

Portrait de l'usage du dabigatran chez les personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments

Mars 2013

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Portrait d'usage rédigé par

Éric Tremblay

Avec la collaboration de

**Christiane Beaulieu, Nicole Déry, Hélène Guay
et Mélanie Turgeon**

Le présent rapport a été présenté au Comité scientifique permanent de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 18 décembre 2012.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document est disponible en ligne dans la section *Publications* de notre site *Web*.

Équipe de projet

Auteur

Éric Tremblay, M. Sc., pharmacien

Collaboratrices

Christiane Beaulieu, analyste en informatique

Nicole Déry, M. Sc., pharmacienne

Hélène Guay, Ph. D., anthropologue de la santé

Mélanie Turgeon, M. Sc., pharmacienne

Direction scientifique

Sylvie Bouchard, D.P.H., M. Sc., M.B.A., pharmacienne

Michel Lebrun, Ph. D., M.B.A., microbiologiste

Recherche d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., bibliothécaire professionnelle

Éric Tremblay, M. Sc., pharmacien

Soutien documentaire

Micheline Paquin, technicienne en documentation

Édition

Responsable

Diane Guilbault

Coordination

Véronique Baril

Révision linguistique

Josianne Richard

Traduction

Edith Skewes-Cox

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2013

Bibliothèque et Archives Canada, 2013

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-67441-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2013

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage du dabigatran chez les personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments. Portrait d'usage rédigé par Éric Tremblay. Montréal, Québec : INESSS; 2013. 42 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecture externe

La lecture externe est un des mécanismes importants utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour ce rapport les lecteurs externes sont :

M^{me} Line Guénette

Pharmacienne, professeure adjointe et chercheure, Faculté de pharmacie, Université Laval, Centre de recherche du CHU de Québec, Unité de recherche en santé des populations, (aspects méthodologiques seulement)

D^r Peter Bogaty

Cardiologue, professeur agrégé, Faculté de médecine, Université Laval
Conseiller scientifique, Unité d'évaluation en cardiologie, INESSS

D^r Paul Farand

Cardiologue, directeur du Service de cardiologie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

D^r Marc Jolicoeur

Cardiologue, Institut de cardiologie de Montréal, Université de Montréal

Déclaration d'intérêts

Tous les lecteurs externes ont rempli un formulaire de déclaration d'intérêts. Le D^r Jolicoeur a déclaré avoir reçu du financement ou a bénéficié de versements d'honoraires d'Astra Zeneca, d'Eli Lilly et de Servier.

Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce rapport.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées dans le cadre de ce dossier.

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

Membres

M^{me} Isabelle Ganache

- Éthicienne, Commissaire à la santé et au bien-être
- Présidente, Comité d'éthique de la recherche, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^{re} Nathalie Champoux

- Médecin de famille, Institut universitaire de gériatrie de Montréal
- Professeure agrégée de clinique et chercheure, Département de médecine familiale, Université de Montréal

M. Pierre Dostie

- Directeur des clientèles en Dépendances (CSSS et Centre de réadaptation en dépendances), Santé mentale, Enfance, jeunesse et famille, et Santé publique au CSSS de Jonquière
- Chargé de cours en travail social, Université du Québec à Chicoutimi

M. Hubert Doucet

- Consultant en bioéthique et président, Comité de bioéthique, CHU Sainte-Justine
- Professeur associé, Faculté de théologie et de sciences des religions, Université de Montréal

M. Serge Dumont

- Directeur scientifique, CSSS de la Vieille-Capitale
- Directeur du Réseau de collaboration sur les pratiques interprofessionnelles en santé
- Professeur titulaire, École de service social, Université Laval
- Chercheur, Centre de recherche en cancérologie, Hôtel-Dieu de Québec

M. Jude Goulet

- Pharmacien, chef du Département de pharmacie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M. Roger Jacob

- Ingénieur et directeur de Grandir en santé, CHU Sainte-Justine

D^r Michel Labrecque

- Médecin et professeur titulaire, Département de médecine familiale et médecine d'urgence, Université Laval
- Chercheur clinicien, Unité de médecine familiale, Centre de recherche et Chaire de recherche du Canada sur l'implantation de la prise de décision partagée en soins primaires, Centre hospitalier universitaire de Québec

M. Éric A. Latimer

- Économiste et professeur agrégé, Département de psychiatrie, Faculté de médecine, Université McGill
- Chercheur, Institut universitaire en santé mentale Douglas
- Membre associé, Département d'épidémiologie et biostatistique, Université McGill

M^{me} Claudine Laurier

- Professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

M^{me} Louise Lavergne

- Directrice générale, Institut de réadaptation en déficience physique de Québec

M^{me} Esther Leclerc

- Directrice générale adjointe aux Affaires cliniques, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r Raghu Rajan

- Oncologue médical, Centre universitaire de santé McGill
- Professeur associé, Université McGill
- Membre du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie et du programme de gestion thérapeutique des médicaments

D^r Daniel Reinharz

- Médecin et professeur titulaire, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

Membres experts invités

M. Aimé Robert LeBlanc

- Ingénieur, professeur émérite, Institut de génie biomédical, Département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal
- Directeur adjoint à la recherche et au développement, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^r Réginald Nadeau

- Cardiologue et chercheur, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
- Professeur émérite, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^r Maurice St-Laurent

- Gériatre et professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Jean Toupin

- Professeur titulaire et directeur, Département de psychoéducation, Université de Sherbrooke

Membres citoyens

M. Marc Bélanger

- Psychoéducateur à la retraite

M^{me} Jeannine Tellier-Cormier

- Professeure en soins infirmiers à la retraite, Cégep de Trois-Rivières

Membre observateur MSSS

D^{re} Sylvie Bernier

- Directrice, Direction de la qualité, ministère de la Santé et des Services sociaux

