

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour les patients présentant une fibrillation auriculaire sans valvulopathie

– Résumé –

Le dabigatran est un inhibiteur compétitif et réversible de la thrombine, qui s'administre par voie orale et qui est actuellement indiqué pour la thromboprophylaxie lors de chirurgies orthopédiques de la hanche et du genou ainsi que pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire et pouvant recevoir une anticoagulothérapie. Une étude récente de phase III a démontré l'efficacité du dabigatran pour la prévention des AVC chez les patients présentant une fibrillation auriculaire sans valvulopathie lorsqu'on le compare à la warfarine.

Recommandation :

Le dabigatran est une option de traitement anticoagulant pour les patients fidèles à leurs traitements pharmaceutiques, ne présentant pas d'insuffisance rénale grave et ayant une indication d'anticoagulation orale à long terme en raison d'une fibrillation auriculaire associée à un ou à des facteurs de risque embolique mais sans être associée à une valvulopathie augmentant le risque thrombotique. Toutefois, les données actuelles supportent peu le remplacement de la warfarine par le dabigatran pour les patients déjà sous warfarine et bénéficiant d'un bon contrôle du RNI.

Les données qui appuient l'utilisation du dabigatran dans un contexte de fibrillation auriculaire proviennent d'une seule étude de phase III. De plus, bien que les plus récentes analyses amenuisent le risque supplémentaire d'infarctus du myocarde observé chez les patients utilisant le dabigatran, des données supplémentaires d'innocuité sur le sujet seront nécessaires. Les cliniciens doivent aussi tenir compte du fait que le renversement rapide de l'activité anticoagulante du dabigatran chez les patients qui présentent des hémorragies majeures peut être un problème. En effet, bien que non comparé dans la littérature, il est possible que l'effet du dabigatran, après l'administration de la dernière dose, perdure plus longtemps que la période nécessaire pour renverser l'effet anticoagulant de la warfarine à l'aide de la vitamine K ou des complexes prothrombiques dans un tel contexte.

SECTION 1. CONTEXTE

La fibrillation auriculaire (FA) est la cause la plus fréquente des problèmes de rythme cardiaque^[1]. On estime que 25 % des individus âgés de plus de 40 ans développeront de la FA^[2]. Sa prévalence est fortement dépendante de l'âge et, en raison du vieillissement de la population, le nombre de patients atteints de FA risque fortement d'augmenter^[3, 4]. L'âge moyen des patients souffrant de FA est de 72 ans, et la prévalence est plus importante chez les hommes, pour tous les groupes d'âge^[3]. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont la complication la plus fréquente liée à la FA, et on estime que l'augmentation des risques d'AVC, indépendamment de l'âge, est de 400 à 500 % chez les patients souffrant de FA et ne bénéficiant pas de traitement anticoagulant^[5, 6]. Ce risque demeure le même indépendamment du type de FA, qu'elle soit persistante, paroxystique ou permanente chez les patients sans valvulopathie^[7]. De plus, les AVC secondaires à la FA sont associés à une mortalité dans un délai d'un an d'environ 50 %^[8].

Plusieurs facteurs de risque d'AVC touchant des patients présentant une FA sont connus. Ces principaux

facteurs ont été regroupés dans un indice qui permet d'estimer le risque d'AVC global auquel est exposé un patient. Cet indice est connu sous le nom du score CHADS^[9]. Celui-ci se calcule à partir des principaux facteurs de risque d'AVC établis parmi les antécédents du patient (insuffisance cardiaque, hypertension, âge ≥ 75 ans, diabète et antécédents d'AVC ou d'ischémie cérébrale transitoire [ICT] dans le passé). Il existe une corrélation entre le score CHADS et le risque annualisé d'AVC en l'absence d'anticoagulation. À titre d'exemple, le risque annualisé d'AVC d'un patient ayant un score CHADS de 0 est de 1,9 % alors qu'il se situe à 18,2 % pour un patient dont le score CHADS est de 6 (la valeur maximale possible pour ce score).

L'acide acétylsalicylique (AAS) et la warfarine sont les deux agents de première intention à l'heure actuelle pour la prévention des AVC ou des ICT chez les patients présentant une FA. L'AAS permet une réduction de l'ordre de 24 % du risque d'AVC par rapport au placebo alors que, de son côté, la warfarine permet une diminution de ce risque de 62 % par rapport au placebo^[10]. Lorsqu'on la compare à l'AAS, la warfarine permet une réduction du risque supplémentaire de 52 %^[11]. La warfarine est donc reconnue comme étant l'agent le plus efficace dans ce

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour les patients présentant une fibrillation auriculaire sans valvulopathie

contexte. Toutefois, plusieurs facteurs limitent son utilisation, tels que son index thérapeutique étroit, une relation dose-réponse variable, de nombreuses interactions avec les médicaments et l'alimentation ainsi que la nécessité pour le patient de subir un suivi serré de son RNI, ce qui nécessite de nombreux prélèvements sanguins^[12]. Dans certains contextes, on estime que près de 50 % des patients âgés, qui seraient des candidats à la warfarine, ne recevaient pas cette médication par crainte d'hémorragies qui lui sont associées ou pour la complexité du suivi nécessaire et des fréquents prélèvements pour garantir un RNI thérapeutique^[13].

SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

2.1 Indications - agences réglementaires

Santé Canada : Indiqué pour la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients ayant subi une arthroplastie totale de la hanche ou du genou élective ainsi que pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire et pouvant recevoir une anticoagulothérapie^[14].

FDA (États-Unis) : Indiqué pour réduire le risque d'AVC et d'embolie systémique aux patients avec fibrillation auriculaire non valvulaire. À noter que la dose de 110 mg bid n'est pas approuvée par la FDA, qui a par contre approuvé une dose de 150 mg bid pour les patients présentant une fonction rénale normale, et une dose de 75 mg bid pour les patients avec une ClCr entre 15-30 mL/min.^[15] Cette dose n'a pas été évaluée dans l'étude RELY et a été extrapolée d'un modèle pharmacocinétique.

EMEA (Agence européenne) : Indiqué pour la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients ayant subi une arthroplastie totale de la hanche ou du genou élective. Également approuvé pour la prévention des AVC et des embolies systémiques pour les patients qui présentent de la fibrillation auriculaire non valvulaire avec un ou plusieurs facteurs de risque :

- Antécédent d'AVC, ICT ou embolie systémique
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40%
- Insuffisance cardiaque symptomatique, classe New York Heart Association (NYHA) ≥ 2
- Âge ≥ 75 ans
- Âge ≥ 65 ans associé à un des facteurs de risque suivants : diabète, maladie coronarienne athérosclérotique ou hypertension

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

2.2 Formulaires provinciaux et autres organismes

Liste de médicaments Québec (RAMQ) : Médicament d'exception. Critères de remboursement : Chez les personnes qui présentent de la fibrillation auriculaire non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie :

- Chez qui l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone ne se trouve pas dans l'écart thérapeutique visé ou;
- Pour qui le suivi de l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone n'est pas possible ou n'est pas disponible.

