

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour la prévention de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

– Résumé –

Le dabigatran est un inhibiteur direct compétitif et réversible de la thrombine, qui s'administre par voie orale et qui est indiqué pour la thromboprophylaxie lors de chirurgies de la hanche ou du genou. Des études cliniques ont prouvé la non-infériorité du dabigatran par rapport à l'énoxaparine 40 mg par jour pour ces chirurgies. L'étude RE-MOBILIZE n'a cependant pas réussi à satisfaire les critères de non-infériorité lors de la comparaison avec la dose d'énoxaparine de 30 mg BID administrée à des patients subissant une chirurgie du genou, et aucune étude ne compare le dabigatran à ce dernier régime posologique dans la chirurgie de la hanche.

Recommandation :

Le PGTM recommande **de ne pas modifier les modalités de thromboprophylaxie en vigueur dans les CHU** en faveur du dabigatran. Le comité scientifique croit que les données probantes disponibles ne permettent pas pour le moment de préférer le dabigatran aux régimes comportant des héparines de faible poids moléculaire (suivies ou non de warfarine) déjà utilisés dans les centres.

SECTION 1. CONTEXTE

Les thromboembolies veineuses (TEV) sont des complications fréquentes et potentiellement graves que l'on retrouve chez les patients ayant subi une chirurgie orthopédique. On estime à 40-60 % (jusqu'à 85 %)[1] le risque de thrombose veineuse profonde (TVP) chez les patients subissant un remplacement total de la hanche ou du genou, qui ne reçoivent pas de thromboprophylaxie[2]. La réduction du risque de TVP lors de chirurgies orthopédiques par l'administration d'héparine non fractionnée, d'héparines de faible poids moléculaire, de warfarine, de fondaparinux et par la prise de mesures non pharmacologiques a été prouvée [1].

Les héparines de faible poids moléculaire, suivie ou non de warfarine, sont les médicaments utilisés pour la thromboprophylaxie, lors de chirurgies de remplacement de la hanche ou du genou dans la plupart des CHU. Deux nouveaux anticoagulants oraux ayant comme indication la thromboprophylaxie lors de chirurgies orthopédiques ont reçu un avis de conformité de Santé Canada en 2008. Le PGTM s'est intéressé à l'arrivée de ces deux nouveaux agents et a passé en revue la littérature scientifique concernant leur efficacité et leur innocuité.

Il faut noter que le PGTM a réalisé deux évaluations distinctes : une portant sur le dabigatran (Pradax^{md}) et une sur le rivaroxaban (Xarelto^{md}).

SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

2.1 Indication(s) - agences réglementaires

Santé Canada : le dabigatran est indiqué pour la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients ayant subi une arthroplastie totale non urgente de la hanche ou du genou.

FDA (États Unis) non approuvé (dernière consultation du site le 29 janvier 2009).

EMEA (Agence européenne) : Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou[3].

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/pradaxa/pradaxa.htm>

2.2 Formulaires provinciaux et autres organismes

Liste de médicaments Québec (RAMQ) : refusé pour valeur thérapeutique non satisfaisante (liste de février 2009) [4].
<http://www.cdm.gouv.qc.ca/site/fr>

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMITS) : recommandation de ne pas inclure à la liste des médicaments couverts [5]. L'organisme a considéré les résultats de RE-MOBILIZE lors de sa décision (survenue de l'issue primaire [TEV, embolie pulmonaire et décès toutes causes confondues] plus fréquente avec la prise de dabigatran vs le comparateur).

<http://cadth.ca/index.php/fr/cdr/search#D>

NICE (NHS) : le dabigatran est recommandé comme « une option lors de prévention primaire des événements thromboemboliques chez les adultes qui ont subi un remplacement total de la hanche ou du genou électif »[6]. NICE semble avoir accordé plus de poids aux études utilisant le schéma posologique d'énoxaparine 40 mg die, qui est utilisé en Europe.

SECTION 3. DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Prophylaxie de TEV lors du remplacement total de la hanche (RTH) et remplacement total du genou (RTG) électif : Les lignes directrices de 2008 de l'American College of Chest Physicians (ACCP), publiées dans CHEST, recommandent l'utilisation d'héparine de faible poids moléculaire (HFPN), de fondaparinux ou d'un antagoniste de la vitamine K (recommandation de Grade 1A) [2].

La compression pneumatique intermittente est aussi une option lors de chirurgies du genou (Grade 1B).

Il est recommandé qu'une prophylaxie d'une durée minimale de 10 jours soit administrée (Grade 1A). Pour l'arthroplastie de la hanche, les experts recommandent une prophylaxie de plus de 10 jours jusqu'à 35 jours (Grade 1A) pour ces patients.

Le prolongement de la prophylaxie au-delà de 10 jours pour les chirurgies du genou est une recommandation de grade 2B.

Les CHU ont adopté dans la plupart des cas l'utilisation de HFPN lors de l'hospitalisation. Une fois le congé obtenu et selon la chirurgie, le patient poursuivra ou non la prise d'HFPN ou recevra un antagoniste de la vitamine K.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour la prévention de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

SECTION 4. PHARMACOLOGIE

Mécanisme d'action : Le dabigatran etexilate est un promédicament qui est converti en dabigatran, la substance active, dans le plasma et le foie. Le dabigatran est un inhibiteur direct, compétitif et réversible de la thrombine[7]. Comme la thrombine permet la conversion du fibrinogène en fibrine lors de la cascade de la coagulation, son inhibition empêche la formation de caillots. Le dabigatran inhibe également la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine[8].

Pharmacocinétique : Le dabigatran possède des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques permettant une posologie à dose fixe[9]. La nourriture n'affecte pas la biodisponibilité du dabigatran etexilate, mais retarde de deux heures l'obtention de la concentration plasmatique maximale.

Principaux paramètres pharmacocinétiques[8]

Paramètres cinétiques	
Biodisponibilité dabigatran	6,5 %
Cmax	2 h
Tmax	7-9 h après la chirurgie
T _{1/2}	2 h les jours suivants Jeunes volontaires sains : 11 h Sujets âgés : 14-17 h
Liaison aux protéines	35 %
Métabolisme hépatique	Non métabolisé par les isoenzymes P450
Élimination	Principalement rénale (85 %) inchangée Fèces (6 %)

Posologie[8] :

Prévention de la TEV arthroplastie du genou élective : dabigatran 110 mg PO une fois par jour (X1 dose) à débuter dans les quatre premières heures après la fin de la chirurgie (une fois l'hémostase établie) puis 220 mg PO une fois par jour pendant un maximum de 10 jours. Si l'hémostase n'est pas établie, l'instauration du traitement devrait être retardée. Lorsque le traitement n'est pas instauré la même journée que la chirurgie pour quelque raison que ce soit, il faut alors débuter à 220 mg PO une fois par jour.