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	i
SUMMARY	iv
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	vii
1 INTRODUCTION.....	1
2 ÉTAT DES CONNAISSANCES.....	2
3 OBJECTIFS.....	6
3.1 Objectifs généraux.....	6
3.2 Objectifs spécifiques.....	6
4 MÉTHODE.....	7
4.1 Devis de l'étude	7
4.2 Population à l'étude	7
4.3 Source de données	7
4.4 Définition des variables à l'étude	8
4.5 Analyse.....	12
5 RÉSULTATS	14
5.1 Toutes indications confondues.....	14
5.2 Personnes atteintes de FANV	17
6 DISCUSSION.....	25
7 CONCLUSION.....	34
ANNEXE A Répartition des nouveaux utilisateurs de dabigatran du 20 avril 2011 au 19 avril 2012 assurés par le régime public d'assurance médicaments selon les antécédents et l'usage concomitant de certains médicaments	36
ANNEXE B Nombre et répartition des nouveaux utilisateurs de dabigatran du 20 avril 2011 au 19 avril 2012 assurés par le régime public d'assurance médicaments selon les événements recherchés durant un suivi variant de 2 à 12 mois d'après l'historique disponible.....	37
ANNEXE C Persistance au traitement aux deux mois chez les nouveaux utilisateurs de dabigatran du 20 avril 2011 au 19 avril 2012 assurés en continu par le régime public d'assurance médicaments	38
RÉFÉRENCES	39

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Répartition des nouveaux utilisateurs de dabigatran du 20 avril 2011 au 19 avril 2012 assurés par le régime public d'assurance médicaments selon leurs caractéristiques et la posologie de leur traitement anticoagulant	15
Tableau 2	Répartition des nouveaux utilisateurs de dabigatran ou de warfarine du 20 avril 2011 au 19 avril 2012 assurés par le régime public d'assurance médicaments ayant un diagnostic de FANV* selon leurs caractéristiques et celles de leur traitement anticoagulant	17
Tableau 3	Répartition des nouveaux utilisateurs de dabigatran ou de warfarine du 20 avril 2011 au 19 avril 2012 assurés par le régime public d'assurance médicaments ayant une FANV* selon les antécédents et l'usage concomitant de certains médicaments	19
Tableau 4	Nombre et répartition des nouveaux utilisateurs de dabigatran ou de warfarine du 20 avril 2011 au 19 avril 2012 ayant une FANV* et assurés par le régime public d'assurance médicaments selon les événements recherchés durant un suivi variant de 2 à 12 mois d'après l'historique disponible	22
Tableau 5	Persistance au traitement aux deux mois chez les nouveaux utilisateurs de dabigatran ou de warfarine du 20 avril 2011 au 19 avril 2012 ayant une FANV* et assurés en continu par le régime public d'assurance médicaments	24
Tableau 6	Certains résultats de l'essai RE-LY et du portrait d'usage* chez les assurés du régime public d'assurance médicaments (RPAM)	27

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Sélection de la population à l'étude, soit les individus âgés de 18 ans ou plus couverts par le RPAM ayant débuté un traitement de dabigatran ou de warfarine entre le 20 avril 2011 et le 19 avril 2012	14
----------	--	----

RÉSUMÉ

Contexte

L'INESSS, dans un avis au ministre de la Santé et des Services sociaux pour la mise à jour des listes de médicaments du 20 avril 2011, a recommandé l'inscription du dabigatran à la section des médicaments d'exception pour les personnes qui présentent de la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) nécessitant une anticoagulothérapie, selon certaines conditions. L'INESSS indiquait dans cet avis vouloir assurer un suivi de l'usage du dabigatran en procédant à sa réévaluation deux ans après son inscription à la *Liste de médicaments*.

Objectifs

Pour la période du 20 avril 2011 au 19 avril 2012, décrire les nouveaux utilisateurs de dabigatran assurés par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) toutes indications confondues de même que les nouveaux utilisateurs de dabigatran et de warfarine qui étaient atteints de FANV.

Méthode

Une étude de cohorte historique a été réalisée à partir de quatre banques de données administrées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Les renseignements sur les bénéficiaires provenaient du fichier d'inscription des personnes assurées par la portion publique du régime général d'assurance médicaments et du fichier des périodes d'admissibilité à ce régime. Les renseignements sur les médicaments provenaient de la banque de données qui contient les services pharmaceutiques facturés par les pharmaciens à la RAMQ dans le cadre du RPAM. Quant aux renseignements sur les services médicaux reçus, ils provenaient du fichier contenant les demandes de paiement des médecins payés à l'acte. L'information provenant des quatre sources de données a été jumelée à l'aide de l'identifiant unique du bénéficiaire brouillé. Les variables documentées chez les nouveaux utilisateurs de dabigatran toutes indications confondues et chez les nouveaux utilisateurs de dabigatran et de warfarine ayant une FANV incluaient, entre autres, le score CHADS₂, l'indice de comorbidité de Charlson et l'antécédent récent d'usage d'antiplaquettaires ou d'anticoagulants oraux. La prise concomitante de médicaments ayant un potentiel d'augmenter la concentration sanguine de dabigatran (amiodarone, atorvastatine, clarithromycine, digoxine, kétoconazole, vérapamil) et celle de médicaments pouvant réduire la concentration sanguine de dabigatran [antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine (anti-H₂), inhibiteur de la pompe à protons (IPP), rifampicine] ont été documentées de même que la prise concomitante de médicaments augmentant le risque de saignement lors de l'usage du dabigatran [acide acétylsalicylique (AAS), anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), clopidogrel, prasugrel] durant un suivi variant de 2 à 12 mois. Toujours durant ce suivi, la persistance mesurée aux deux mois aux deux anticoagulants visés a été décrite ainsi que la fréquence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'autres événements thromboemboliques, les saignements majeurs, les hospitalisations de toutes causes et les décès de toutes causes. La FANV impliquait deux conditions : un code de diagnostic de fibrillation auriculaire (FA) dans les six mois précédant l'amorce du dabigatran ou de la warfarine (date index) et l'absence de code de diagnostic de FA valvulaire ou de code d'acte référant à une réparation chirurgicale au niveau du cœur ou du péricarde (sténose mitrale, valve cardiaque prothétique) de 1997 à la date index. Les codes d'acte référant à une réparation chirurgicale incluent ceux liés au remplacement ou à la réparation d'une valve aortique ou mitrale.