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé : Aucune évaluation publiée pour cette indication au moment de la préparation de ce document (évaluation à venir).
<http://www.cadth.ca/index.php/fr/cdr/search>

NICE (NHS) : Aucune recommandation pour cette indication au moment de la rédaction de ce document. Évaluation prévue pour août 2011
<http://www.nice.org.uk/>

SECTION 3. DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Prévention d'AVC chez les patients atteints de FA sans valvulopathie associée :

Les lignes directrices de 2008 de l'American College of Chest Physician (ACCP), publiées dans CHEST^[1], recommandent l'utilisation d'une anticoagulation à long terme avec un antagoniste de la vitamine K oral (RNI visé : 2,0 – 3,0) pour les patients exposés à un risque élevé d'AVC ischémique ou pour les patients présentant au moins deux facteurs de risques d'AVC ischémique (recommandation de grade 1A). Ces patients correspondent à un score CHADS de 2 ou plus. Pour les patients exposés à un seul facteur de risque, les experts recommandent l'anticoagulation orale (RNI : 2,0 – 3,0) (grade 1A) ou le recours à l'AAS 75 – 325 mg par jour (grade 1B). Ces patients correspondent à un score CHADS de 1.

Pour les patients sans facteur de risque additionnel d'AVC ischémique, les experts recommandent l'utilisation d'AAS à long terme (75-325 mg/jour). Ces patients correspondent à un score CHADS de 0.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour les patients présentant une fibrillation auriculaire sans valvulopathie

L'anticoagulation à long terme est définie comme une anticoagulation à vie.

SECTION 4. PHARMACOLOGIE

Mécanisme d'action : Le dabigatran etexilate est un promédicament qui est converti par des estérasées en dabigatran, la substance active, dans le plasma et le foie. Le dabigatran est un inhibiteur direct, compétitif et réversible de la thrombine^[16]. 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^[14].

Pharmacocinétique : Le dabigatran possède des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques permettant une posologie à dose fixe^[17]. 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^[14]

Paramètres cinétiques	
Biodisponibilité dabigatran	6,5 %
T _½	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 : Deux doses ont été étudiées dans un contexte de FA soit 110 et 150 mg deux fois par jour^[18]. La monographie canadienne mentionne que la dose de dabigatran est de 150 mg bid pour les personnes de moins de 75 ans en l'absence d'insuffisance rénale. Pour les patients présentant un risque de saignement, la monographie canadienne mentionne de considérer une dose de 110 mg bid.

Insuffisance hépatique : Les patients présentant une hépatite active ou un taux élevé d'enzymes hépatiques > 2 fois la limite supérieure à la normale ont été exclus des études cliniques^[19]. Par conséquent, l'administration de dabigatran à ces patients n'est pas recommandée.

Insuffisance rénale : Les patients présentant une clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min ont été exclus de l'étude RE-LY. Par conséquent, l'administration du dabigatran est contre-indiquée dans

les cas d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 ml/min)^[14] selon la monographie canadienne. D'autre part, les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30 – 50 ml/min) ont une exposition au dabigatran (mesurée par l'aire sous la courbe [ASC] 2,7 fois supérieure à celle des volontaires sains. La monographie actuelle ne propose toutefois pas d'ajustement de dose pour les patients ayant une ClCr entre 30 et 50 ml/min, recevant le dabigatran dans un contexte de fibrillation auriculaire^[14].

Des données portant sur un faible nombre de patients 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^[14].

Personnes âgées^[14, 18] : Il n'y avait pas de restriction de dosage dans l'étude RE-LY pour les personnes âgées de plus de 75 ans. L'âge moyen des patients dans cette étude était de 71 ans. La monographie mentionne que les patients âgés de 80 ans et plus devraient recevoir une dose de dabigatran de 110 mg bid et que l'on devrait considérer cette dose pour les patients de plus de 75 ans présentant au moins un facteur de risque de saignement.

Patients à risque de saignements : La monographie canadienne suggère de considérer une dose de 110 mg bid chez ces patients.

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^[14]. L'allaitement pendant l'utilisation du 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^[14].

Interactions avec tests de laboratoire^[14] :

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. Toutefois, chez les patients qui présentent un saignement, le temps de céphaline activée, mesuré au creux sérique, supérieur à

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour les patients présentant une fibrillation auriculaire sans valvulopathie

80 secondes est associé à un risque plus élevé de saignements.

Interactions médicamenteuses :

Principales interactions ^[14]		
Inducteurs de la P-glycoprotéine	Rifampicine Millepertuis, Ténofovir	La prudence est de mise lorsque ces agents sont administrés en association avec du dabigatran. Éviter l'administration concomitante de dabigatran et de rifampicine.
Inhibiteurs de la P-glycoprotéine	Vérapamil	Le dabigatran devrait être administré au moins 2 h avant la prise de vérapamil.
	Clarithromycine	Exposition au dabigatran augmentée de 15 %. Aucune modification de dose nécessaire.
Pantoprazole	Une diminution de l'ASC du dabigatran d'environ 30 % a été observée. Aucun ajustement de dose suggéré. Dans RE-LY, les IPP ont réduit en moyenne le pic de concentration de dabigatran de 11 % sans diminution du creux sérique.	
AAS*	Augmentation possible des risques de saignement. L'administration d'une faible dose d'AAS (≤ 100 mg/jour) peut être envisagée au besoin pour des indications autres.	
Amiodarone	Exposition au dabigatran augmentée de 60 % chez les sujets sains. La prudence est de mise.	
AINS	L'administration concomitante d'AINS devrait se faire avec prudence.	

*Environ 40 % des patients de l'étude RE-LY recevaient de l'AAS au moment de leur inclusion dans l'étude, et environ 20 % des patients recevaient le dabigatran et l'AAS en concomitance pendant l'étude. L'effet sur les saignements de l'utilisation de l'AAS combiné au dabigatran n'a pas été discuté dans la publication principale de l'étude.

SECTION 5. ÉTUDES CLINIQUES – REVUES SYSTÉMATIQUES

- ♦ La recherche de littérature médicale à ce sujet a permis de trouver deux études comparatives à répartition aléatoire (cf. tableau en annexe).

RE-LY^[18-20]

L'étude RE-LY était une étude de non-infériorité, comparant deux doses de dabigatran (110 mg bid et 150 mg bid) à la warfarine à dose ajustée pour maintenir un RNI entre 2,0 et 3,0. Les patients étaient inclus s'ils avaient présenté une FA objectivée et au moins un facteur de risque thromboembolique. Parmi les critères d'exclusion, on retrouvait entre autres une maladie valvulaire, une insuffisance rénale grave, une maladie hépatique active ou s'ils étaient jugés peu assidus au traitement selon l'investigateur. L'objectif primaire de cette étude consistait à évaluer l'incidence d'AVC et d'embolies systémiques. L'objectif primaire d'innocuité visait à évaluer l'incidence d'hémorragies majeures, définies comme une réduction d'hémoglobine d'au moins 20 g/L, une transfusion d'au moins deux unités de sang, un saignement symptomatique dans un organe critique, un saignement menant au décès ou nécessitant un support inotrope ou une chirurgie, ou encore un saignement intracrânien. La durée médiane du suivi a été de deux ans. Toutes les analyses statistiques ont été faites selon le principe d'intention de traiter (*intent-to-treat* [ITT]) pour les analyses de supériorité. L'étude était à répartition aléatoire et à double insu quant à la dose reçue pour les deux groupes dabigatran mais ouverte pour le groupe warfarine pour permettre l'ajustement des doses. Les événements primaires et secondaires ont été réévalués par deux investigateurs à l'insu du traitement.