Prévention de la TEV à la suite d'une arthroplastie de la hanche élective : dabigatran 110 mg PO une fois par jour 28 à (X1 dose) à débuter dans les quatre premières heures après la fin de la chirurgie (une fois l'hémostase établie) puis 220 mg PO une fois par jour pendant un maximum de 35 jours. Si l'hémostase n'est pas établie, l'instauration du traitement devrait être retardée. Lorsque le traitement n'est pas instauré la même journée que la chirurgie pour quelque raison que ce soit, il faut débuter à 22 mg PO une fois par jour.

Insuffisance hépatique : Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (classification Child-Pugh B et C) ou un taux élevé d'enzymes hépatiques > 2 fois la LSN ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, l'administration de dabigatran n'est pas recommandée chez ces patients.

Insuffisance rénale : la dose quotidienne recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (Clcr 30-50 ml/min) est de 150 mg par jour (75 mg pour la première dose), l'administration du dabigatran est contre-indiquée dans le cas d'insuffisance rénale grave (Clcr < 30 ml/min)[8]. Des données limitées rapportent qu'environ seulement 9 % d'une dose de dabigatran serait éliminée lors d'une séance d'hémodialyse de quatre heures. Il n'existe aucune expérience clinique démontrant l'utilité de cette approche lors de surdosage[8].

Personnes âgées de > 75 ans [8] : la dose quotidienne recommandée pour ces patients est de 150 mg par jour (75 mg pour la première dose).

Grossesse : L'utilisation du dabigatran par les femmes enceintes n'est pas recommandée à moins que les avantages prévus l'emportent sur les risques. Les femmes en âge de procréer devraient éviter de devenir enceintes pendant un traitement au dabigatran.

Allaitement : Il n'existe aucune donnée clinique sur l'élimination du dabigatran dans le lait maternel[8]. L'allaitement pendant l'utilisation de dabigatran n'est donc pas recommandé.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité du dabigatran chez les personnes de moins de 18 ans ne sont pas établies. L'administration de dabigatran à cette population n'est pas recommandée.

Interaction avec tests de laboratoire[8] :

Aucun essai à lui seul (sur le temps de céphaline activée, le rapport international normalisé, le temps de thrombine, le temps de coagulation sous écarine) ne suffit pour évaluer de façon fiable l'activité anticoagulante du dabigatran après l'administration de dabigatran. Toutefois, chez les patients qui présentent un saignement, le temps de céphaline activée supérieur à 2,5 fois la valeur normale indique une activité anticoagulante excessive due au dabigatran.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour la prévention de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

Interactions médicamenteuses :

Interactions médicamenteuses[8]		
Inducteurs de la P-glycoprotéine	Rifampicine Millepertuis, Ténofovir	La prudence est de mise lorsque ces agents sont administrés en association avec du dabigatran.
Inhibiteurs de la P-glycoprotéine	Vérapamil Clarithromycine Quinidine	Non recommandée Contre-indiquée
Antiacides	L'administration concomitante avec le dabigatran devrait être évitée dans les 24 heures après la chirurgie.	
Pantoprazole	Une diminution de l'ASC du dabigatran d'environ 30 % a été observée	
AAS	Non recommandée (augmentation des risques de saignement)	
Amiodarone	En association avec de l'amiodarone, il faut ajuster la dose quotidienne de dabigatran à 150 mg. La prudence est de mise.	
AINS	L'administration concomitante d'AINS devrait se faire avec prudence.	
Anticoagulants	Héparine non fractionnée, dérivés de l'héparine, HFPN, fondaparinux, bivalirudine, agents thrombolytiques, antagonistes des récepteurs de la GPIIb/IIIa, clopidogrel, ticlopidine, sulfinpyrazone et antagonistes de la vitamine K, tels que la warfarine.	Risque plus élevé de saignement L'héparine non fractionnée peut être administrée aux doses nécessaires pour maintenir un cathéter veineux central ou artériel perméable

Des doses quotidiennes d'acide acétylsalicylique (AAS) de 81 à 325 mg par jour associées au dabigatran (à des doses supérieures à celles recommandées dans la monographie) ont été liées à une augmentation du risque de saignement[8]. L'administration concomitante d'une faible dose d'AAS et de dabigatran n'a pas fait l'objet pour le moment d'études appropriées et n'est pas recommandée.

SECTION 5. ÉTUDES CLINIQUES – REVUES SYSTÉMATIQUES

♦ La recherche de littérature médicale à ce sujet a permis d'identifier quatre études à répartition aléatoire contrôlées (cf. tableau en annexe).

Il faut noter certaines caractéristiques communes aux études analysées dans cette évaluation. Premièrement, en excluant l'étude « BISTRO II », qui visait à vérifier la relation dose-réponse du dabigatran, les autres publications ont cherché à

prouver une non-infériorité en utilisant l'énoxaparine comme comparateur. Les études ont retenu la même méthodologie quant aux doses de dabigatran, à la détection des événements (centre adjudicateur indépendant), à la définition de l'issue primaire de même qu'à la définition des effets indésirables (saignements majeurs notamment). La préservation de l'insu de ces essais nous semble cependant difficile malgré l'utilisation de placebos (comprimés et seringues) physiquement identiques. En effet, l'administration d'énoxaparine nous paraît plus facilement identifiable puisque cette dernière cause des hématomes aux sites d'injection, que l'on n'observe pas lors de l'administration de placebo. Toutefois, le fait que tous les événements thromboemboliques étaient révisés par un comité central qui ne connaissait pas le traitement du patient a probablement permis de contrôler ce biais. Toutes les études considérées dans ce document rapportent un pourcentage élevé (plus de 25 % dans certains cas) de patients non « évaluables » (phlébographie non réalisée ou inadéquate). Il faut noter que cette perte importante de patients semble fréquente dans les études de cette nature.

Il faut aussi prendre en considération les moments d'administration différents du dabigatran et les durées de traitement différentes dans chacune des études par rapport aux pratiques locales. L'utilisation de l'énoxaparine à une dose de 40 mg/jour dans trois études (régime administré en Europe) rend la comparaison avec les protocoles en place dans les CHU québécois plus difficile. De plus, l'administration de l'HFPN avant la chirurgie (étude BISTRO II, RE-NOVATE et RE-MODEL) est une pratique peu courante au Québec.

Études cliniques (annexe 1)

Chirurgie hanche et genou

BISTRO II[10] La fréquence de TEV (symptomatique ou détectée par phlébographie bilatérale) a été évaluée dans des chirurgies de la hanche et du genou à doses de 50 mg BID, 150 mg BID, 300 mg DIE, 225 mg BID de dabigatran, dont la première prise avait lieu de une à quatre heures après la chirurgie comparativement à la prise d'énoxaparine 40 mg SC DIE, qui a débuté 12 heures avant la chirurgie (pour 6-10 jours). Environ 75 % de la population initiale (1949 patients) a été prise en compte pour l'évaluation de l'efficacité. L'issue primaire concernait l'incidence de TEV (symptomatique, TVP détectée par phlébographie et/ou embolie pulmonaire). Les auteurs concluent à un effet dose dépendant et notent que les doses de 150 mg BID, 300 mg DIE et 225 mg BID sont plus efficaces que l'énoxaparine.

