



## Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Andéxanet alfa (Ondexxya)

**Indication :** Chez l'adulte traité par un inhibiteur du facteur Xa (rivaroxaban ou apixaban) lorsque la neutralisation rapide de l'anticoagulation est nécessaire en raison d'une hémorragie non maîtrisée ou mettant la vie en danger.

**Promoteur :** AstraZeneca Canada

**Recommandation finale :** Ne pas rembourser.



## Résumé

### Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Ondexxya?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Ondexxya chez l'adulte traité par un inhibiteur du facteur Xa (rivaroxaban ou apixaban) lorsque la neutralisation rapide de l'anticoagulation est nécessaire en raison d'une hémorragie non maîtrisée ou mettant la vie en danger.

### Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Des données probantes issues d'un essai clinique (ANNEXA-4) montrent que le traitement par Ondexxya pourrait réduire l'activité des inhibiteurs du facteur Xa dans le sang et améliorer les résultats d'imagerie et les marqueurs de laboratoire associés à l'hémorragie; cependant, comme il n'y avait pas de groupe témoin, on ignore dans quelle mesure les bienfaits observés sont bel et bien attribuables au traitement, plutôt qu'au hasard. Il y a également de l'incertitude touchant les résultats cliniques comme le statut neurologique et la mortalité.
- À la présentation du dossier d'examen, aucune donnée probante n'a été présentée qui comparait directement l'Ondexxya aux soins usuels dans la prise en charge des hémorragies associées à un inhibiteur du facteur Xa. Les données probantes observationnelles comparant Ondexxya à un concentré de complexe prothrombinique, une approche faisant partie des soins usuels, sont incertaines en raison des limites associées au plan d'étude et à l'analyse.
- À la lumière des données probantes examinées, le Comité canadien d'expertise sur les protéines plasmatiques (CCEPP) de l'ACMTS n'est pas convaincu que le traitement par Ondexxya permettrait l'obtention de résultats cliniquement importants pour les patients ou répondrait à des besoins qui ne sont pas déjà satisfaits par d'autres traitements.

### Autres renseignements

#### Pourquoi faut-il un traitement pour neutraliser les effets des inhibiteurs du facteur Xa?

Certains patients atteints de maladies cardiovasculaires reçoivent des inhibiteurs du FXa (apixaban et rivaroxaban) pour prévenir la formation de caillots sanguins; cependant, ces médicaments sont associés à un risque accru d'hémorragie. Il faut donc un traitement pouvant neutraliser les effets des inhibiteurs du FXa en cas de saignement abondant afin de réduire le risque de complications et de décès.



## Résumé

### **Besoins non comblés dans la maîtrise d'hémorragies majeures associées à l'utilisation d'un inhibiteur du facteur Xa**

Bien qu'il existe un traitement servant à la prise en charge des hémorragies majeures chez les patients recevant un inhibiteur du FXa, ce traitement n'a pas été homologué par Santé Canada. Il existe donc un besoin de traitement rapide et efficace pouvant neutraliser les effets d'un inhibiteur du FXa chez cette population.

### **Combien coûte Ondexxya?**

On s'attend à ce que le traitement par Ondexxya coûte aux régimes d'assurance médicaments publics environ 26 787 \$ par patient, si on suppose qu'un traitement de neutralisation par patient est nécessaire.

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les protéines plasmatiques (CCEPP) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser l'andéxanet alfa chez l'adulte traité par un inhibiteur du facteur Xa (rivaroxaban ou apixaban) lorsque la neutralisation rapide de l'anticoagulation est nécessaire en raison d'une hémorragie non maîtrisée ou mettant la vie en danger.

## Justification

Les données probantes auxquelles le CCEPP a accès au moment de son examen ne démontrent pas suffisamment que l'andéxanet alfa a des effets thérapeutiques comparables à ceux des soins usuels, qui peuvent comprendre un concentré de complexe prothrombinique (CCP). Des données probantes issues d'un essai ouvert de phase IIIb/IV à un seul groupe (ANNEXA-4; N = 477) indiquent que le traitement par l'andéxanet alfa entraîne une réduction de l'activité anti-facteur Xa (FXa) et l'atteinte d'une efficacité hémostatique « bonne » ou « excellente » 12 heures après la perfusion, selon les résultats de radiologie et de laboratoire chez des patients adultes traités par un inhibiteur du FXa présentant une hémorragie majeure aiguë. Le changement médian par rapport aux valeurs de départ, en pourcentage, pour ce qui est de l'activité anti-FXa au nadir pendant le traitement est de -93,3 % (intervalle de confiance à 95 % de -94,2 % à -92,5 %) chez les patients traités par l'apixaban et de -94,1 % (IC à 95 % de -95,1 % à -93,0 %) chez les patients traités par le rivaroxaban. Une efficacité hémostatique de « bonne » ou « excellente » 12 heures après la perfusion est obtenue chez 80,0 % (IC à 95 % de 75,3 % à 84,1 %) des patients. Cependant, on ignore si les effets observés peuvent être attribués à l'andéxanet alfa, étant donné l'absence d'un groupe témoin. Le recours à des agents hémostatiques et à des produits sanguins, les nouveaux saignements, l'évaluation de l'état neurologique, la mortalité à 30 jours et la durée de séjour à l'hôpital sont évalués de façon descriptive, et il s'agit de critères d'évaluation exploratoires. Les résultats relativement à l'état neurologique sont également associés à une incertitude en raison d'une grande quantité de données manquantes, d'un risque de biais de déclaration associé au devis ouvert de l'étude et de l'exclusion des patients ne présentant pas des taux élevés d'activité anti-FXa au début de l'étude des analyses. En outre, la généralisabilité des résultats est limitée, comme l'étude exclut les patients ayant une hémorragie intracrânienne grave et les patients dont la survie attendue est de moins d'un mois.