La marge de non-infériorité a été estimée à partir d'une méta-analyse d'études comparant l'efficacité de la warfarine par rapport au groupe témoin pour des patients souffrant de FA^[10]. La marge de 1,46 utilisée dans l'étude RE-LY correspond à la demi de la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) du groupe témoin par rapport à la warfarine dans cette méta-analyse. Pour démontrer la non-infériorité, il fallait que la marge supérieure de l'IC 97,5 % (*one-sided*) concernant le risque relatif lié au dabigatran par rapport à la warfarine pour l'objectif primaire soit inférieure à 1,46. Une analyse de supériorité était prévue si la non-infériorité était prouvée.

L'étude a été menée de façon à inclure une proportion égale de patients n'ayant jamais reçu de traitement (< de 61 jours de traitement à vie) à la warfarine et de patients ayant déjà reçu la warfarine dans le passé (> 61 jours).

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour les patients présentant une fibrillation auriculaire sans valvulopathie

Un total de 18 113 patients ont participé à l'étude. L'âge moyen des patients était de 71 ans et environ 64 % d'entre eux étaient des hommes. La moitié des patients avaient déjà reçu un antagoniste de la vitamine K à long terme. Le score CHADS moyen des patients au moment de leur inclusion dans l'étude était de 2,1. Environ 20 % des patients ont reçu de l'AAS pendant toute la durée de l'étude. Un suivi complet a été réalisé auprès de 99,9 % des patients.

Il est à noter que les résultats de l'étude initialement présentés ont été mis à jour dans une lettre adressée à l'éditeur quelques mois après la première publication. Après la fermeture de l'étude, des événements supplémentaires touchant l'efficacité et l'innocuité ont été répertoriés à la suite de visites de fermeture de l'étude dans les sites. Après discussion avec la FDA, les événements répertoriés dans la base de données ont été revus pour actualiser les données touchant les objectifs primaires et secondaires d'efficacité et d'innocuité. À la suite de cette revue, 81 nouveaux événements ont été décelés chez 80 patients. Tous ces nouveaux événements ont été évalués conformément au protocole. Les données présentées dans le rapport PGTM sont les données corrigées, telles qu'elles ont été publiées dans la lettre adressée à l'éditeur du *New England Journal of Medicine*^[20].

Concernant le critère primaire, l'incidence annualisée d'AVC et d'embolies systémiques était respectivement de 1,71 %, 1,54 % et 1,11 % dans les groupes warfarine, dabigatran 110 mg et dabigatran 150 mg. Les deux schémas posologiques du dabigatran ont été déclarés non inférieurs à la warfarine ($p < 0,001$ quant au critère de non-infériorité dans les deux groupes). Le risque relatif annualisé d'AVC et d'embolies systémiques combinés, associé au dabigatran par rapport à la warfarine, était respectivement de 0,90 IC 95 % [0,74 – 1,10] et 0,65 IC 95 % [0,52 – 0,81] pour les doses de 110 et 150 mg bid de dabigatran.

Le dabigatran 150 mg bid a également réussi à démontrer sa supériorité par rapport à la warfarine (risque relatif annualisé 0,66; IC 95 % [0,52 – 0,81] $P < 0,001$ pour la supériorité, NNT = 167. Cette supériorité n'a pas été démontrée pour le groupe recevant le dabigatran à la dose de 110 mg bid.

Les résultats de l'étude démontrent une diminution des AVC hémorragiques sous dabigatran (risque relatif annualisé 0,31 IC 95 % [0,17 – 0,56] NNT 384 et 0,26

IC 95 % [0,14 – 0,49] NNT 357 respectivement pour les groupes 110 et 150 mg bid) par rapport à la warfarine. Les autres critères secondaires d'efficacité sont rapportés à l'annexe I.

Pour le critère primaire d'innocuité, l'incidence annuelle d'hémorragie majeure était de 3,57 %, 2,87 % et 3,32 % chez les patients traités avec la warfarine, le dabigatran 110 mg (RR = 0,80 [IC 95 % : 0,70 – 0,93] comparativement à la warfarine) et le dabigatran 150 mg (RR = 0,93 [IC : 0,81 – 1,07] comparativement à la warfarine) respectivement.

Notons que, malgré cette diminution des saignements majeurs, le dabigatran 150 mg bid a été à l'origine d'une augmentation du risque de saignements gastro-intestinaux par rapport à la warfarine (RR annualisé 1,48 IC 95 % [1,18 – 1,85] NNH 204). Cet effet n'a pas été observé avec la dose de 110 mg bid.

Parmi les autres données d'innocuité rapportées, notons un nombre plus élevé d'infarctus du myocarde dans le groupe dabigatran 150 mg bid (RR 1,27 IC 95 % [0,94 – 1,71]). Pour le groupe recevant le dabigatran à la dose de 110 mg bid, l'ordre de grandeur était similaire à celle observée dans l'autre groupe (RR 1,29 IC 95 % [0,96 – 1,75]). Notons que ces deux observations constituaient des tendances et n'étaient pas statistiquement significatives. Les principales autres données d'innocuité sont présentées à l'annexe I.

La proportion de patients ayant abandonné l'étude après deux ans était significativement plus importante dans le groupe dabigatran 150 mg (21,2 %) et 110 mg (20,7 %) que dans le groupe warfarine (16,6 %). Parmi les causes les plus fréquentes d'abandon, on note la survenue d'un événement clinique, d'un effet secondaire sérieux (2,7 % pour chaque groupe dabigatran comparativement à 1,7 % pour le groupe warfarine $p < 0,001$), des symptômes gastro-intestinaux et des saignements gastro-intestinaux ainsi que la décision du patient. La dyspepsie est le seul effet secondaire significativement plus fréquent dans les deux groupes traités au dabigatran (110 mg = 11,8 % et 150 mg = 11,3 %) comparativement à la warfarine (5,8 %) ($P < 0,001$).

À la suite de la publication de l'étude RE-LY, le même groupe d'auteurs a procédé à des sous-analyses dont les résultats ont été publiés. Une de ces analyses a comparé l'efficacité du dabigatran chez les patients vierges de

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour les patients présentant une fibrillation auriculaire sans valvulopathie

tout traitement à la warfarine par rapport à ceux qui en prenaient déjà depuis au moins 62 jours^[21]. Les auteurs de cette analyse concluent que le fait d'avoir déjà été exposé ou non à la warfarine n'influence pas le résultat obtenu avec le dabigatran.