Résultats

La population source était formée de 3 178 405 personnes dont 0,5 % (15 950) ont reçu du dabigatran à un moment ou à un autre durant la période à l'étude. Lorsque seuls les nouveaux utilisateurs ayant une FANV étaient retenus, le dabigatran (7 680) impliquait un plus grand nombre de nouveaux utilisateurs que la warfarine (5 160). L'analyse des résultats a permis d'observer de très grandes similitudes entre les nouveaux utilisateurs de dabigatran toutes indications confondues et ceux ayant une FANV. Par conséquent, seules les caractéristiques des nouveaux utilisateurs de dabigatran ayant une FANV sont présentées en détail dans la section des résultats.

Les nouveaux utilisateurs de dabigatran ou de warfarine étaient surtout des personnes de 65 ans ou plus (91,6 % vs 91,1 %) avec un âge moyen respectivement de 76,2 ans et de 77,0 ans. Le score CHADS₂ était de 2,5 chez chacun des deux groupes d'anticoagulants oraux visés. L'indice de comorbidité de Charlson des nouveaux utilisateurs de dabigatran (2,2) était inférieur à celui des nouveaux utilisateurs de warfarine (2,5). Les piluliers étaient utilisés chez 25,2 % de l'ensemble des nouveaux utilisateurs de dabigatran alors que cette proportion était de 20,3 % chez les nouveaux utilisateurs de warfarine. Les cardiologues étaient les prescripteurs initiaux chez 37,7 % des nouveaux utilisateurs de dabigatran et chez 26,0 % des nouveaux utilisateurs de warfarine. En proportion, 46,0 % des nouveaux utilisateurs de dabigatran recevaient 110 mg deux fois par jour alors que 43,7 % et 10,3 % des nouveaux utilisateurs étaient traités respectivement avec 150 mg deux fois par jour et des posologies dites « Autres ».

La warfarine a été utilisée par 64,4 % des nouveaux utilisateurs de dabigatran dans les trois mois précédant l'amorce de ce médicament; cette proportion était de 34,3 % pour l'AAS, de 4,3 % pour le clopidogrel et de 0,5 % pour la nicoumalone. Des 14 médicaments pouvant interagir avec le dabigatran recherchés en usage concomitant, l'AAS (22,2 %), l'amiodarone (11,3 %), l'atorvastatine (32,7 %), la digoxine (19,9 %) et les IPP (50,5 %) impliquaient des proportions significatives de nouveaux utilisateurs. L'AAS est le seul de ces médicaments pour lequel l'outil sur l'usage optimal de l'anticoagulothérapie par le dabigatran dans le traitement de la FA édité par l'INESSS recommande d'éviter dans la mesure du possible la combinaison.

Chez les individus avec une FANV, la proportion de nouveaux utilisateurs ayant au moins un des événements recherchés décrits ci-dessus variait presque du simple au double selon qu'il s'agissait des personnes du groupe dabigatran (37,0 %) ou warfarine (70,8 %). Ce résultat semble attribuable surtout à la plus grande proportion d'hospitalisations observées chez les nouveaux utilisateurs de warfarine. Pour sa part, la proportion de nouveaux utilisateurs ayant eu au moins un AVC ou une embolie systémique était près de trois fois plus élevée dans le groupe warfarine (9,3 %) que dans le groupe faisant usage de dabigatran (3,2 %). Quant aux saignements, 2,8 % des nouveaux utilisateurs de dabigatran en ont soufferts, un pourcentage équivalent à celui observé dans le groupe de la warfarine. La persistance au traitement chez les nouveaux utilisateurs atteints de FANV assurés en continu par le RPAM passait pour le dabigatran de 82,4 % à 77,7 % respectivement à 2 mois et à 12 mois suivant son amorce et pour la warfarine, de 72,6 % à 55,5 %. Rappelons une limite importante. En effet, les données décrites ci-dessus doivent être interprétées avec prudence compte tenu de la répartition non aléatoire des personnes aux anticoagulants visés.

Conclusion et recommandations

Un tel aperçu de la pratique montre une croissance rapide de l'usage du dabigatran durant l'année suivant son inscription comme médicament d'exception sur la liste des médicaments couverts par le RPAM. Cette croissance marquée de l'usage du dabigatran s'est produite malgré les limites imposées à son remboursement et à l'absence d'antidote spécifique à l'effet du dabigatran. La warfarine a été utilisée par les deux tiers des nouveaux utilisateurs de dabigatran dans les trois mois précédant l'amorce du dabigatran. Étant donné l'indication reconnue existante pour le paiement du dabigatran dans le RPAM, on peut déduire que pour ces personnes, l'anticoagulation avec la warfarine ne se trouvait pas dans l'écart thérapeutique visé. Le tiers restant des nouveaux utilisateurs de dabigatran pourrait avoir été autorisé parce qu'il n'était pas possible de faire le suivi de l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone ou que ce dernier n'était pas disponible. L'usage souvent compliqué de la warfarine en pratique courante, à cause entre autres de son index thérapeutique étroit et de ses interactions alimentaires et médicamenteuses, pourrait constituer un autre facteur lié à la croissance rapide de l'usage du dabigatran. Cette étude montre aussi qu'après un an, plus des trois quarts des nouveaux utilisateurs de dabigatran étaient persistants au traitement, c'est-à-dire qu'ils avaient une ordonnance active de cet anticoagulant 12 mois après la date index.

Les limites de l'étude étaient surtout inhérentes à l'utilisation de banques de données administratives qui ne sont pas spécifiquement conçues pour ce type de recherche. Par conséquent, une interprétation prudente des résultats du portrait est suggérée d'autant plus qu'un biais de sélection peut s'être produit. Les personnes couvertes par le RPAM ne bénéficient du remboursement du dabigatran que pour une indication. Il en résulte que le dabigatran serait surtout donné aux personnes dont le RIN est difficile à contrôler ou à suivre.

