègement du suivi de la warfarine pourrait permettre de dégager certaines ressources professionnelles pour répondre à d'autres besoins, tant en établissement que dans l'organisation des soins à domicile. Cela est particulièrement important dans un contexte de ressources limitées. L'INESSS reconnaît que ces considérations organisationnelles et humaines sont importantes.

Selon les plus récentes lignes directrices émanant de la Société canadienne de cardiologie (2016), les AOD sont recommandés de préférence à la warfarine pour le traitement de la FA non valvulaire. L'*European Society of Cardiology* (2016) préconise aussi un usage préférentiel des AOD qui font notamment l'objet d'une forte recommandation pour les patients atteints de FA qui commencent une anticoagulation.

Toutefois, l'effet de l'édoxaban, contrairement à celui de l'héparine et de la warfarine, ne peut être renversé par la prise de sulfate de protamine ou de vitamine K, ni d'aucun autre produit. En conséquence, des préoccupations demeurent quant aux saignements, qui pourraient entraîner le recours accru à des dérivés sanguins.

#### **Analyse d'impact budgétaire**

Aux fins de l'évaluation de l'impact budgétaire de l'inscription de l'édoxaban pour les adultes souffrant de FA non valvulaire, le fabricant a présenté une analyse basée sur l'historique des

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).
---

demandes de remboursement pour les patients chez qui un traitement avec un antagoniste de la vitamine K est inadéquat. Dans cette analyse, il est supposé que :

- parmi les ordonnances d'anticoagulants oraux, la proportion utilisée pour le traitement de la FA serait de ■ % pour le dabigatran et de ■ % pour les autres;
- parmi ces ordonnances, l'édoxaban accaparerait ■ % du marché l'année 1, ■ % l'année 2 et ■ % l'année 3;
- ces parts de marché proviendraient de l'apixaban, du dabigatran ainsi que du rivaroxaban, ■.

**Impact budgétaire de l'inscription de Lixiana<sup>MC</sup> sur la Liste des médicaments pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'événement embolique systémique chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire**

		An 1	An 2	An 3	Total	
<b>IMPACT BRUT<sup>a</sup></b>						
Fabricant <sup>b</sup>	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	
	Nombre d'ordonnances	■	■	■	■	
INESSS <sup>c</sup>	RAMQ	2 291 758 \$	8 196 999 \$	16 933 183 \$	27 421 940 \$	
	Nombre d'ordonnances	26 899	96 209	198 746	321 854	
<b>IMPACT NET</b>						
Fabricant <sup>a,b</sup>	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées				■ \$
		Pour 3 ans, économies les plus faibles				■ \$
INESSS <sup>c,d</sup>	RAMQ	-187 748 \$	-689 094 \$	-1 449 416 \$	-2 326 258 \$	
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées <sup>e</sup>				-2 907 823 \$
		Pour 3 ans, économies les plus faibles <sup>f</sup>				-1 835 234 \$

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

b Les estimations portent sur les patients dont le traitement avec un antagoniste de la vitamine K est inadéquat.

c Les estimations portent sur les patients nécessitant une anticoagulothérapie, indépendamment de l'usage préalable d'un antagoniste de la vitamine K.

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

e Les estimations tiennent compte d'une augmentation de 25 % des parts de marché détenues par l'édoxaban.

f Les estimations tiennent compte du fait que le transfert des parts de marché de l'apixaban vers l'édoxaban serait diminué de 25 %, aux dépens du rivaroxaban.

En raison de l'indication ciblée pour le paiement par l'INESSS, soit la prévention de l'AVC et de l'événement embolique systémique chez les personnes présentant de la FA nécessitant une anticoagulothérapie, indépendamment de l'usage préalable d'un antagoniste de la vitamine K, les estimations présentées par le fabricant ne peuvent être retenues. Les nouveaux postulats suivants ont donc été émis :

- le marché retenu est restreint à celui des AOD, selon les données de facturation de la RAMQ;
- bien que le marché visé soit plus petit que celui retenu par le fabricant, dans son analyse, les parts de marché de l'édoxaban et leur provenance sont jugées réalistes;
- la durée des ordonnances est standardisée à 30 jours, plutôt qu'à 14 jours.

Sur la base de ces modifications, il appert que l'inscription de l'édoxaban à la *Liste des médicaments* générerait des économies d'environ 2,3 M\$ au cours des trois premières années.

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).



Toutefois, la provenance des parts de marché et leur valeur peuvent influencer sur le résultat de l'estimation. Des analyses portant sur ces deux paramètres ont montré que les économies pour la RAMQ pourraient varier de 1,8 M\$ à 2,9 M\$.

### Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire l'édoxaban sur les listes des médicaments pour la prévention de l'AVC et de l'événement embolique systémique chez les personnes atteintes de FA non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie.

La recommandation des membres figure au début de cet avis, et elle constitue la position de l'INESSS.

#### Motifs de la position unanime

- L'édoxaban est non inférieur à la warfarine pour la prévention de l'AVC (ischémique ou hémorragique) ou de l'événement embolique systémique en présence de FA non valvulaire.
- L'édoxaban provoque moins de saignements que la warfarine.
- L'inscription de l'édoxaban représenterait un choix thérapeutique supplémentaire.
- L'édoxaban nécessite un suivi moins complexe que la warfarine, ce qui pourrait être moins exigeant pour le patient et permettre de dégager certaines ressources professionnelles pour répondre à d'autres besoins.
- Les plus récentes lignes directrices canadiennes et européennes recommandent un usage préférentiel des AOD par rapport à la warfarine pour le traitement de la FA.
- Le coût du traitement avec l'édoxaban est équivalent à celui du rivaroxaban, mais inférieur à celui du dabigatran et de l'apixaban.
- L'édoxaban est une stratégie efficiente comparativement à la warfarine. Toutefois, son efficacité par rapport aux autres AOD n'a pu être évaluée.
- L'inscription de l'édoxaban à la *Liste des médicaments* générerait des économies d'environ 2,3 M\$ sur trois ans.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).** Antithrombotic agents for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Therapeutic Review 2013; vol.1, no. 1b.
- **Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et coll.** Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369(22):2093-2104.
- **Canadian Cardiovascular Society Guidelines.** 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol.* 2016;32:1170-85.
- **European Society of Cardiology.** 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.

*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).