Une autre analyse de sous-groupe a été réalisée auprès de patients ayant déjà eu un AVC ou une ICT avant leur inclusion dans l'étude^[22]. Chez les patients ayant déjà présenté un événement, les résultats observés, avec les deux doses de dabigatran, sur les AVC et les embolies systémiques ont été similaires aux résultats globaux observés dans l'étude RE-LY. Les patients ayant subi un AVC dans les deux dernières semaines étaient par contre exclus de l'étude RE-LY. Les conclusions de cette ré-analyse ne fournissent donc pas d'information supplémentaire sur l'utilisation du dabigatran dans la phase précoce d'un AVC ou d'un ICT.

Wallentin et coll. ont aussi publié une ré-analyse des données de RE-LY selon le pourcentage de temps passé dans l'intervalle thérapeutique pour chaque centre^[23]. Les résultats de cette analyse démontrent une diminution de l'incidence des événements inclus dans l'objectif primaire sous warfarine dans les centres ayant un pourcentage de temps dans l'intervalle thérapeutique (TIT) plus élevé. Il n'y avait, par contre, pas d'interaction entre le TIT et l'objectif primaire pour chacune des doses de dabigatran par rapport à la warfarine. Parmi les résultats de cette analyse ayant démontré des différences statistiquement significatives, notons les éléments suivants. Pour les saignements majeurs, la comparaison du dabigatran 150 mg à la warfarine démontre un avantage du dabigatran dans les centres avec un TIT plus faible mais une incidence de saignements majeurs similaires entre les deux molécules dans les centres avec un TIT plus élevé (p interaction = 0,03). Pour la dose de dabigatran 150 mg, le risque relatif de saignements gastro-intestinaux semblait aussi plus élevé par rapport à la warfarine pour les centres ayant un meilleur TIT (p interaction 0,019). Notons aussi que, pour plusieurs résultats combinés, l'avantage du dabigatran par rapport à la warfarine semblait moins important dans les centres ayant un meilleur TIT.

Finalement, une sous-analyse a aussi comparé le dabigatran à la warfarine chez les patients ayant eu une cardioversion (électrique ou pharmacologique) au cours de l'étude^[24]. Les auteurs concluent que la fréquence des AVC et des saignements après la cardioversion

chez les sujets ayant reçu le dabigatran est comparable à celle chez les sujets ayant reçu la warfarine. À noter que le nombre d'événements qui viennent appuyer ces conclusions est faible.

PETRO^[25]

Cette étude multicentrique visait principalement à étudier la relation entre la dose de dabigatran et l'incidence de saignements et à obtenir plus d'information pharmacodynamique sur la molécule en prévision d'une étude de phase III. La fréquence des saignements (majeurs, cliniquement significatifs et mineurs) a été évaluée chez les patients présentant une FA et recevant le dabigatran aux doses de 50 mg bid, 150 mg bid et 300 mg bid avec ou sans AAS pendant une période de 12 semaines comparativement au traitement standard avec la warfarine. Au total, 92 % des 502 patients ont terminé l'étude. Parmi les patients recevant le dabigatran, 12 d'entre eux se sont retirés en raison des effets secondaires gastro-intestinaux alors que 11 d'entre eux ont abandonné à cause d'hémorragies majeures ou cliniquement significatives. L'objectif primaire de cette étude était la fréquence des saignements. Les chercheurs ont observé que les saignements majeurs étaient limités au groupe dabigatran 300 mg bid + AAS. De plus, on a observé significativement plus de saignements (tous degrés de gravité confondus) dans le groupe warfarine comparativement au dabigatran 50 mg bid. Les risques de saignements totaux avaient augmenté significativement quand les doses de dabigatran étaient plus élevées par rapport à la dose de 50 mg bid (37 sur 169 et 30 sur 169 par comparaison à 7 sur 107 $p = 0,0002$ et $p = 0,01$ respectivement pour la dose de 300 mg bid et 150 mg bid par rapport à la dose de 50 mg bid), et ce, indépendamment de la prise ou non d'aspirine. Finalement, les thromboembolies systémiques ont été observées exclusivement dans le groupe dabigatran 50 mg BID. Notons qu'un patient a eu une thromboembolie à l'orteil, alors qu'un autre a subi un AVC et un infarctus rénal. On a aussi observé la survenue d'un syndrome coronarien aigu chez deux patients (un dans le groupe 50 mg bid et un dans le groupe 300 mg bid). Ces deux patients recevaient de l'AAS à la dose de 81 mg par jour.

Revue systématique

Aucune revue systématique n'a été trouvée.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour les patients présentant une fibrillation auriculaire sans valvulopathie

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

Aucun résumé d'étude ou aucune étude non publiée n'ont été retenus pour l'analyse d'efficacité.

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

Effets indésirables

- **Saignement (tous)**^[16, 26, 27] Des auteurs ont noté une forte relation dose-réponse entre l'augmentation de la dose et les saignements mineurs^[28]. L'annexe I présente l'incidence de saignements avec le dabigatran dans un contexte de prévention des AVC chez les patients présentant une fibrillation auriculaire, telle qu'elle a été objectivée dans l'étude RE-LY.

Fonction hépatique :

La survenue d'augmentation des enzymes hépatiques chez les patients recevant le dabigatran a été similaire à celle observée dans le groupe warfarine. Ainsi, une augmentation de l'ALT ou de l'AST de > 3 x la limite supérieure à la normale a été observée chez 2,1 % des patients sous dabigatran 110 mg BID et 1,9 % des patients sous dabigatran 150 mg BID et 2,2 % des patients sous warfarine ($p = NS$).

Contre-indications^[14]

- Insuffisance rénale grave ($\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$).
- Manifestations hémorragiques, diathèse hémorragique ou patients présentant une altération spontanée ou pharmacologique de l'hémostase ;
- Lésions associées à un risque de saignement significatif sur le plan clinique, telles qu'un infarctus cérébral étendu (hémorragique ou ischémique) au cours des six derniers mois, ulcère gastrique en évolution avec saignement récent;
- Traitement concomitant par des inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine, tels que le kétocozaïle par voie orale.
- Hypersensibilité au dabigatran ou à un composant

Mise en garde et précautions

- Les publications officielles (monographies et évaluations 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[®]) pour renverser l'effet anticoagulant du dabigatran^[29].

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

La mise à jour des lignes directrices conjointes de l'American Heart Association et de l'American College of Cardiology sur la fibrillation auriculaire de 2011 mentionne l'utilisation du dabigatran pour ces patients. Les auteurs mentionnent qu'ils considèrent le dabigatran comme une alternative à la warfarine pour les patients souffrant de FA avec facteurs de risque emboliques sans remplacement valvulaire ou de maladie valvulaire significative et sans insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$) ou maladie hépatique avancée (Niveau d'évidence B)^[30].