Les données analysées fournissent un portrait de l'usage actuel du dabigatran chez les patients assurés par le RPAM et permettront à l'INESSS d'effectuer un suivi de cet anticoagulant deux ans après son inscription à la *Liste de médicaments*. Cette réévaluation pourrait mener à l'identification de sous-groupes de la population chez qui l'usage de ce médicament n'est pas optimal et pour lesquels des interventions pourraient être réalisées. Le respect accru de l'indication de paiement du RPAM qui donne la priorité à l'usage de la warfarine plutôt que du dabigatran pourrait être l'une des cibles à envisager lors de ces interventions. De plus, il serait souhaitable d'évaluer si la fonction rénale est mesurée au moins une fois par année chez les personnes de plus de 75 ans ou présentant une insuffisance rénale modérée, et si ces résultats sont considérés régulièrement pour juger si l'ajustement de la posologie du dabigatran est nécessaire ou si le dabigatran doit être cessé.

SUMMARY

Overview of dabigatran usage among people insured by the public prescription drug insurance plan

Background

In a *Notice issued to the Minister of Health and Social Services* with regard to the update of the lists of medications scheduled for April 20, 2011, INESSS recommended that dabigatran be added to the Exceptional medications section for people with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) requiring anticoagulant therapy, according to certain conditions. In this notice, INESSS indicated that it intended to monitor the use of dabigatran by re-evaluating it two years after it was added to the *List of Medications*.

Objectives

The study's objectives were to describe new dabigatran users covered by the Public Prescription Drug Insurance Plan (PPDIP) for all indications as well as new users of dabigatran and warfarin with NVAF, for the period April 20, 2011, to April 19, 2012.

Method

A retrospective cohort study was carried out using four databases administered by the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). The beneficiary data were from the registration files of individuals covered by the public portion of the basic prescription drug insurance plan and the file listing the periods of eligibility for this plan. The data on the drugs were from the database containing the pharmaceutical services billed to the RAMQ by pharmacists under the PPDIP. As for the information on the medical services received, it was from the database containing fee-for-service claims from physicians. The data from these four sources were linked using the unique beneficiary identifier (scrambled). New dabigatran users for all indications and new users of dabigatran and warfarin with NVAF were documented for the following variables, among others: CHADS₂ score, Charlson comorbidity index and any recent previous antiplatelet or oral anticoagulant use. Concomitant drugs with the potential to increase dabigatran blood levels (amiodarone, atorvastatin, clarithromycin, digoxin, ketoconazole, verapamil) or reduce dabigatran blood levels [histamine-2 receptor antagonists (H₂RAs), proton-pump inhibitors (PPIs), rifampicin] were documented as were concomitant drugs that increase the risk of bleeding when taken with dabigatran [aspirin (ASA), non-steroidal anti-inflammatories (NSAID), clopidogrel, prasugrel] throughout a follow-up period that varied from 2 to 12 months. During this same follow-up period, persistence to the two target anticoagulants was measured every two months and described, along with the incidence of stroke (CVA) and other thromboembolic events, major bleeding, all-cause hospitalization and all-cause death. NVAF involves two conditions: a diagnostic code of atrial fibrillation (AF) in the six months preceding the initial prescription of dabigatran or warfarin (index date) and the absence of a valvular AF diagnostic code or procedure code for surgical repair of the heart or pericardium (mitral stenosis, prosthetic heart valve) from 1997 to the index date. The procedure codes for surgical repair include those related to the replacement or repair of an aortic or mitral valve.

Results

The source population was made up of 3,178,405 individuals, of which 0.5% (15,950) took dabigatran at some point during the period under study. When only new users with NVAF are considered, dabigatran involved a greater number of new users (7,680) than warfarin (5,160). The analysis of results showed very close similarities between all new dabigatran users and those with NVAF. Consequently, only the characteristics of new dabigatran users with NVAF are presented in detail in the Results section.

New users of dabigatran or warfarin were primarily individuals aged 65 years and over (91.6% vs. 91.1%), with an average age of 76.2 years and 77.0 years, respectively. Both groups of target oral anticoagulant users had a CHADS₂ score of 2.5, while the Charlson comorbidity index of new dabigatran users (2.2) was lower than that of new warfarin users (2.5). Pill organizers were used by 25.2% of all new dabigatran users while this proportion was 20.3% among new warfarin users. Cardiologists were the initial prescribing physician for 37.7% of new dabigatran users and 26.0% of new warfarin users. In terms of dosing, 46.0% of new dabigatran users took 110 mg twice a day, while 43.7% and 10.3% of new users took 150 mg twice a day and "Other" dosages, respectively.

Warfarin was used by 64.4% of new dabigatran users in the three months preceding the initial prescription of the latter drug; this proportion was 34.3% for ASA, 4.3% for clopidogrel and 0.5% for nicoumalone. Of the 14 drugs that could interact with dabigatran that have been studied for concomitant use, ASA (22.2%), amiodarone (11.3%), atorvastatin (32.7%), digoxin (19.9%) and PPIs (50.5%) were used by significant percentages of new users. In the optimal use guide for the use of dabigatran in anticoagulant therapy for the treatment of atrial fibrillation published by the INESSS, ASA is the only one of these drugs that users are advised to avoid combining whenever possible.

Among individuals with NVAF, the proportion of new users experiencing at least one of the relevant events described above nearly doubled, depending on whether they were in the dabigatran group (37.0%) or warfarin group (70.8%). This finding seems attributable primarily to the higher proportion of hospitalizations noted among new warfarin users. Proportionally speaking, the number of new users who experienced at least one CVA or systemic embolism was almost three times higher in the warfarin group (9.3%) than in the dabigatran group (3.2%). As for bleeding, 2.8% of new dabigatran users suffered bleeding, a percentage equivalent to that observed in the warfarin group. Treatment persistence among new dabigatran users with NVAF and continuous coverage under the PPDIP declined from 82.4% to 77.7% at 2 months and 12 months, respectively, following the initial prescription, and from 72.6% to 55.5% among new warfarin users. Bear in mind an important limitation: the data described above must be interpreted with caution given the non-randomized distribution of the individuals using the anticoagulants under study.