On n'a pas relevé aux fins de cet examen de données probantes comparant directement l'andéxanet alfa au CCP, le traitement actuellement utilisé en première intention. Les seules données probantes comparatives disponibles proviennent d'études d'observation minées par une incertitude qui empêche la détermination de l'efficacité relative des deux traitements. Ces études laissent croire que le traitement par l'andéxanet alfa pourrait être associé à un taux de mortalité à 30 jours inférieur à celui associé au traitement par le CCP; cependant, étant donné les limites dans les données, on ne peut tirer de conclusions quant au sens et à l'ampleur des effets des traitements.

Les patients indiquent qu'il existe un besoin de traitement rapide et efficace pouvant neutraliser les effets des inhibiteurs du FXa en cas d'hémorragie majeure. Le CCEPP conclut qu'il n'y a pas suffisamment de

données probantes pour démontrer que l'andéxanet alfa permet l'obtention de résultats cliniquement importants pour les patients, ou qu'il répond à des besoins qui ne sont pas déjà satisfaits par les autres traitements offerts dans la prise en charge des hémorragies majeures associées aux inhibiteurs du FXa.

## Points de discussion

- Au cours des réunions de premier examen et de reconsidération, le CCEPP prend acte du fait qu'il n'y a actuellement pas d'antidote spécifique aux inhibiteurs du FXa, et que le CCP, qui fait partie des soins usuels pour la prise en charge des patients ayant une hémorragie majeure associée aux inhibiteurs du FXa, est un traitement très répandu. Il persiste un besoin à combler chez les patients prenant des inhibiteurs du FXa souffrant d'hémorragie majeure et ayant besoin d'une prise en charge d'urgence par un traitement sécuritaire et efficace, étant donné les hauts taux de morbidité et de mortalité chez cette population. Cependant, il existe une incertitude considérable à savoir si l'andéxanet alfa pourrait répondre à ces besoins, étant donné l'absence, au moment de l'examen, de données probantes comparatives directes indiquant que l'andéxanet alfa procure des bienfaits semblables ou supérieurs aux soins usuels.
- Pendant la réunion de reconsidération, le CCEPP reconnaît que de nouvelles données ont été publiées récemment issues d'un essai clinique randomisé (ECR) postcommercialisation de phase IV, l'essai ANNEXA-I, qui compare l'andéxanet alfa aux soins usuels chez des patients adultes ayant une hémorragie intracrânienne grave et ayant reçu des inhibiteurs du FXa par voie orale. Ces nouvelles données probantes n'ont pas pu être acceptées ou examinées par le CCEPP durant le processus de reconsidération conformément aux *Procédures relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS*. Sans une évaluation exhaustive des nouvelles données par l'ACMTS, le CCEPP estime qu'il n'est toujours pas clair que l'andéxanet alfa pourrait répondre aux besoins à combler.
- Lors des réunions de premier examen et de reconsidération, le CCEPP se penche sur la pertinence clinique des critères d'évaluation étudiés dans l'essai ANNEXA-4. Il estime qu'un des critères d'évaluation principaux, l'évolution de l'activité anti-FXa par rapport aux valeurs initiales, a une pertinence clinique limitée. Cette position repose sur les observations des cliniciens experts, selon lesquels l'activité anti-FXa n'est pas mesurée d'emblée en pratique clinique dans la prise en charge des hémorragies liées à un inhibiteur du FXa, et qu'on ignore si ce critère est fiable pour prédire l'évolution clinique. Le CCEPP aborde également les résultats des analyses de la mortalité à 30 jours et de l'état neurologique, qui sont des résultats cliniques importants pour les patients et les cliniciens, et souligne que ces critères sont évalués de façon descriptive et sont de nature exploratoire. De plus, les résultats relatifs à l'état neurologique sont incertains en raison d'une grande quantité de données manquantes, d'un risque de biais de déclaration et de l'exclusion des patients ne présentant pas des taux élevés d'activité anti-FXa au début de l'étude des analyses. Ces limites ajoutent à l'incertitude de l'effet du traitement de l'andéxanet alfa sur les résultats cliniques.