Les lignes directrices de l'ACCP publiées dans le CHEST ne recommandent pas le dabigatran dans ce contexte. Il faut par contre mentionner que ces lignes directrices sont parues avant la publication de l'étude RE-LY.

Les lignes directrices du Canadian Cardiovascular Society ont été mises à jour en 2010^[31]. Ces lignes directrices recommandent un traitement anticoagulant avec la warfarine ou le dabigatran pour les patients ayant un score CHADS de 1 ou plus. Pour les patients ayant un score CHADS de 1, l'aspirine peut aussi être considérée comme une alternative. Les auteurs suggèrent que lorsqu'un traitement anticoagulant est indiqué, le dabigatran devrait être utilisé préférentiellement à la warfarine. En général, les auteurs proposent d'utiliser de préférence la dose de dabigatran 150 mg plutôt que la dose de 110 mg. Pour les patients exposés à un risque coronarien élevé, la warfarine demeure l'alternative à privilégier par rapport au dabigatran.

L'European Society of Cardiology a aussi récemment mis à jour ses lignes directrices pour le traitement de la fibrillation auriculaire^[32]. Ces lignes directrices mentionnent que le dabigatran peut être considéré comme une solution de remplacement de la warfarine. Pour les patients exposés à un faible risque de saignement, on peut utiliser la dose de 150 mg. Pour les patients courant un risque de saignement plus élevé (score HAS-BLED ≥ 3), la dose de 110 mg serait à

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour les patients présentant une fibrillation auriculaire sans valvulopathie

favoriser. Pour les patients ayant un seul facteur de risque thromboembolique modéré (insuffisance cardiaque, hypertension, âge entre 65 et 74 ans, diabète, sexe féminin ou maladie vasculaire), la dose de 110 mg de dabigatran peut être considérée comme une alternative à la warfarine.

SECTION 8. DONNÉES ÉCONOMIQUES

Coûts d'acquisition des médicaments

Médicaments	Coût (\$) comprimé	Coût (\$) journalier
Dabigatran comprimés de 110 ou 150 mg	1,66 \$/co*	3,32 \$
Warfarine	0,18 \$/co**	0,18 \$

*Prix d'acquisition payé par le groupement d'achat hospitalier Approvisionnement Montréal

**Prix moyen d'acquisition des différentes teneurs de warfarine selon la RAMQ

Impact budgétaire

Les CHU du Québec ne sont pas en mesure présentement d'estimer l'impact budgétaire de l'introduction du dabigatran pour le traitement de la FA principalement en raison du manque de données sur le pourcentage de patients qui pourraient passer d'un traitement à la warfarine à un traitement au dabigatran.

Analyse pharmacoéconomique

La recherche de littérature médicale n'a pas permis de trouver d'études pharmacoéconomiques analysant le traitement au dabigatran de patients atteints de fibrillation auriculaire dans un contexte canadien. Une analyse pharmacoéconomique réalisée dans le contexte du système de santé des États-Unis est présentée à l'annexe 3.

SECTION 9. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

Une étude comparative à répartition aléatoire a évalué l'efficacité du dabigatran en prévention des AVC auprès d'un groupe de patients présentant une FA. Les données de l'étude RE-LY démontrent que le dabigatran à la dose de 110 mg bid n'est pas inférieur à la warfarine sur le plan de l'efficacité et entraîne moins de saignements. D'autre part, le dabigatran à la dose de 150 mg bid s'est révélé supérieur à la warfarine quant à l'efficacité et similaire à la warfarine en matière d'innocuité (évaluée par l'incidence de saignements

majeurs). Cette supériorité mérite toutefois d'être mise en perspective. En effet, avec les données présentées, on peut calculer que l'on doit traiter 172 patients avec le dabigatran 150 mg bid pendant un an pour sauver un événement inclus dans l'objectif primaire (AVC + embolie systémique) par rapport à la warfarine.

L'administration ouverte de la warfarine dans cette étude pourrait avoir entraîné certains biais. Par contre, l'évaluation des critères cliniques par un groupe d'investigateurs à l'insu du groupe de traitement a probablement permis de contrôler ce biais. Certaines limites de cette étude méritent d'être soulignées. Entre autres, notons qu'environ le tiers des patients inclus dans l'étude avaient un score CHADS de 0 ou 1 et représentent donc des patients exposés à un risque plus faible de complication thrombo-embolique. Selon les recommandations actuelles^[1], ces patients devraient être traités par de l'AAS (CHADS 0) ou du moins, l'AAS pourrait être une possibilité de traitement (CHADS 1). D'autre part, mentionnons que seulement environ 20 % des patients inclus dans l'étude ont reçu le dabigatran en prévention secondaire. Ces deux éléments peuvent constituer une limite quant à la généralisation des résultats de l'étude RE-LY à une population exposée à un risque thromboembolique plus élevé.

La tolérance à long terme du traitement au dabigatran est un élément qui peut soulever un certain questionnement. On dénote significativement plus d'abandons dans les deux groupes dabigatran par rapport à celui de la warfarine (21 % pour chaque groupe dabigatran comparativement à 17 % warfarine $p < 0,001$). Une partie de ces abandons est survenue à la suite des effets secondaires jugés sérieux par les investigateurs (2,7 % dabigatran contre 1,7 % warfarine $p < 0,001$). À notre connaissance, aucune analyse spécifique n'a été publiée concernant les traitements antithrombotiques administrés aux patients ayant cessé la prise de dabigatran ou de warfarine de même que la survenue de conséquences cliniques chez les patients ayant cessé le traitement à l'étude.

L'effet secondaire le plus fréquent avec le dabigatran était la dyspepsie (11,8 % et 11,3 % respectivement pour les groupes de 110 et 150 mg bid contre 5,8 % pour la warfarine $p < 0,001$). Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'enrobage à base d'acide tartarique pourrait être partiellement responsable de l'irritation gastrique observée chez les patients des deux groupes dabigatran et de l'augmentation des risques de

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour les patients présentant une fibrillation auriculaire sans valvulopathie

saignements gastro-intestinaux dans le groupe dabigatran 150 mg. Le PGTm se questionne sur les conséquences que ces effets secondaires pourraient avoir sur le recours aux antiacides ou aux inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) chez ces patients. La monographie canadienne actuelle mentionne que le pantoprazole diminue de 30 % l'ASC du dabigatran et qu'une diminution de l'effet clinique peut survenir. Cette donnée n'a toutefois pas été confirmée dans un sous-groupe de l'étude RE-LY qui prenait des IPP.

Bien que survenant rarement, l'augmentation de l'incidence d'infarctus du myocarde est un événement indésirable qui mérite d'être pris en considération. Les auteurs ne fournissent pas d'information sur les patients qui ont subi de tels événements. Il est pour l'instant impossible de savoir si ces patients recevaient ou non de l'AAS, s'ils avaient déjà fait un infarctus dans le passé ou s'il s'agissait d'une population exposée à un très haut risque de syndrome coronarien. Le mécanisme exact expliquant l'augmentation de l'incidence d'infarctus demeure inconnu. Une augmentation de l'agrégation plaquettaire a été suggérée comme mécanisme et cette hypothèse est actuellement à l'étude. Le PGTm croit qu'en l'attente de plus de données sur ces patients, la prudence est de mise quant à l'utilisation du dabigatran pour des patients coronariens.