Conclusion and recommendations

This overview of practice shows that dabigatran use grew rapidly in the year following its registration as an Exceptional medication on the list of medications covered by the PPDIP. This remarkable increase in the use of dabigatran occurred despite its limited coverage under the PPDIP and the lack of a specific antidote to reverse its effects. Warfarin was used by two-thirds of new dabigatran users in the three months preceding the prescription of dabigatran. Given the existing indication recognized for dabigatran coverage under the PPDIP, we can deduce that, for

these individuals, anticoagulation with warfarin did not fall within the target therapeutic range. The remaining one-third of new dabigatran users could have been authorized because anticoagulation monitoring with warfarin or nicoumalone was not possible or the latter was unavailable. Warfarin is often complicated to use in current practice because of its narrow therapeutic index and interactions with food and other drugs, among other things; this could be another reason behind the rapid growth in the use of dabigatran. The study also shows that after one year, more than three-quarters of new dabigatran users persisted to treatment, that is, they had an active prescription for the anticoagulant 12 months after the index date.

The limitations of the study stemmed primarily from the fact that the administrative databases used are not specifically designed for this type of research. Therefore, it is suggested that the results of this overview be interpreted with caution, particularly as a selection bias could have occurred. The individuals covered by the PPDIP may only be reimbursed for dabigatran for one indication. As a result, dabigatran could have been prescribed mostly for individuals with an INR that is difficult to control or monitor.

The data analyzed provide an overview of the current use of dabigatran among patients covered by the PPDIP and will help INESSS conduct a follow-up of this anticoagulant two years after its entry on the *List of Medications*. This re-evaluation could identify sub-groups in the population for whom the use of this drug is not optimal and who would benefit from interventions. One aim for these interventions could be greater compliance with the PPDIP payment indication that prioritizes the use of warfarin rather than dabigatran. In addition, it would be advisable to assess whether renal function is measured at least once a year among individuals over the age of 75 and those with moderate renal failure, and whether these results are consulted regularly to help determine whether the dosage of dabigatran needs to be adjusted or discontinued.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAS	Acide acétylsalicylique
AD	Adhérents
AHFS	American Hospital Formulary Service
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ANTI-H ₂	Antagoniste des récepteurs H ₂ de l'histamine
APC	Association des pharmaciens du Canada
AVC	Accident vasculaire cérébral
BDA	Base de données administratives
CHADS ₂	Congestive heart failure, Hypertension, Age 75 years or older, Diabetes mellitus and Stroke or transient ischemic attack
CIM-9	9e édition de la Classification internationale des maladies
CSPSSS	Comité scientifique permanent en santé et en services sociaux
DC	Dénomination commune
DIN	Drug identification number
FA	Fibrillation auriculaire
FANV	Fibrillation auriculaire non valvulaire
HTA	Hypertension artérielle
ICT	Ischémie cérébrale transitoire
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
PA	Personnes de 65 ans ou plus
PAFDR	Prestataires d'une aide financière de dernier recours
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RGAM	Régime général d'assurance médicaments
RIN	Ratio international normalisé
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RSS	Région sociosanitaire de résidence

1 INTRODUCTION

L'INESSS, dans un avis au ministre de la Santé et des Services sociaux pour la mise à jour des listes de médicaments du 20 avril 2011, a recommandé l'inscription du dabigatran aux doses de 110 mg et 150 mg [INESSS, 2011]. Il a recommandé son inscription à la section des médicaments d'exception pour les personnes qui présentent de la fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) nécessitant une anticoagulothérapie, selon certaines conditions.

L'INESSS indiquait dans cet avis vouloir assurer un suivi de l'usage du dabigatran en procédant à sa réévaluation deux ans après son inscription à la *Liste de médicaments*. L'INESSS envisageait aussi d'élaborer un guide pour en favoriser l'usage optimal. Ce guide a été publié le 30 janvier 2012 sous le nom *Fibrillation auriculaire : Anticoagulothérapie par le dabigatran (Pradax^{MC})* [INESSS, 2012a]¹. Le présent portrait fournit des données additionnelles pour réévaluer l'usage du dabigatran deux ans après son inscription à la *Liste de médicaments*.

¹ Pradax^{MC} est commercialisé au Canada sous le nom de Pradaxa^{MC} depuis janvier 2013.

2 ÉTAT DES CONNAISSANCES

La fibrillation auriculaire (FA) est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent [Fuster *et al.*, 2006]. Sa prévalence réelle est difficile à estimer, et ce, en raison des différentes formes qu'elle peut prendre, notamment la forme paroxystique qui est d'une durée de moins de sept jours [Fuster *et al.*, 2006]. La Fondation des maladies du cœur du Canada évaluait néanmoins à 350 000 le nombre de Canadiens atteints de FA en 2009 [Heart and Stroke Foundation, 2009]. Les Québécois ayant nouvellement reçu un diagnostic de FA, entre janvier 1998 et avril 2009, avaient 65 ans ou plus dans 85,9 % des cas et un âge médian de 77 ans [Guertin *et al.*, 2011].

Les principales complications de la FA sont les événements thromboemboliques, notamment l'accident vasculaire cérébral (AVC) [Fuster *et al.*, 2006; Albers *et al.*, 2001]. Le risque annuel d'AVC thromboembolique varie de 1,9 % chez les personnes atteintes de FA ayant un score CHADS₂ de 0 à 18,2 % chez celles ayant un score de 6, le score maximal possible sur cette échelle [Gage *et al.*, 2004; 2001]. L'outil de stratification du risque thromboembolique CHADS₂ attribue un point en présence d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle, d'un âge de 75 ans ou plus ou de diabète, et deux points en cas d'antécédent d'AVC ou d'ischémie cérébrale transitoire (ICT) [Gage *et al.*, 2001].