Les doses plus élevées de dabigatran ont été liées à un plus haut taux de saignements majeurs comparativement à l'énoxaparine. La dose optimale quotidienne semble se trouver entre 100 et 300 mg par jour. L'administration de la première dose de dabigatran dans les deux heures qui suivent la chirurgie semble associée (dans une analyse *post hoc*) à un plus faible taux de TEV sans causer d'augmentation des saignements majeurs ou des saignements cliniquement significatifs.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour la prévention de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

Chirurgie de la hanche

RE-NOVATE [11] L'étude RE-NOVATE est une étude de non-infériorité comparant deux doses de dabigatran (150 mg/jour et 220 mg/jour) à l'énoxaparine 40 mg SC DIE pendant 28-35 jours administrées à des patients subissant une chirurgie de remplacement total de la hanche. En se basant sur une analyse combinée d'études comparant l'énoxaparine au placebo pendant 8 à 14 jours, les auteurs estimaient la différence entre l'énoxaparine et un placebo quant à la fréquence de TEV à 32,8 % (IC95 : 23,2-42,6). Afin de préserver au moins les deux tiers de l'intervalle de confiance de la différence d'efficacité entre l'énoxaparine et le placebo, la marge de non-infériorité a été établie à 7,7 %.

La première dose d'énoxaparine était administrée avant la chirurgie, l'administration du dabigatran était débutée de une à quatre heures après la chirurgie si l'hémostase était jugée adéquate (la première dose de dabigatran était diminuée de moitié [75 mg ou 110 mg]). L'issue primaire de cette étude était un composite des TEV totales (phlébographie ou TVP symptomatique ou EP symptomatique) et décès toutes causes confondues. Les auteurs ont réalisé une analyse de type MITT (*modified intention to treat, analyse selon l'intention de traiter modifiée*), la population évaluable représentait environ 76 % de la population répartie aléatoirement. L'issue primaire a été relevée chez 6,0 % (IC95 : 4,5-7,6) des patients recevant le dabigatran 220 mg, chez 8,6 % (IC95 : 6,7 – 10,4) des patients recevant le dabigatran 150 mg et 6,7% (IC95 : 5,1 – 8,3) des patients recevant l'énoxaparine. L'analyse des résultats quant à l'issue primaire des comparaisons énoxaparine vs dabigatran 150 mg/jour a montré une différence de 1,9 % (IC95 : -0,6, 4,4) et de -0,7 % (IC95 : -2,9 , 1,6) pour le dabigatran 220 mg/jour. Les auteurs ont prouvé la non-infériorité du dabigatran puisqu'il respecte la marge de non-infériorité déterminée. Il faut noter que le pourcentage de TEV de l'énoxaparine dans cette étude se compare à celui obtenu dans une étude comparant cette HFPM au fondaparinux[12, 13].

Les auteurs ne rapportent pas de différence significative quant aux saignements majeurs entre les groupes : chez les patients recevant 220 mg/jour on a observé 2 % (IC95 : 1,3 – 3) de saignements, à la dose de 150 mg/jour 1,3 % (IC95 : 0,7-2,1) et 1,6 % (IC95 : 0,9-2,5) pour l'énoxaparine.

Les chercheurs ont rapporté des effets sur la fonction hépatique pendant l'étude : une augmentation de l'ALT modérée ($> 3 \times$ LSN) a été observée chez 3,0 %, 3,0 % et 5,0 % des patients recevant le dabigatran 220 mg par jour, le dabigatran 150 mg par jour et l'énoxaparine respectivement. Ces élévations sont revenues à la normale (ou limite supérieure de la normale) par la suite.

On a observé, pendant le traitement, la survenue d'angine instable, d'infarctus du myocarde ou de décès cardiaque chez cinq patients du groupe 220 mg/jour, chez huit patients du groupe 150 mg/jour et chez neuf patients du groupe énoxaparine. Pendant le suivi, trois patients du groupe énoxaparine ont subi un de ces effets indésirables.

Chirurgie du genou

RE-MODEL [14] L'étude RE-MODEL est une étude de non-infériorité comparant deux doses de dabigatran (150 mg/jour et 220 mg/jour) à l'énoxaparine 40 mg SC DIE pendant 6 à 10 jours chez des patients subissant une chirurgie de remplacement total du genou. En se basant sur des études publiées, les auteurs ont évalué la fréquence de TEV sous énoxaparine à 30-48 % et ont choisi une marge de non-infériorité de 9,2 % afin de préserver au moins les deux tiers de l'intervalle de confiance de la différence d'efficacité entre l'énoxaparine et le placebo. Une analyse de supériorité était prévue si la non-infériorité du dabigatran était prouvée.

La première dose d'énoxaparine était administrée avant la chirurgie, le traitement au dabigatran était débuté une à quatre heures après la chirurgie si l'hémostase était jugée adéquate (la première dose de dabigatran était diminuée de moitié (75 mg ou 110 mg)). L'issue primaire de cette étude était un composite des TEV totales (phlébographie ou TVP symptomatique ou EP symptomatique) et des décès toutes causes confondues.

La population évaluée à la fin de l'essai représentait environ 73 % des patients initiaux. L'issue primaire a été relevée chez 36,4 % (IC95 : 32,2-40,6) des patients recevant le dabigatran 220 mg, chez 40,5 % (IC95 : 36,3-44,7) des patients recevant le dabigatran 150 mg et 37,7 % (IC95 : 33,5-41,9) des patients recevant l'énoxaparine. L'analyse des résultats quant à l'issue primaire des comparaisons entre l'énoxaparine et le dabigatran 150 mg/jour (différence de 2,8 % (IC95 : -3,1 à 8,7) et vs dabigatran 220 mg (différence de -1,3 % (IC95 : -7,3 à 4,6) ont prouvé la non-infériorité du dabigatran puisque la marge de non-infériorité déterminée était respectée. Les TVP distales asymptomatiques représentaient la majorité des événements comptabilisés de l'issue primaire. L'analyse prévoyait de tester la supériorité du dabigatran dans l'éventualité que le médicament remplisse les critères de non-infériorité, cette analyse révèle que le dabigatran n'était pas supérieur à l'énoxaparine.

Les auteurs ne rapportent pas de différence quant aux saignements majeurs entre les groupes : chez les patients recevant 220 mg/jour de dabigatran, on a observé 1,5 % (IC95 : 0,7-2,7), à la dose de 150 mg/jour 1,3 % (IC95 : 0,6-2,4), et 1,3 % (0,6-2,4) pour l'énoxaparine. Les chercheurs ont rapporté des effets sur la fonction hépatique pendant l'étude : une augmentation de l'ALT modérée ($> 3 \times$ LSN) a été observée chez 2,8 %, 3,7 % et 4,0 % des patients recevant le dabigatran 220 mg par jour, le dabigatran 150 mg par jour et l'énoxaparine respectivement. Pendant le suivi, on a observé chez deux patients du groupe dabigatran 220 mg, chez cinq patients du groupe dabigatran 150 mg et chez trois patients du groupe énoxaparine une augmentation de l'ALT $> 3 \times$ LSN. Ces augmentations sont revenues à la normale par la suite.