L'efficacité du dabigatran en situation réelle d'utilisation pourrait être différente chez les patients ayant une observance thérapeutique sous-optimale. Compte tenu de la durée d'action inférieure à celle de la warfarine, la persistance de l'effet thérapeutique à la suite de l'omission d'une ou de plusieurs doses pourrait être altérée. Bien que le suivi étroit qui est nécessaire avec la warfarine soit un inconvénient lié à cette molécule, il demeure que ce suivi permet entre autres d'objectiver l'observance des patients.

Faits à prendre en considération :

- ◆ Aucun antidote ne permet de renverser l'action du dabigatran en cas de saignement majeur.
- ◆ Il est possible que le dabigatran tende à augmenter le risque d'infarctus du myocarde bien qu'aucun résultat statistiquement significatif ne l'ait encore démontré. Le mécanisme exact de cet effet de même que son incidence dans une population à moyen ou haut risque coronarien demeurent inconnus.

- ◆ Pour la dose de 110 mg, l'innocuité sur le plan des saignements semble avantageuse.
- ◆ Pour la dose de 150 mg, malgré le fait que les saignements majeurs semblent similaires à ceux observés sous warfarine, le dabigatran à cette dose entraîne une augmentation statistiquement significative des saignements gastro-intestinaux.
- ◆ Malgré le fait que la dose de 110 mg de dabigatran semble occasionner moins de saignements que la warfarine, il faut noter qu'en cas de saignement avec le dabigatran, aucun antidote n'est actuellement disponible pour renverser son effet et que la demi-vie de la molécule est de 11 heures chez le sujet sain et de 14 à 17 heures chez la personne âgée.
- ◆ Le dabigatran est contre-indiqué pour les patients ayant une clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/min.
- ◆ Vu l'augmentation importante de l'ASC chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance à la créatinine entre 30 et 50 ml/min) et l'absence d'antidote, le PGTm suggère d'envisager l'utilisation de la dose de 110 mg de dabigatran pour cette population. Cette recommandation n'est toutefois pas appuyée par une augmentation des saignements objectivée chez cette population dans l'étude RE-LY.
- ◆ Une seule étude a démontré la non-infériorité du dabigatran comparativement à la warfarine (RNI 2,0 - 3,0) pour les patients présentant une FA. Cette étude conclut à la supériorité du dabigatran pour la prévention des AVC (dose de 150 mg bid) et pour l'innocuité relative au risque de saignement (110 mg bid).
- ◆ Les données actuelles indiquent une innocuité hépatique acceptable.
- ◆ Le dabigatran s'administre deux fois par jour par voie orale, la warfarine s'administre par voie orale une seule fois par jour, ce qui favorise l'observance. Toutefois, la warfarine requiert un suivi exigeant qui nuit grandement à son utilisation.
- ◆ Le dabigatran ne nécessite pas de suivi comme la warfarine (RNI).
- ◆ Le dabigatran est actuellement à l'étude pour plusieurs autres indications (ex. : syndrome coronarien aigu, prophylaxie de la TEV postchirurgicale, etc.)^[33].
<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=dabigatran>

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour les patients présentant une fibrillation auriculaire sans valvulopathie

Recommandation :

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

Recommandation :

Le dabigatran est une option de traitement anticoagulant pour les patients fidèles à leurs traitements pharmaceutiques, ne présentant pas d'insuffisance rénale grave et ayant une indication d'anticoagulation orale à long terme en raison d'une fibrillation auriculaire associée à un ou à des facteurs de risque embolique mais sans être associée à une valvulopathie augmentant le risque thrombotique. Toutefois, les données actuelles supportent peu le remplacement de la warfarine par le dabigatran pour les patients déjà sous warfarine et bénéficiant d'un bon contrôle du RNI.

Les données qui appuient l'utilisation du dabigatran dans un contexte de fibrillation auriculaire proviennent d'une seule étude de phase III. De plus, bien que les plus récentes analyses amenuisent le risque supplémentaire d'infarctus du myocarde observé chez les patients utilisant le dabigatran, des données supplémentaires d'innocuité sur le sujet seront nécessaires. Les cliniciens doivent aussi tenir compte du fait que le renversement rapide de l'activité anticoagulante du dabigatran chez les patients qui présentent des hémorragies majeures peut être un problème. En effet, bien que non comparé dans la littérature, il est possible que l'effet du dabigatran, après l'administration de la dernière dose, perdure plus longtemps que la période nécessaire pour renverser l'effet anticoagulant de la warfarine à l'aide de la vitamine K ou des complexes prothrombiques dans un tel contexte.

Randomized Controlled Trial, clinical trial, controlled clinical trial, English or French, Humans

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,
Atrial fibrillation*

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour les patients présentant une fibrillation auriculaire sans valvulopathie

AUTEURS

Rédaction du document PGTM

Martin Turgeon pharmacien

Nora Bernier-Fillion résidente en pharmacie
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Révision du document PGTM

Benoit Cossette pharmacien

Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Révision expert

Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le 25 janvier 2011

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

Le document émet des recommandations en regard d'un médicament donné, le tout, en respect 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 ainsi aucune responsabilité pouvant résulter de leurs utilisations. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de tout dommage, de quelque nature que ce soit en regard à l'utilisation de ces recommandations pour les soins ou le diagnostic des individus.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour les patients présentant une fibrillation auriculaire sans valvulopathie

Références :

REFERENCES

1. Singer, D.E., et al., *Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. Chest, 2008. **133**(6 Suppl): p. 546S-592S.
2. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2004. **110**(9): p. 1042-6.
3. Go, A.S., et al., *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. JAMA, 2001. **285**(18): p. 2370-5.
4. Miyasaka, Y., et al., *Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence.[erratum appears in Circulation. 2006 Sep 12;114(11):e498]*. Circulation, 2006. **114**(2): p. 119-25.
5. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, *Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study*. Archives of Internal Medicine, 1987. **147**(9): p. 1561-4.
6. Wolf, P.A., R.D. Abbott, and W.B. Kannel, *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study*. Stroke, 1991. **22**(8): p. 983-8.
7. Rosamond, W., et al., *Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. Circulation, 2008. **117**(4): p. e25-146.
8. Marini, C., et al., *Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study*. Stroke, 2005. **36**(6): p. 1115-9.
9. Gage, B.F., et al., *Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation*. JAMA, 2001. **285**(22): p. 2864-70.
10. Hart, R.G., et al., *Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis.[see comment]*. Annals of Internal Medicine, 1999. **131**(7): p. 492-501.
11. van Walraven, C.M.D.M.F., et al., *Oral Anticoagulants vs Aspirin in Nonvalvular Atrial Fibrillation: An Individual Patient Meta-analysis*. JAMA, 2002. **288**(19): p. 2441-2448.
12. Garcia, D., et al., *The new oral anticoagulants*. Blood. **115**(1): p. 15-20.
13. Samama, M.M., et al., *Newer anticoagulants in 2009*. Journal of Thrombosis & Thrombolysis. **29**(1): p. 92-104.
14. Boehringer Ingelheim (Canada), *Pradax, monographie de produit*. 2010.
15. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, *Pradaxa - Prescribing information*. 2010.
16. Sanford M and Plosker GL, *Dabigatran Etxilate*. Drugs 2008. **68**(12): p. 1699-1709.
17. Stangier, J., *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate*. Clinical Pharmacokinetics, 2008. **47**(5): p. 285-295.
18. Connolly, S.J., et al., *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.[see comment]*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(12): p. 1139-51.
19. Ezekowitz, M.D., et al., *Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran*. American Heart Journal, 2009. **157**(5): p. 805-10.
20. Connolly, S.J., et al., *Newly identified events in the RE-LY trial*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(19): p. 1875-6.
21. Ezekowitz, M.D., et al., *Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation*. Circulation. **122**(22): p. 2246-53.
22. Diener, H.C., et al., *Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial*. The Lancet Neurology, 2010. **9**(12): p. 1157 - 1163.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour les patients présentant une fibrillation auriculaire sans valvulopathie