Anticoagulant oral pour la prévention des événements thromboemboliques

Les antagonistes de la vitamine K sont indiqués en prévention d'embolie chez certaines personnes souffrant de FA [APC, 2012]. La warfarine est l'agent le plus utilisé dans cette classe de médicaments. Il s'agit aussi du médicament pour lequel on retrouve le plus de documentation scientifique en ce qui a trait à cette indication. La warfarine a démontré dans plusieurs études cliniques son efficacité à réduire le risque d'AVC à long terme chez les personnes ayant de la FA et à risque de thromboembolie [Wann *et al.*, 2011; Hart *et al.*, 1999]. La warfarine n'a cependant été utilisée que par au plus 55 % des personnes ayant une FANV et étant admissibles à l'anticoagulothérapie dans les études consultées [Choudhry *et al.*, 2006; Go *et al.*, 1999; White *et al.*, 1999]. Bien que la warfarine soit considérée comme le médicament de référence pour prévenir les complications thromboemboliques chez les personnes ayant un CHADS₂ de 1 ou plus, son usage en pratique courante est souvent difficile [Skanes *et al.*, 2012; INESSS, 2011]. En effet, elle a un index thérapeutique étroit : une anticoagulation insuffisante accroît le risque d'AVC ischémique et une anticoagulation excessive augmente le risque de saignement. De plus, la warfarine, qui est sujette aux interactions alimentaires et médicamenteuses, nécessite un suivi régulier et une posologie variable. La warfarine requiert une ponction veineuse pour chaque mesure du ratio international normalisé (RIN), ce qui implique soit un déplacement vers un centre de prélèvements, soit la visite d'une infirmière à domicile, voire une perte de productivité pour certaines personnes. Un dispositif de contrôle et d'autosurveillance du RIN est une autre option pour les personnes autonomes et fiables. Les bandelettes de ce dispositif sont remboursées, pour des cas complexes et à certaines conditions, par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) [RAMQ, 2011].

Santé Canada a approuvé en octobre 2010 le dabigatran, un anticoagulant oral pour la prévention d'un AVC et d'une embolie systémique chez les adultes souffrant de FA pour qui l'anticoagulation systémique est indiquée [Boehringer Ingelheim (Canada), 2010; CNW Newswire, 2010]. Le dabigatran s'est avéré non inférieur à la warfarine pour prévenir de tels événements [Connolly *et al.*, 2010; 2009]. Il aurait un avantage sur la warfarine à la dose de

150 mg (ou de 110 mg selon la clairance de la créatinine), quoique cet avantage est cliniquement minime [Connolly *et al.*, 2009]. En plus d'avoir une posologie constante, le dabigatran procure un effet prédictible et reproductible qui offre aux prescripteurs et aux personnes atteintes de FA l'avantage d'un suivi simplifié de l'anticoagulothérapie [Stangier *et al.*, 2007]. En contrepartie, aucun antidote n'est disponible pour, par exemple, rapidement renverser l'effet du dabigatran en cas de saignements majeurs. En mars 2012, la Société canadienne de cardiologie recommandait l'utilisation du dabigatran, du rivaroxaban ou de l'apixaban de préférence à la warfarine, lorsqu'un anticoagulant oral est indiqué chez une personne atteinte de FA [Skanes *et al.*, 2012].

Le dabigatran est inscrit dans la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* du RGAM depuis le 20 avril 2011. Le remboursement est accepté chez les personnes atteintes d'une FANV pour lesquelles une anticoagulation systémique est indiquée pourvu que l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone ne se trouve pas dans l'intervalle thérapeutique visé ou que le suivi de l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone n'est pas possible ou n'est pas disponible [RAMQ, 2011]. Toute demande d'autorisation de paiement pour un médicament d'exception doit être soumise par un prescripteur autorisé selon les modalités convenues par la RAMQ [2011]. L'indication reconnue pour le paiement du dabigatran implique que plusieurs personnes devraient avoir utilisé de la warfarine ou du nicoumalone juste avant qu'une demande de paiement pour le dabigatran soit soumise. L'anticoagulation de ces personnes devrait être en dehors de l'écart thérapeutique visé. Certaines personnes, pour qui le suivi de l'anticoagulation n'est pas possible ou n'est pas disponible par exemple, pourraient aussi avoir utilisé l'acide acétylsalicylique (AAS) combinée ou non à un autre antiplaquettaire, avant le dépôt d'une demande de paiement pour le dabigatran [Skanes *et al.*, 2012; Wann *et al.*, 2011].

Essai clinique sur le dabigatran

Les 18 113 participants à l'essai clinique RE-LY provenaient de 44 pays et avaient au moins un facteur de risque thromboembolique et un risque moyen d'AVC de 2,1 sur l'échelle CHADS₂ [Connolly *et al.*, 2009]. Le dabigatran aux doses de 110 mg et de 150 mg deux fois par jour est non inférieur à la warfarine en prévention d'un AVC ou d'une embolie systémique chez les personnes atteintes de FANV, après un suivi médian de deux ans. L'usage du dabigatran 150 mg deux fois par jour a réduit significativement de 34 % le risque relatif de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique en comparaison de la warfarine. En terme absolu, les incidences annuelles d'événements thromboemboliques étaient cependant semblables entre le dabigatran 150 mg deux fois par jour (1,11 %) et la warfarine (1,69 %). Aucune différence significative n'a été constatée entre le dabigatran 110 mg deux fois par jour et la warfarine pour la prévention d'un AVC ou d'une embolie systémique. La proportion des participants ayant eu un AVC ou une embolie systémique durant le suivi était de 1,53 % et de 1,69 % respectivement pour le dabigatran 110 mg et la warfarine. Par ailleurs, la proportion des participants ayant eu un saignement majeur était de 2,71 % avec le dabigatran 110 mg, de 3,11 % avec le dabigatran 150 mg et de 3,36 % avec la warfarine. Quoique les différences ne soient pas statistiquement significatives, les infarctus du myocarde étaient plus fréquents dans les deux groupes recevant le dabigatran (0,72 % et 0,74 %) par rapport au groupe recevant la warfarine (0,53 %). La mortalité toutes causes était semblable dans les trois groupes : 3,75 %, 3,64 % et 4,13 % respectivement pour le dabigatran 110 mg, 150 mg et la warfarine. Quant aux effets indésirables, seule la dyspepsie survenait en plus forte proportion chez les participants recevant le dabigatran (11,8 % avec le 110 mg et 11,3 % avec le 150 mg) que chez ceux recevant la warfarine (5,8 %). Cette

dernière différence pourrait expliquer en partie les pourcentages d'abandon plus élevés avec le dabigatran comparé avec la warfarine à un et à deux ans.