On a observé, pendant le traitement, la survenue d'angine instable, d'infarctus du myocarde ou de décès cardiaque chez trois patients du groupe 220 mg/jour, chez sept patients du groupe 150 mg/jour et chez quatre patients du groupe énoxaparine. Pendant le suivi, un patient du groupe dabigatran 150 mg/jour et deux patients du groupe énoxaparine ont subi un de ces effets indésirables.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour la prévention de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

RE MOBILIZE [15]

L'étude RE-MOBILIZE est une étude de non-infériorité comparant deux doses de dabigatran (150 mg/jour et 220 mg/jour) à l'énoxaparine 30 mg SC BID pendant 12 à 15 jours chez des patients subissant une chirurgie de remplacement total du genou. Les auteurs ont choisi une marge de non-infériorité de 9,2 % afin de préserver au moins les deux tiers de l'intervalle de confiance de la différence d'efficacité entre l'énoxaparine et le placebo démontrée dans une étude antérieure. Une analyse de supériorité pour chacune des doses de dabigatran était prévue si la non-infériorité était prouvée. Il faut noter que la grande marge de non-infériorité choisie et les larges intervalles de confiance observés dans cette étude ont fait l'objet de critiques, notamment de la part du Programme commun d'évaluation des médicaments (Common Drug Review, CDR)[5].

L'administration du dabigatran débutait 6 à 12 heures après la chirurgie (première dose 50 %, 75 mg ou 110 mg), et celle de l'énoxaparine commençait 12 à 24 heures après l'intervention. Il faut noter les moments d'administration différents et tardifs du dabigatran et de l'énoxaparine et la durée médiane de traitement plus longue en comparaison avec les études ayant utilisé l'énoxaparine 40 mg DIE comme comparateur. De même, la répartition aléatoire des patients dans l'étude RE-MOBILIZE a été effectuée après la chirurgie et n'a pris en compte que des patients hémodynamiquement stables. L'issue primaire de cette étude était un composite des TEV totales (phlébographie ou TVP symptomatique ou EP symptomatique) et décès toutes causes confondues.

La population évaluable représentait environ 73 % de la population initiale. L'issue primaire a été relevée chez 31,1 % des patients recevant le dabigatran 220 mg, chez 33,7 % des patients recevant le dabigatran 150 mg et 25,3 % des patients recevant l'énoxaparine. L'analyse des résultats quant à l'issue primaire des comparaisons entre l'énoxaparine et le dabigatran 150 mg/jour a montré une différence de 8,4 % (IC95 : 3,4-13,3) et une différence de 5,8 % (IC95 : 0,8-10,8) vs le dabigatran 220 mg/jour, les chercheurs n'ont donc pas réussi à prouver la non-infériorité du dabigatran.

On a noté des saignements majeurs (surtout au site chirurgical) chez : 0,6 % des patients recevant le dabigatran 220 mg, 0,6 % des patients recevant le dabigatran 150 mg et 1,4 % des patients recevant l'énoxaparine. Aucun saignement fatal n'a été rapporté.

Ni les hépatites ni l'hépatotoxicité n'ont été définies comme effets indésirables sérieux dans cette étude. Pendant l'étude, on a observé une augmentation de l'ALT > 3 X LSN chez 0,7 % des patients recevant le dabigatran 220 mg, 1,0 % des patients recevant le dabigatran 150 mg et 0,9 % des patients recevant l'énoxaparine. Les auteurs rapportent des effets indésirables sérieux cardiaques chez neuf patients du groupe 220 mg/jour, chez dix patients du groupe 150 mg/jour et chez neuf patients du groupe énoxaparine.

Revue systématique

Aucune revue systématique n'a été trouvée.

Résumé d'étude (Abstract) / Étude clinique – résultats non publiés

Auteur et coll. (ou acronyme de l'étude)

BISTRO I [16]

BISTRO I est une étude dose-réponse ouverte, qui a évalué chez 314 patients des doses de 12,5, 25, 50, 100, 150, 200 et 300 mg BID ainsi que 150 et 300 mg DIE de dabigatran administrées 4 à 8 heures après une chirurgie de la hanche pendant 6 à 10 jours. Les auteurs s'intéressaient surtout à la survenue de saignements majeurs et ont relevé les TVP et les embolies pulmonaires (issues primaires liées à l'efficacité) pendant le traitement. Aucun saignement majeur n'a été noté, un effet dose-réponse a été remarqué pour les saignements mineurs. On a observé chez deux patients recevant la dose de 300 mg BID des saignements sur des sites multiples, ce qui a causé l'arrêt de l'escalade des doses dans l'étude. Les auteurs rapportent un taux de TVP de 12,4 % (IC95 : 8,4-17,5).

Résumé

ASH 2008 (American Society of Hematology)

Le dabigatran a fait l'objet de plusieurs présentations au dernier congrès de l'ASH de 2008 :

Dabigatran chez les patients de plus de 75 ans [17]

Un résumé rapporte les résultats d'une analyse *post hoc* de l'efficacité et de l'innocuité (saignement majeur) du dabigatran chez les patients > 75 ans des études RE NOVATE et REMODEL. Ces patients représentaient 16 % de la population totale et les résultats pour l'issue primaire étaient disponibles pour 73 % d'entre eux (environ 640 patients). Les auteurs concluent à l'efficacité de la dose de 150 mg par jour de dabigatran et à un profil d'innocuité favorable.

Dabigatran lors d'insuffisance rénale modérée[18]

Un résumé rapporte les résultats d'une analyse *post hoc* de l'efficacité et de l'innocuité du dabigatran chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (Clcr \geq 30 et < 50 ml/min) des études RE NOVATE et REMODEL. Ces patients représentaient seulement 6 % de la population initiale totale et les résultats pour l'issue primaire étaient disponibles pour 68 % d'entre eux (environ 230 patients). Les auteurs concluent à une efficacité similaire des deux substances et à un pourcentage inférieur de saignements majeurs liés au dabigatran comparé à l'énoxaparine 40 mg DIE.

Comparaison indirecte avec le rivaroxaban et autres anticoagulants[19]

Un résumé rapporte les résultats d'une comparaison indirecte entre le rivaroxaban, la warfarine, le fondaparinux et le dabigatran quant à leur efficacité et à leur innocuité respective lors d'une arthroplastie du genou. Une revue de la littérature médicale a été effectuée pour trouver les études cliniques et au besoin, une mété-analyse a été réalisée.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour la prévention de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

Comparativement à l'énoxaparine 30 mg BID, le rivaroxaban a été associé à une diminution des TEV de 56 % vs la warfarine ($p < 0,001$) et de 29 % vs le dabigatran ($p < 0,05$).