23. Wallentin, L., et al., *Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial.* Lancet. **376**(9745): p. 975-83.
24. Nagarakanti, R., et al., *Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of Patients Undergoing Cardioversion.* Circulation.
25. Ezekowitz, M.D., et al., *Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study).* American Journal of Cardiology, 2007. **100**(9): p. 1419-26.
26. Eriksson, B.I., 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): p. 949-56.
27. Eriksson, B.I., 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): p. 2178-85.
28. Eriksson, B.I., 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): p. 1573-80.
29. van Ryn J, 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): p. 148Abs.0370.
30. Wann, L.S., et al., *2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* Circulation. **123**(10): p. 1144-50.
31. Cairns, J.A., et al., *Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter.* Canadian Journal of Cardiology. **27**(1): p. 74-90.
32. Camm, A.J., et al., *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC).* Eur Heart J, 2010. **31**(19): p. 2369-429.
33. US National Institute for Health. site consulté le 29 janvier 2009. [cited; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=dabigatran>.
34. Brown A, et al., *Efficacité clinique et rentabilité des appareils de surveillance au point de service de l'anticoagulothérapie orale de longue durée [Rapport technologique no 72].* Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.
35. Parent, M., D. Chrétien, and S. Plante, *Coût de revient du suivi de la warfarine en clinique d'anticoagulothérapie.* Pharmactuel, 2010. **43**(4): p. 232-6.
36. Freeman, J.V., et al., *Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation.* Annals of Internal Medicine, 2011. **154**(1): p. 1-11.

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour les patients présentant une fibrillation auriculaire sans valvulopathie

ANNEXE 1 : SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
RE-LY Connoly et coll. 2009 [18, 19]	18 113	Étude de non-infériorité Multicentrique À répartition aléatoire Portion double insu (dabigatran) et portion ouverte (warfarine) Parallèle	FA objectivée à l'aide d'un ECG dans les 6 derniers mois + antécédents d'AVC ou antécédents ICT ou FEVG < 40 % ou NYHA ≥ II dans les 6 derniers mois. ≥ 75 ans ou 65-74 ans + DM HTA Maladie coronarienne <u>Exclusion :</u> Valvulopathies AVC < 14 jours ou AVC sévère < 6 mois CICr < 30 mL/min Maladie hépatique active Grossesse Pt jugé non fiable par l'investigateur	Dabigatran 110 mg bid ou 150 mg bid Vs Warfarine DIE pour RNI : 2,0-3,0	<p>Objectif primaire : AVC (défini comme un déficit neurologique focal et soudain localisé dans le territoire d'une artère cérébrale majeure et catégorisé comme ischémique, hémorragique ou non spécifié) ou embolisation systémique (définie comme une occlusion vasculaire majeure d'une extrémité ou d'un organe, objectivée par imagerie, chirurgie ou autopsie)</p> <p>Incidence (%/année) Dabi 110 bid : 1,54 % Dabi 150 bid : 1,11 % Warfarine : 1,71 %</p> <p>L'efficacité du dabigatran est dose-dépendante RR 95 % IC pour la supériorité Dabi 110 bid c. warfarine : 0,90 (0,74 – 1,10) P : 0,29 Dabi 150 bid c. warfarine : 0,65 (0,52 – 0,81) P : < 0,001 Dabi 150 bid c. Dabi 110 bid : 0,72 (0,58 – 0,90) P : 0,004</p> <p>Suivi moyen de 2 ans 20 patients (0,01 %) perdus au suivi.</p>	<p>Saignement majeur défini comme une diminution des niveaux d'hémoglobine d'au moins 20 g/L, transfusion de plus de 2 unités de sang ou saignement symptomatique d'une région critique ou d'un organe, saignement menaçant la vie (saignement intracrânien symptomatique, saignement mortel, diminution d'hémoglobine d'au moins 50 g/L ou nécessitant une transfusion d'au moins 4 unités de sang, d'un agent inotrope ou une chirurgie).</p> <p>Incidence (%/année) Dabi 110 bid : 2,87% Dabi 150 bid : 3,32% Warfarine : 3,57%</p> <p>La sécurité du dabigatran est dose-dépendante :</p> <p>Saignements majeurs RR 95 % IC Dabi 110 bid c. warfarine : 0,80 (0,70 – 0,93) P = 0,003 Dabi 150 bid c. warfarine : 0,93 (0,81 – 1,07) P = 0,31 Dabi 150 bid c. Dabi 110 bid : 1,16 (1,00 – 1,34) P = 0,04</p>

Dabi : dabigatran

TEV : thromboembolie veineuse

Enox : énoxaparine

ICT : Ischémie cérébrale transitoire

LSN : limite supérieure à la normale

EP : embolie pulmonaire

△S : différence significative

△NS : différence non significative

TVP : thrombose veineuse profonde

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour les patients présentant une fibrillation auriculaire sans valvulopathie