Parmi les patients assignés au groupe recevant la warfarine dans l'essai RE-LY, le RIN était dans l'intervalle thérapeutique ciblé (RIN : de 2,0 à 3,0) en moyenne 64 % du temps. Les Canadiens ayant participé à l'étude RE-LY ont atteint la cible thérapeutique en moyenne 71 % du temps [Wallentin *et al.*, 2010]. Or, à partir d'un RIN se trouvant dans l'écart thérapeutique visé en moyenne 65,5 % du temps ou plus, le dabigatran 150 mg deux fois par jour n'est plus supérieur à la warfarine pour prévenir un AVC ou une embolie systémique de même qu'un AVC non hémorragique ou une embolie systémique [Wallentin *et al.*, 2010]. Le pourcentage du temps où le RIN est dans l'écart thérapeutique désiré varie selon le contexte clinique. Les personnes suivies dans la communauté présenteraient un moins bon contrôle de leur anticoagulation comparativement à celles suivies dans les cliniques d'anticoagulothérapie ou lors d'essais cliniques [Van Walraven *et al.*, 2006].

Méthodes et variables considérées dans de précédentes études

Plusieurs études publiées ont inspiré la méthode proposée et les variables définies dans le présent portrait d'usage. Ainsi, des auteurs ont utilisé des bases de données administratives (BDA) lors d'études impliquant la FA. Certains se sont servis des BDA pour estimer la prévalence de ce trouble du rythme ou décrire les personnes ayant un diagnostic de FA [Guertin *et al.*, 2011; Go *et al.*, 2001]. D'autres ont plutôt utilisé les BDA pour décrire l'usage de la warfarine chez les personnes atteintes de FA [Sandhu *et al.*, 2011; Choudhry *et al.*, 2006; Go *et al.*, 2001; Go *et al.*, 1999]. Dans la plupart de ces études, les BDA ont permis d'identifier les personnes atteintes de FA tout en excluant celles où la FA était paroxystique, périopératoire ou valvulaire [Choudhry *et al.*, 2006; Go *et al.*, 2001; Go *et al.*, 1999]. Les personnes souffrant d'hyperthyroïdie, ou ayant fait l'usage de médicaments antithyroïdiens au cours des 12 mois précédant le premier diagnostic de FA étaient généralement aussi exclues de ces études [Ionescu-Iltu *et al.*, 2012; Choudhry *et al.*, 2006; Go *et al.*, 2001; Go *et al.*, 1999]. Le fichier d'inscription des bénéficiaires au RPAM, le fichier des services médicaux et le fichier des services pharmaceutiques ont été les trois BDA utilisées pour caractériser les personnes ayant un diagnostic de FA au Québec [Guertin *et al.*, 2011]. Les 60 premiers jours suivant le diagnostic de FA semblait constituer une période critique d'après cette étude québécoise. La survie des participants ayant diminué plus rapidement durant celle-ci avec un taux de mortalité de 6,1 % comparativement aux taux de 14,7 % et de 36,8 % observés respectivement après un an et cinq ans [Guertin *et al.*, 2011].

L'indice de Charlson est l'une des mesures de comorbidité les plus utilisées en recherche pour évaluer l'état de santé des participants à une étude [Quan *et al.*, 2005; Klabunde *et al.*, 2002]. On l'utilise, par exemple, lorsque la sélection des participants n'est pas aléatoire afin de pouvoir mettre en lumière certaines caractéristiques des groupes. Il faut cependant se rappeler que l'état de santé d'une personne est influencé par d'autres facteurs que les comorbidités telles que l'âge, le sexe et l'état fonctionnel tant physique que mental [Iezzoni, 1997]. L'indice de Charlson est une mesure agrégée basée sur 17 catégories de diagnostics liés à des conditions diverses dont les maladies cardiovasculaires et le cancer. Chaque personne se voit attribuer un score. Plus le score est élevé, plus la personne est malade. L'adaptation de cette mesure par Deyo et celle par Romano ont l'avantage de permettre le calcul de l'indice à partir de BDA [Romano *et al.*, 1993; Deyo *et al.*, 1992]. L'adaptation de Deyo correspond à une interprétation plus stricte que celle de Romano de la définition de la comorbidité selon Charlson [Romano *et al.*, 1993]. Quoique ces deux adaptations soient composées de codes de diagnostic et de codes de procédure, celle de Deyo a l'avantage d'être plus simple d'application. En effet, cette dernière adaptation implique

une seule procédure à convertir en codes d'acte en usage au Québec tout en apportant des résultats semblables à celle de Romano [Cleves *et al.*, 1997]. La puissance de l'indice pour prédire à court terme la mortalité augmente légèrement lorsqu'une pondération est effectuée en fonction du risque de mortalité lié aux comorbidités [Cleves *et al.*, 1997].