Le PGTM rappelle qu'il s'agit d'une comparaison indirecte, que les deux molécules (le rivaroxaban et le dabigatran) n'ont pas été comparées directement dans une étude clinique et que ce résumé de présentation est mentionné à titre d'information seulement.

SECTION 6. EFFETS INDÉSIRABLES / CONTRE-INDICATIONS / MISES EN GARDE / PRÉCAUTIONS

Effets indésirables

♦ **Saignement** (tous) [7, 11, 14] : Des auteurs ont noté une forte relation dose-réponse entre l'augmentation de la dose et les saignements mineurs [16]. En considérant les études RENOVATE et REMODEL : il n'y pas de différence significative entre le dabigatran 150 ou 220 mg/jour et l'énoxaparine 40 mg/jour quant à l'incidence des saignements majeurs, non majeurs (mais cliniquement significatifs) et des saignements mineurs (< 2 % de saignement majeurs dans la population des deux études) (cf. tableau pour définition de saignement majeur dans les études)[7]. En se basant sur l'étude RE MOBILIZE, on évalue le risque de saignement à 8,6 % et 8,3 % pour les doses de 220 mg et 150 mg respectivement (énoxaparine 30 mg BID : 9,7 %)[15]. Les saignements majeurs surviennent dans environ 0,6 % des cas (énoxaparine 30 mg BID : 1,4 %).

♦ **Fonction hépatique** : l'augmentation de >3X la LSN de l'ALT a été observée chez 2,5 % des patients sous dabigatran 150 mg/jour, 2,2 % des patients sous dabigatran 220 mg/jour dans les études cliniques (énoxaparine : 3,5 %).

Les effets indésirables suivants sont aussi mentionnés dans la monographie : anémie, sécrétion de la plaie et hématome postopératoire.

Contre-indications

♦ **Insuffisance rénale (Clcr < 30 ml/min)**

♦ **Anesthésie rachidienne/péridurale postopératoire** : Il peut survenir, chez les patients qui doivent subir une anesthésie rachidienne ou péridurale ou chez qui une ponction lombaire est effectuée à la suite d'une chirurgie, la formation d'hématomes rachidiens ou périduraux pouvant entraîner une paralysie prolongée ou permanente. Le risque de tels événements rares peut être plus élevé s'il y a utilisation postopératoire de cathéters périduraux à demeure ou utilisation concomitante d'autres produits qui affectent l'hémostase[8].

♦ Manifestations hémorragiques, diathèse hémorragique ou troubles hémostatiques spontanés ou d'origine pharmacologique ;

♦ Antécédents, dans les six derniers mois, de lésions associées à un risque de saignement cliniquement grave, comme un infarctus cérébral (hémorragique ou ischémique) ;

♦ Traitement concomitant par des inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine, tels la quinidine.

Mise en garde et précautions

- ♦ **Anesthésie rachidienne/péridurale périopératoire, ponction lombaire** : La formation d'hématomes rachidiens ou périduraux pouvant entraîner une paralysie prolongée ou permanente est possible. Dans le cadre de ces interventions périrachidiennes, l'administration de la première dose de dabigatran devrait se faire une fois l'hémostase établie, et pas moins de deux heures après la ponction ou le retrait des cathéters nécessaires à ces interventions.
- ♦ Les publications officielles (monographies et évaluation d'autres organismes) soulignent qu'en cas d'urgence (hémorragie grave par exemple), il n'y a pas d'antidote connu pour renverser l'effet du dabigatran. Le PGTM a trouvé le résumé d'une étude qui a exploré la possibilité, chez le rat, d'utiliser le facteur recombinant VIIa (NovoSeven^R) ou le complexe coagulant anti-inhibiteur (Feiba^R) pour renverser l'effet anticoagulant du dabigatran [20].

SECTION 7. PRISE DE POSITION D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES D'EXPERTS

Les dernières lignes directrices de l'ACCP publiées dans le CHEST en 2008 émettent des recommandations sur la thromboprophylaxie lors de chirurgies orthopédiques sans considérer le dabigatran (non disponible aux États-Unis au moment de la rédaction du consensus)[2].

SECTION 8. DONNÉES ÉCONOMIQUES

Coûts d'utilisation

Médicaments	Coût (\$)
Dabigatran *	4,02 \$/co
110 mg x1	(75 mg ou 110 mg)
220 mg DIE X 10 jours	84,42 \$/10 jours
110 mg x1	
220 mg DIE X 35 jours	285,42 \$/35 jours
Énoxaparine**	6,03 \$/seringue 30 mg
30 mg SC BID	12,06 \$/jour
X 10 jours	120,60 \$/10jours
X 35 jours	422,10 \$/35 jours
Warfarine	0,12 \$/co
5 mg X 20 jours***	2,40 \$/20 jours
Daltéparine **	7,02 \$/seringue 5 000 U
5 000 U DIE	7,02 \$/jour
	70,20 \$/10 jours
	245,70 \$/35 jours

* même coût pour les comprimés de 75 mg

**considérer également le matériel pour administration + temps d'administration plus long pour le personnel infirmier en CH + les modalités d'administration en milieu ambulatoire et le suivi des plaquettes.

***prix en milieu ambulatoire (liste RAMQ) excluant les honoraires professionnels (durée approximative du traitement en ambulatoire), considérer les coûts liés au suivi du RNI.

Il faut noter que les conséquences économiques de l'utilisation de l'énoxaparine vs le dabigatran ne sont pas les mêmes selon le protocole de thromboprophylaxie en vigueur dans le centre hospitalier (régime constitué exclusivement d'une HFPN ou du relais avec la warfarine en milieu ambulatoire).

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour la prévention de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

SECTION 9. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

Trois études cliniques étaient disponibles pour l'analyse : deux d'entre elles effectuaient une comparaison avec un schéma thérapeutique d'énoxaparine non utilisé au Québec. Dans la chirurgie du genou, la seule étude qui évaluait le dabigatran et l'énoxaparine 30 mg BID (RE MOBILIZE) n'a pas répondu aux critères pour prouver la non-infériorité du dabigatran. Il n'existe pas pour le moment d'étude qui évalue le dabigatran et l'énoxaparine 30 mg BID pour les chirurgies de la hanche.

Le PGTm s'interroge sur les choix des marges de non-infériorité : les issues primaires des études sur l'énoxaparine vs le placebo, qui ont servi de références, sont différentes des issues des études sur le dabigatran vs l'énoxaparine. Il faut noter qu'environ le quart des patients enrôlés dans les études n'ont pas été pris en considération lors de l'évaluation de l'analyse de l'issue primaire.