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires																				
PETRO Ezekowitz et coll. 2007 ^[25]	502	Étude visant à déterminer la dose optimale Multicentrique À répartition aléatoire Portion double insu et portion ouverte Parallèle	FA + Maladie coronarienne + HTA traitée ou DM (I ou II) ou ICC sympto. ou FEVG < 40 % ou Hx AVC ou TIA ou > 75 ans Exclusion : Valvulopathies Cardioversion planifiée IM < 1 mois AVC récent TIA Stent < 6 mois CI ou autre indication à l'anticoagulothérapie Hémorragie majeure < 6 mois Risque de grossesse Participation à une étude pharmacologique dans les 30 derniers jours.	Dabigatran : 50 bid 50 bid -ASA 81 50 bid -ASA 325 150 bid 150 bid-ASA 81 150 bid-ASA 325 300 bid 300 bid- ASA 81 300 bid- ASA 325 ou warfarine Ad RN I: 2,0 - 3,0	<p>Objectif primaire : Épisodes de saignements stratifiés en événements majeurs (saignement mortel ou menaçant la vie au niveau rétropéritonéal, intracrânien, intraoculaire ou intraspinal ou nécessitant une chirurgie, une transfusion de ≥ 2 U ou une diminution d'hémoglobine de ≥ 2 g/L) par opp. aux événements cliniquement significatifs (défini comme un hématome cutané de > 25 cm², saignement nasal spontané de > 5 min, tout saignement nécessitant une hospitalisation, tout saignement menant à une transfusion de < 2 U de sang ou tout saignement considéré significatif par l'investigateur) par opp. au saignement mineur (non défini, mais subdivisés en saignement cliniquement significatif ou en épisode nuisible) :</p> <p>% saignement majeur, cliniquement significatif ou total respectivement :</p> <table> <tbody> <tr><td>50 bid</td><td>: 0; 0; 3,4 %</td></tr> <tr><td>50 bid -ASA 81</td><td>: 0; 4,8; 9,5 %</td></tr> <tr><td>50 bid -ASA 325</td><td>: 0; 3,7; 11,1 %</td></tr> <tr><td>150 bid</td><td>: 0; 9; 15 %</td></tr> <tr><td>150 bid-ASA 81</td><td>: 0; 5,6; 22,2 %</td></tr> <tr><td>150 bid-ASA 325</td><td>: 0; 6,1; 21,2 %</td></tr> <tr><td>300 bid</td><td>: 0; 5,7; 13,3 %</td></tr> <tr><td>300 bid- ASA 81</td><td>: 2,9; 14,7; 32,4 %</td></tr> <tr><td>300 bid- ASA 325</td><td>: 0; 5,7; 17,1 %</td></tr> <tr><td>warfarine</td><td>: 0; 5,7; 17,1 %</td></tr> </tbody> </table> <p>AVC (défini comme un déficit neurologique focal aigu d'origine vasculaire et qui perdure au moins 24 heures) : aucun résultat présenté.</p> <p>Thromboembolie systémique (définie comme un événement vasculaire aigu extracérébral et extracoronnaire) observé chez 2 patients dans le groupe Dabi 50 bid, dont un patient avec embolie systémique d'un orteil et un autre avec AVC et infarctus rénal.</p>	50 bid	: 0; 0; 3,4 %	50 bid -ASA 81	: 0; 4,8; 9,5 %	50 bid -ASA 325	: 0; 3,7; 11,1 %	150 bid	: 0; 9; 15 %	150 bid-ASA 81	: 0; 5,6; 22,2 %	150 bid-ASA 325	: 0; 6,1; 21,2 %	300 bid	: 0; 5,7; 13,3 %	300 bid- ASA 81	: 2,9; 14,7; 32,4 %	300 bid- ASA 325	: 0; 5,7; 17,1 %	warfarine	: 0; 5,7; 17,1 %	
50 bid	: 0; 0; 3,4 %																									
50 bid -ASA 81	: 0; 4,8; 9,5 %																									
50 bid -ASA 325	: 0; 3,7; 11,1 %																									
150 bid	: 0; 9; 15 %																									
150 bid-ASA 81	: 0; 5,6; 22,2 %																									
150 bid-ASA 325	: 0; 6,1; 21,2 %																									
300 bid	: 0; 5,7; 13,3 %																									
300 bid- ASA 81	: 2,9; 14,7; 32,4 %																									
300 bid- ASA 325	: 0; 5,7; 17,1 %																									
warfarine	: 0; 5,7; 17,1 %																									

Dabi : dabigatran

LSN : limite supérieure à la normale

TEV : thromboembolie veineuse

EP : embolie pulmonaire

Enox : énoxaparine

△S : différence significative

ICT : Ischémie cérébrale transitoire

△NS : différence non significative

TVP : thrombose veineuse profonde

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour les patients présentant une fibrillation auriculaire sans valvulopathie

ANNEXE 2

Critères de sélection des études

Les limites suivantes ont été appliquées lors de la sélection :

- humains
- langue : anglais ou français
- études comparatives à répartition aléatoire

Question de recherche :

Le présent document évalue la place du dabigatran dans la fibrillation auriculaire.

Population visée : Adultes

Intervention visée :

- Dabigatran

Options thérapeutiques :

- Warfarine

Les critères d'intérêt :

- AVC, ICT et embolies systémiques, saignements

ÉVALUATION SOMMAIRE

Dabigatran (Pradax^{md})

pour les patients présentant une fibrillation auriculaire sans valvulopathie

ANNEXE 3 : DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES

La recherche de littérature médicale n'a pas permis de trouver d'études pharmacoéconomiques analysant le traitement au dabigatran de patients atteints de fibrillation auriculaire dans un contexte canadien.

Coûts liés à l'utilisation de la warfarine

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé a publié en 2007 un rapport présentant une analyse des coûts du suivi de l'anticoagulothérapie^[34]. Ces coûts annuels, estimés à 1008 \$ par patient, sont répartis en deux blocs, soit 322 \$ assumés par le système de santé et 686 \$ assumés par le patient et son dispensateur de soins. Cette évaluation est faite dans un contexte nommé « soins usuels » de clinique d'anticoagulation.

Une analyse des coûts de suivi des patients en clinique d'anticoagulothérapie dans la région de Québec a été récemment publiée.^[35] Les chiffres divergent grandement de ceux du rapport de l'ACMTS principalement en raison de la prise en compte des coûts aux patients dans l'analyse de l'ACMTS alors qu'ils ne le sont pas dans l'analyse de Québec. Les auteurs ont estimé qu'il en coûtait 137\$ par année pour suivre un patient avec prise de sang à l'hôpital alors que le coût est de 694\$ lorsque le prélèvement est fait au domicile du patient.

Analyse pharmacoéconomique réalisée aux États-Unis

Une analyse pharmacoéconomique, basée sur les données de l'étude RE-LY,^[18] a permis d'évaluer un rapport coût-efficacité différentiel de l'utilisation du dabigatran par rapport à la warfarine de 51 229\$ (dollars US) et 45 372\$ par année de vie pondéré pour la qualité (QALY) pour les doses de 110 mg et 150 mg de dabigatran respectivement.^[36] Cette analyse est basée sur un modèle de Markov appliquée à une cohorte hypothétique de patients âgés de 65 ans et plus et présentant une FA non-valvulaire. L'analyse est faite selon une perspective sociétale. L'horizon temporel est la vie complète d'un patient. Il est à noter que le coût journalier de dabigatran dans cette étude est de 9,50\$ et 13,00\$ pour les doses de 110 mg et 150 mg respectivement alors que le coût de la warfarine est de 1,07\$.

Ces données sont à titre indicatif seulement. Des différences importantes dans l'organisation et dans les coûts des soins de santé entre les États-Unis et le Québec font de l'application de cette analyse au système de santé québécois un exercice périlleux.