- Le CCEPP se penche sur des données probantes issues de trois études d'observation comparatives pondérées et de 6 études d'observation comparatives soumises par le promoteur qui évaluent l'efficacité comparative de l'andéxanet alfa et du CCP dans le traitement des hémorragies majeures associées à un inhibiteur du FXa. Les études comportent cependant d'importantes limites méthodologiques, notamment leur biais de sélection, l'hétérogénéité des études retenues en ce qui concerne les critères d'inclusion et d'exclusion, et un ajustement inadéquat pour tenir compte des facteurs pronostiques et des modificateurs de l'effet, qui limitent l'interprétation de l'efficacité relative de l'andéxanet alfa et du CCP.
- Les patients soulèvent le besoin d'un traitement efficace pour neutraliser les effets des inhibiteurs du FXa chez les patients ne présentant pas d'hémorragie majeure, mais devant subir une intervention chirurgicale d'urgence. Cependant, le Comité mentionne qu'aucune donnée probante en appui au recours à l'andéxanet alfa dans ce contexte n'a été présentée dans le dossier d'examen, étant donné que cette population n'est pas visée par l'indication autorisée par Santé Canada.

## Demande de reconsidération

Le promoteur présente une demande de reconsidération visant la recommandation provisoire sur l'andéxanet alfa chez l'adulte traité par un inhibiteur du facteur Xa (rivaroxaban ou apixaban) lorsque la neutralisation rapide de l'anticoagulation est nécessaire en raison d'une hémorragie non maîtrisée ou mettant la vie en danger. Il demande que le CCEPP reconsidère son examen portant sur l'andéxanet alfa en fonction des points suivants :

- Le promoteur croit que le CCEPP n'a pas considéré que les hémorragies associées aux inhibiteurs du FXa mettant la vie en danger représentent un important besoin à combler. Or, selon lui, le Comité a mal caractérisé le contexte clinique actuel et a ainsi sous-estimé le besoin existant dans l'indication à l'étude.
- Le promoteur croit que le Comité applique des exigences subjectives relativement aux données probantes sur l'andéxanet alfa en donnant trop de poids aux limites méthodologiques de l'essai clinique soumis, des comparaisons de traitements indirectes et des études de preuves du contexte réel, tout en accordant sa préférence aux données probantes de faible qualité sur le CCP, qui comprennent des comparaisons sans comparateur commun et l'expérience clinique.
- Le promoteur croit que le but de l'utilisation de l'activité anti-FXa comme critère d'évaluation principal est mal compris.

Lors de la discussion sur la demande de reconsidération du promoteur, le CCEPP se penche sur les renseignements suivants :

- la rétroaction du promoteur;
- les renseignements issus du dossier de demande initial au sujet des éléments relevés par le promoteur;

- les commentaires de deux cliniciens experts possédant une expertise du diagnostic et de la prise en charge des hémorragies majeures aiguës;
- la rétroaction des régimes d'assurance médicaments publics;
- l'avis de cinq groupes de cliniciens : le groupe de médecine d'urgence de Dalhousie, le corps professoral en hématologie et thromboembolie de l'Université McMaster, le Consortium neurovasculaire canadien, le club de lecture en soins d'urgence de la région du Grand Toronto, et Thrombose Canada;
- la rétroaction d'un groupe de défense des intérêts des patients : CanVECTOR.

Toute la rétroaction reçue en réponse à la recommandation provisoire de la part des groupes de patients et de cliniciens et des régimes publics d'assurance médicaments peut être consultée sur le site Web de l'ACMTS.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

## Comité canadien d'expertise sur les protéines plasmatiques

### Membres du Comité (premier examen)

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen, Irene Sadek, Andrew Shih et Peter Zed, MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph, et M<sup>me</sup> Heather Neville.

**Date de la réunion (premier examen) :** Le 26 juillet 2023

**Absences :** Trois membres sont absents.

**Conflits d'intérêts :** Un membre ne participe pas en raison d'un conflit d'intérêts.

### Membres du Comité : (reconsidération)

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Sally Bean, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen, Andrew Shih, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph.

**Date de la réunion (reconsidération) :** Le 23 novembre 2023

**Absences :** Deux membres sont absents.

**Conflits d'intérêts :** Un membre ne participe pas en raison d'un conflit d'intérêts.

ISSN : 2563-6596

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada. Chaque Partie est titulaire d'une licence non exclusive, limitée, exempte de redevances, mondiale, non transférable, entièrement payée et irrévocable pour utiliser le rapport en appui à ses objectifs, à sa mission et à ses exigences raisonnables d'exploitation.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS est subventionnée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.