Faits à considérer :

- ◆ Il n'existe pas de comparaison directe entre le dabigatran et le rivaroxaban dans la littérature scientifique disponible. Le PGTm n'est donc pas en mesure de situer ces molécules l'une par rapport à l'autre.
- ◆ Il n'existe pas de comparaison entre le dabigatran et des régimes mixtes (énoxaparine suivie de warfarine) ou d'étude dans laquelle le dabigatran serait administré en relais à une HFPm.
- ◆ Deux études ont démontré la non-infériorité du dabigatran vs l'énoxaparine (40 mg par jour) dans des chirurgies du genou ou de la hanche.
 - Ces études comparent le dabigatran au régime européen d'énoxaparine (dose et heures d'administration)
- ◆ L'étude pour la prophylaxie lors de chirurgies du genou, comparant le dabigatran au régime d'énoxaparine (30 mg SC BID) utilisé dans plusieurs CHU québécois, n'a pas été en mesure de prouver la non-infériorité du dabigatran.
- ◆ Il faut aussi noter que la daltéparine est l'HFPm utilisée dans certains CHU lors de prophylaxie (5 000 U SC une fois par jour). Il n'y a pas, à notre connaissance, d'étude publiée qui compare le dabigatran à la daltéparine dans ce contexte.
- ◆ Il n'y a pas encore à notre connaissance d'étude publiée qui compare le dabigatran au régime d'énoxaparine (30 mg SC BID) ou autre HFPm utilisée dans les CHU québécois pour la chirurgie de la hanche.
- ◆ De par les exclusions des études, la population évaluée diffère de celle traitée dans les CHU (plus âgés, antécédents plus lourds, facteurs de risque, clairance de la créatinine plus basse)
- ◆ Les données préliminaires indiquent une innocuité hépatique acceptable, mais l'absence de données à long terme doit être prise en compte.
- ◆ Les données préliminaires indiquent une innocuité cardiovasculaire acceptable, mais l'absence de données à long terme doit également être prise en compte.

- ◆ Le dabigatran s'administre une fois par jour par voie orale : avantage ou inconvénient selon que le patient est nauséux dans la période postopératoire ou pour la facilité d'administration une fois en milieu ambulatoire.
- ◆ La thromboprophylaxie lors de chirurgie du genou ou de la hanche avec le dabigatran coûterait moins cher aux CHU (coût du médicament + coût de l'administration + coût du suivi) que l'utilisation d'HFPm (avec ou sans warfarine en relais ambulatoire).
- ◆ Le dabigatran ne nécessite pas de suivi comme la warfarine (RNI) et les HFPm (plaquettes).
- ◆ L'utilisation d'AAS (même à des doses de 160 mg par jour ou moins) chez plusieurs des patients qui subissent une chirurgie de la hanche ou du genou alors que l'administration simultanée d'AAS et de dabigatran n'est pas recommandée et est problématique.
- ◆ Le dabigatran est actuellement à l'étude pour plusieurs autres indications (ex. : syndrome coronarien aigu, fibrillation auriculaire, etc.) [21].

<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=dabigatran>

RECOMMANDATION

En considérant la littérature scientifique disponible, le PGTm fait la recommandation suivante :

Le PGTm recommande de ne pas modifier les modalités de thromboprophylaxie en vigueur dans les CHU en faveur du dabigatran. Le comité scientifique croit que les données probantes disponibles ne permettent pas pour le moment de préférer le dabigatran aux régimes comportant des héparines de faible poids moléculaire (suivies ou non de warfarine) déjà utilisées dans les centres.

SECTION 10. RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE MÉDICALE

Le PGTm a privilégié la stratégie de recherche suivante (mots clés) :

- ◆ dabigatran etexilate, BIBR 953 ZW (BIBR 1048 MS), CAS : 211915-06-9
- ◆ Anticoagulants/tu [Therapeutic Use], Oral anticoagulant
- ◆ Direct thrombin inhibitor, Total knee replacement, Hip replacement surgery
- ◆ Venous thromboembolism, Deep vein thrombosis, Thromboembolism/pc [Prevention & Control]
- ◆ Venous Thrombosis/pc [Prevention & Control]
- ◆ Pulmonary Embolism/pc [Prevention & Control]
- ◆ Randomized Controlled Trial, clinical trial, controlled clinical trial, English or French, Humans

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour la prévention de la thromboembolie veineuse lors
d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

AUTEURS

Rédaction du document PGTM

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill

Révision du document PGTM

Martin Turgeon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Révision expert

Dr André Roussin, Centre hospitalier universitaire de Montréal

Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le :

26 février 2009

Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la préparation de ce document.

Disponible sur le site web du PGTM :

www.pgtm.qc.ca

AVIS

Ce document émet des recommandations relatives à un médicament donné, compte tenu des informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur application. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit quant à l'application de ces recommandations pour les soins aux patients ou le diagnostic des maladies.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour la prévention de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

RÉFÉRENCES

1. Arcelus JI ,Kudrna JCet al.Caprini JA. *Venous thromboembolism following major orthopedic surgery: What is the risk after discharge?* Orthopedics 2006; **29**(6): 506-16.
2. Geerts WH ,Bergqvist D ,Pineo GF et al. *Prevention of Venous Thromboembolism : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest 2008; **133**: 381-453.
3. EMEA. *Pradaxa - résumé des caractéristiques du produit*. 2008
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/pradaxa/pradaxa.htm>
4. Conseil du médicament. *Médicaments à l'étude - liste de février 2009. Plan de travail du Conseil du médicament pour la Liste de février*. 2009
http://www.cdm.gouv.qc.ca/site/fr_medicaments_sous_etude.php
5. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. *Common Drug review - Rapport du statut de la présentation - dabigatran etexilate*. 2009
http://www.cadt.ca/media/cdr/tracking/cdr_tracking_Pradax.pdf
6. NICE. *Venous thromboembolism - dabigatran: guidance* 2008
<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=42033>
7. Sanford M, Plosker GL. *Dabigatran Etexilate*. Drugs 2008; **68**(12): 1699-709.
8. Boehringer Ingelheim (Canada). *Pradax, monographie de produit*. 2008.
9. Stangier J. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate*. Clinical Pharmacokinetics 2008; **47**(5): 285-95.
10. Eriksson BI ,Dahl OE ,Buller HR et al. *A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial*. Journal of Thrombosis & Haemostasis 2005; **3**(1): 103-11.
11. Eriksson BI ,Dahl OE ,Rosencher N et al. *Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial*. Lancet 2007; **370**(9591): 949-56.
12. Lassen MR BK, Eriksson BI, Turpie AGG. *Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip replacement surgery: a randomised double-blind comparison*. Lancet 2002; **359**: 1715-20.
13. Turpie AGG ,Bauer KA ,Eriksson BI et al. *Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip replacement surgery: a randomised double-blind trial*. Lancet 2002; **359**: 1721-6.
14. Eriksson BI ,Dahl OE ,Rosencher N et al. *Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial*. Journal of Thrombosis & Haemostasis 2007; **5**(11): 2178-85.
15. The RE-MOBILIZE Writing Committee ,Ginsberg JS ,Davidson BL et al. *The Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate vs the North American Enoxaparin Regimen for the Prevention of Venous Thromboembolism after Knee Arthroplasty Surgery*. The Journal of Arthroplasty 2008.
16. Eriksson BI ,Dahl OE ,Ahnfelt L et al. *Dose escalating safety study of a new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, in patients undergoing total hip replacement: BISTRO I*. Journal of Thrombosis & Haemostasis 2004; **2**(9): 1573-80.
17. Dahl OE ,Kurth AA ,Rosencher N et al. *Efficacy and Safety Profile of Dabigatran Etexilate Compared with Enoxaparin in Primary Venous Thromboembolism Prevention after Total Knee or Hip Replacement Surgery in Patients Over 75 Years*. ASH Annual Meeting Abstracts 2008; **112**(11): 437-.
18. Dahl OE ,Kurth AA ,Rosencher N et al. *Efficacy and Safety Profile of Dabigatran Etexilate for the Prevention of Venous Thromboembolism in Moderately Renally Impaired Patients after Total Knee or Hip Replacement Surgery*. ASH Annual Meeting Abstracts 2008; **112**(11): 981-.
19. Diamantopoulos A ,LeReun C ,Rasul F et al. *Indirect Comparisons of Rivaroxaban Versus Alternative Prophylaxes for the Prevention of VTE in Patients Undergoing Total Knee Replacement*. ASH Annual Meeting Abstracts 2008; **112**(11): 1292-.
20. van Ryn J ,Ruehl D ,Priepke H et al. *Reversibility of the anticoagulant effect of high doses of the direct thrombin inhibitor dabigatran, by recombinant factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate*. Haematologica 2008; **93**(s1): 148Abs.0370.
21. US National Institute for Health. site consulté le 29 janvier 2009.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=dabigatran>.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour la prévention de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

ANNEXE 1. SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
BISTRO II [10] Eriksson et al 2005	1973	<i>Dose finding</i> Multicentre Parallèle Double insu Randomisée Stratifiée par centre et type de chirurgie	Chirurgie élective du genou (32 %) ou de la hanche (68 %) Âge moyen 66 ans 61 % ♀ > 40 kg ASA < 160 mg/j permise CPI non permise Bas de compression élastique permis Créatinine sérique > 1,5 X LSN exclus	Dabi début 1-4 h après la chirurgie 50 mg BID 150 mg BID 300 mg DIE 225 mg BID Enox début 12 h avant la chirurgie 40 mg SC DIE X 6-10 jours puis poursuite de l'anticoagulation à la discréption du clinicien Durée médiane du traitement : 7 jours Temps moyen entre chirurgie et dose de dabi 2,6 h	Issue primaire : Incidence TEV (symptomatique ou TVP détectée par phlébographie ou EP) (phlébographie bilatérale pendant l'hospitalisation \leq 12 h après la dernière dose orale) par adjudication centrale. TVP durant le suivi confirmée par ultrason ou phlébographie MITT (n=1464) Dabi 50 mg BID: 28,5 % (23,5-33,9) Dabi 150 mg BID : 17,4 % (13,1-22,3) Dabi 300 mg DIE : 16,6 % (12,5-21,5) Dabi 225 mg BID : 13,1 % (9,5-17,5) Enox : 24,0 % (19,3-29,2) L'efficacité du dabi est dose-dépendante Dabi 50 mg BID vs Enox : \triangle NS Enox vs Dabi 300 mg DIE : OR 0,61 (IC95: 0,40-0,92 \triangle S (p=0,02) Enox vs Dabi 150 mg BID : OR 0,65 (IC:0,43-0,98 \triangle S p=0,04) Enox vs Dabi 225 mg BID : OR 0,47 (IC:0,30-0,73 \triangle S p=0,0007) pour les 2 types de chirurgies Perte de 23 % des patients lors de l'évaluation de l'efficacité Analyse <i>post hoc</i> : re temps de la première dose \downarrow VTE si dose administrée \leq 2 h post-op Efficacité au max. 10 jours après chirurgie	Saignements majeurs (saignement cliniquement significatif associé à une \downarrow de Hb \geq 20 g/l ou la transfusion de \geq 2 unités de sang ou saignement fatal, rétropéritonéal, intracrânien, intraoculaire ou intrarachidien, ou saignement requérant l'arrêt du traitement ou menant à réopérer) : Dabi 50 mg BID : 0,3 % (0,0-1,4) (p=0,047 vs enox) Dabi 150 mg BID : 4,1 % (2,4-6,6) (p=0,10 vs enox) Dabi 300 mg DIE : 4,7 % (2,8-7,3) (p=0,15 vs enox) Dabi 225 mg BID : 3,8 % (2,2-6,2) (p=0,051 vs enox) Enox : 2,0 % (0,9-4,0) Pas de corrélation entre le moment de la première administration et la survenue du saignement. Augmentation des enzymes hépatiques \uparrow > 3 x LSN de ALT et AST plus fréquente avec enox qu'avec dabi

CPI : compression pneumatique intermittente
TEV : thromboembolie veineuse
Enox : énoxaparine

Dabi : dabigatran
EP : embolie pulmonaire
 \triangle S : différence significative

LSN : limite supérieure de la normale
 \triangle NS : différence non significative
TVP : thrombose veineuse profonde

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour la prévention de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
RE-NOVATE [11] Eriksson et al 2007	3494	Multicentre Aléatoire Contrôlée Double insu Non-infériorité Stratifiée par centre	Chirurgie élective unilatérale totale de la hanche Âge moyen 64 ans 56 % ♀ > 40 kg ASA < 160 mg/j Permise Inhib Cox2 permis CPI non permise Bas de compression élastique permis Clr < 30 ml/min exclus Clr moy Environ 89 ml/min	Dabi 150 mg DIE 225 mg DIE Début 1-4 h après la chirurgie (1e dose : ½ dose) Enox 40 mg SC DIE début le soir avant la chirurgie X 28-35 jours Durée médiane du traitement 33 jours (87 % ont reçu de 28-35 jours) Temps moyen entre chirurgie et dose de dabi 3,4 h Durée moyenne du suivi 94 jours	Issue primaire : composite TEV (symptomatique ou TVP détectée par phlébographie ou EP) et mortalité toutes causes confondues durant le traitement (n=2651) Dabi 150 mg : 8,6 % (IC95:6,7-10,4) Dabi 220 mg : 6,0 % (IC95:4,5-7,6) Enox 6,7 % (IC95:5,1-8,3) Dabi 150 mg vs enox : différence de 1,9 % (IC95:-0,6, 4,4) Dabi 220 mg vs enox différence de - 0,7 % (IC95:-2,9, 1,6) Analyse de sous-groupes par âge, sexe, indice de masse corporelle, temps de la première dose et durée du traitement constants. Perte de 24 % des patients lors de l'évaluation de l'efficacité	Saignements majeurs (saignement cliniquement significatif associé à une ↓ de Hb \geq 20 g/l ou la transfusion de \geq 2 unités de sang ou saignement fatal, rétropéritonéal, intracrânien, intraoculaire ou intrarachidien, ou saignement requérant l'arrêt du traitement ou menant à réopérer) : Dabi 220 mg 2 % (IC95:1,3-3) (p=0,44 vs enox) Dabi 150 mg 1,3 % (IC95:0,7-2,1) (p=0,60 vs enox) Enox 1,6 % (IC95:0,9-2,5) ↑ ALT > 3 X LSN : un peu + fréquente avec énoxaparine Arrêt du traitement pour effet ind. : Dabi 150 mg : 8 % Dabi 220 mg : 6 % Enox : 6 %

CPI : compression pneumatique intermittente

TEV : thromboembolie veineuse

Enox : énoxaparine

Dabi : dabigatran

EP : embolie pulmonaire

△S : différence significative

LSN : limite supérieure de la normale

△NS : différence non significative

TVP : thrombose veineuse profonde

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour la prévention de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
RE-MODEL [14] Eriksson et al 2007	2101	Aléatoire Double insu Controlée Non-infériorité Multicentre	Chirurgie élective unilatérale totale du genou Âge moyen environ 68 ans 66 % ♀ ASA < 160 mg/j Permise Inhib Cox2 permis CPI non permise Bas de compression élastique permis Clcr < 30 ml/min exclus	Dabi 150 mg DIE 225 mg DIE Début 1-4 h après la chirurgie (1e dose : ½ dose) Enox 40 mg SC DIE début le soir avant la chirurgie X 6-10 jours puis poursuite de l'anticoagulation à la discréction du clinicien Temps moyen entre chirurgie et dose de dabi 3,4 h Durée médiane du traitement 8 jours (92 % ont reçu 6-10 jours)	Issue primaire : composite TEV (symptomatique ou TVP détectée par phlébographie ou EP) et mortalité toutes causes confondues durant le traitement (n=1541) Dabi 150 mg DIE : 40,5 % 17,4 % (36,3-44,7) Dabi 220 mg DIE : 36,4 % (32,2-40,6) Enox 37,7 % (33,5-41,9) Dabi 150 mg vs enox : différence de 2,8 % (IC95:-7,3, 4,6) Dabi 220 mg vs enox différence de - 0,7 % (IC95:-2,9, 1,6) Analyse de sous-groupes par âge, sexe, indice de masse corporelle, temps de la première dose et durée du traitement constants Perte de 27 % des patients lors de l'évaluation de l'efficacité Suivi prévu de 3 mois après la chirurgie	Saignements majeurs : (saignement cliniquement significatif associé à une ↓ de Hb > 20g/l ou la transfusion de > 2 unités de sang ou saignement fatal, rétropéritonéal, intracrânien, intraoculaire ou intrarachidien, ou saignement requérant l'arrêt du traitement ou menant à réopérer): Dabi 220 mg 1,5 % (IC95:0,7-2,7) (p=0,82 vs enox) Dabi 150 mg 1,3 % (IC95:0,6-2,4) (p=1,0 vs enox) Enox 1,3 % (IC95:0,6-2,4) ↑ ALT > 3X LSN : un peu + fréquente avec énoxaparine Dabi 150 mg : 3,7 % Dabiga 220 mg : 2,8 % Enox 4,0 % Arrêt du traitement pour effet ind. : Dabi 150 mg : 3,7 % Dabiga 220 mg : 3,7 % Enox 4,6 %

CPI : compression pneumatique intermittente

TEV : thromboembolie veineuse

Enox : énoxaparine

Dabi : dabigatran

EP : embolie pulmonaire

△S : différence significative

LSN : limite supérieure de la normale

△NS : différence non significative

TVP : thrombose veineuse profonde

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour la prévention de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
RE-MOBILIZE [15] Ginsberg et al 2008	2615	Aléatoire (après chirurgie chez patients démontrant hémostase adéquate) Contrôlée Double insu Multicentre Non-infériorité	Chirurgie élective unilatérale du genou Âge moyen environ 66 ans 58 % ♀ ASA < 160 mg/j Permise Inhib Cox2 permis CPI non permise Bas de compression élastique permis Clcr moy Environ 83 ml/min Clcr < 30 ml/min exclus	Dabi 150 mg DIE 225 mg DIE Début 6-12 h après la chirurgie (1e dose : ½ dose) Enox 30 mg SC BID début 12-24 h après la chirurgie X 12-15 jours Puis poursuite de l'anticoagulation à la discréction du clinicien	Issue primaire : composite TEV (symptomatique ou TVP détectée par phlébographie ou EP) et mortalité toutes causes confondues durant le traitement (n=1896) Dabi 150 mg DIE : 33,7 % Dabi 220 mg DIE : 31,1 % Enox 25,3 % Dabi 150 mg vs enox : différence de : 8,4 % (3,4-13,3) p=0,0009 Dabi 220 mg vs enox différence de 5,8 % (0,8-10,8) p=0,0234 Durée médiane du traitement : 14 j Perte de 27 % des patients pour évaluation de l'efficacité	Saignements majeurs : (saignement cliniquement significatif associé à une ↓ de Hb ≥ 20 g/l ou la transfusion de ≥ 2 unités de sang ou saignement fatal, rétropéritonéal, intracrânien, intraoculaire ou intrarachidien, ou saignement requérant l'arrêt du traitement ou menant à réopérer): Dabi 220 mg 0,6 % Dabi 150 mg 0,6 % Enox 1,4 % ↑ ALT $> 3X$ LSN : un peu + fréquente avec énoxaparine Dabi 150 mg : 1,0 % Dabiga 220 mg : 0,7 % Enox 0,9 %

CPI : compression pneumatique intermittente

TEV : thromboembolie veineuse

Enox : énoxaparine

Dabi : dabigatran

EP : embolie pulmonaire

△S : différence significative

LSN : limite supérieure de la normale

△NS : différence non significative

TVP : thrombose veineuse profonde

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour la prévention de la thromboembolie veineuse lors d'une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou

ANNEXE 2. CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Les limites suivantes ont été appliquées lors de la sélection :

- ◆ humains
- ◆ langue : anglais ou français
- ◆ études contrôlées randomisées

Question de recherche :

Le présent document évalue la place du dabigatran dans la prévention des événements thromboemboliques veineux (TEV) chez les patients qui ont subi une arthroplastie totale élective de la hanche ou du genou.

Population visée : adulte ayant subi une chirurgie élective du genou ou de la hanche candidat une thromboprophylaxie

Intervention visée :

- ◆ administration de dabigatran, d'une héparine de faible poids moléculaire (daltéparine, énoxaparine, tinzaparine) suivie ou non de warfarine.

Options thérapeutiques :

- ◆ Les protocoles régissant la thromboprophylaxie lors de chirurgies orthopédiques dans les CHU sont constitués d'héparine de bas poids moléculaires suivie ou non de warfarine.

Les issues d'intérêt :

- ◆ Événements thromboemboliques (TVP, EP)
- ◆ Décès toutes causes confondues
- ◆ Innocuité (saignements majeurs notamment)