Santé Canada annonçait en mars 2012 la mise à jour de la monographie du dabigatran. Il est maintenant recommandé d'évaluer la fonction rénale des personnes avant d'utiliser cet anticoagulant et de refaire cette évaluation au moins une fois par année chez les personnes âgées de plus de 75 ans ou présentant une insuffisance rénale modérée [Santé Canada, 2012]. Puisque le dabigatran est éliminé à 85 % par les reins, les personnes présentant une insuffisance rénale grave ne devraient pas débiter l'usage du dabigatran compte tenu de leur risque accru d'hémorragie associé [APC, 2012; Santé Canada, 2012]. Sans exclure les nouveaux anticoagulants oraux de ses choix, la Société canadienne de cardiologie, dans ses lignes directrices de 2012, suggère un suivi plus fréquent de la fonction rénale dès l'atteinte d'un débit de filtration glomérulaire estimé de 30 à 50 ml par minute [Skanes *et al.*, 2012]. Une autre suggestion faite pour les cliniciens par la Société canadienne de cardiologie serait de considérer des doses réduites de nouveaux anticoagulants oraux, particulièrement pour le dabigatran, chez les plus de 75 ans et chez tous ceux de plus de 80 ans [Skanes *et al.*, 2012]. Quant à l'INESSS, elle recommande de calculer la clairance de la créatinine au moins deux fois par année et au besoin selon la modification du profil médicamenteux (p. ex., AINS, IECA) ou de la condition médicale (p. ex., déshydratation, saignement) [INESSS, 2012a]. La monographie du dabigatran spécifie aussi de conserver le dabigatran dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité [APC, 2012]. Dans le rapport de l'INESSS traitant de l'anticoagulothérapie par le dabigatran, on précise qu'aucune donnée sur la stabilité du dabigatran en pilulier n'est disponible [INESSS, 2012b].

La section suivante du portrait précise quelles données étaient recherchées et la façon dont elles ont été obtenues.

3 OBJECTIFS

3.1 Objectifs généraux

Pour la période du 20 avril 2011 au 19 avril 2012, décrire les nouveaux utilisateurs de dabigatran assurés par le RPAM toutes indications confondues de même que les nouveaux utilisateurs de dabigatran et de warfarine qui étaient atteints de FANV.

3.2 Objectifs spécifiques

Toutes indications confondues :

- Décrire les nouveaux utilisateurs de dabigatran à l'amorce du traitement selon l'âge, le sexe, la catégorie d'assuré, la région sociosanitaire (RSS), le score CHADS₂, l'indice de comorbidité de Charlson de même que les antécédents d'AVC ou d'ICT, d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde, d'hypertension artérielle, de diabète et de maladie rénale chronique, la posologie du dabigatran utilisée, la dispensation sous la forme d'un pilulier ou non et la discipline médicale du prescripteur. Dans les trois mois précédant le nouveau traitement de dabigatran, documenter la présence d'ordonnances actives d'AAS, de clopidogrel, de nicoumalone, de prasugrel, de ticagrélor ou de warfarine. Enfin, dans les 12 mois précédant la date d'amorce du traitement avec le dabigatran, décrire l'usage d'antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine (anti-H₂) ou d'inhibiteur de la pompe à protons (IPP).
- Estimer la fréquence des nouveaux traitements d'anti-H₂ ou d'IPP d'une part, à la date d'amorce du dabigatran et d'autre part, dans les deux premiers mois suivant cette date.
- Documenter la prise concomitante de médicaments ayant un potentiel d'augmenter la concentration sanguine de dabigatran (amiodarone, atorvastatine, clarithromycine, digoxine, kétoconazole, vérapamil) et celle de médicaments pouvant réduire la concentration sanguine de dabigatran (anti-H₂, IPP, rifampicine). De plus, documenter la prise concomitante de médicaments augmentant le risque de saignement lors de l'usage du dabigatran [AAS, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), clopidogrel, prasugrel, ticagrélor].
- Estimer la fréquence des AVC et d'autres événements thromboemboliques, de même que les saignements majeurs, les hospitalisations de toutes causes et les décès de toutes causes chez les nouveaux utilisateurs de dabigatran lors d'un suivi variant de 2 à 12 mois.
- Décrire la persistance au dabigatran aux deux mois après son amorce.

Avec une FANV :

- Décrire les nouveaux utilisateurs de dabigatran et de warfarine atteints de FANV en utilisant les mêmes variables considérées pour les cinq objectifs spécifiques précédents.

4 MÉTHODE

4.1 Devis de l'étude

Afin de répondre aux objectifs précédents, une étude descriptive de cohorte historique a été menée à l'aide des données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).

4.2 Population à l'étude

Les personnes à l'étude provenaient de la population source formée des individus qui avaient 18 ans ou plus le 20 avril 2011. Plus spécifiquement, les personnes à l'étude étaient celles ayant un nouvel épisode de traitement avec le dabigatran ou la warfarine entre le 20 avril 2011 et le 19 avril 2012. On disait d'un épisode de traitement qu'il était nouveau lorsqu'une ordonnance de dabigatran ou de warfarine n'était pas devancée respectivement par une autre ordonnance de dabigatran ou de warfarine dans les 365 jours précédents. Pour être admissibles, les personnes devaient avoir été couvertes par le RPAM pour au moins 360 jours au cours des 365 jours précédant l'amorce du dabigatran ou de la warfarine (la date index). Les nouveaux utilisateurs de dabigatran et les nouveaux utilisateurs de warfarine atteints de FANV, selon la définition présentée un peu plus loin dans la méthode, formaient le sous-groupe des personnes à l'étude pour répondre au dernier objectif spécifique.

4.3 Source de données

Les informations nécessaires à ce projet provenaient de BDA appartenant à la RAMQ. Les informations sur les bénéficiaires provenaient du fichier d'inscription des personnes assurées par le RPAM et du fichier des périodes d'admissibilité à ce régime. Ces informations étaient les suivantes : l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé), le sexe du bénéficiaire, la catégorie d'assuré, les dates de début et de fin de couverture, la date de naissance du bénéficiaire et sa RSS.

Les informations sur les médicaments et les prescripteurs provenaient du fichier des services pharmaceutiques facturés par les pharmaciens à la RAMQ, dans le cadre du RPAM, et du fichier des dispensateurs. Les variables utilisées étaient les suivantes : l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé), la discipline médicale du prescripteur, la date du service, le code d'identification unique du médicament (DIN), la dénomination commune (DC) du médicament (code), la classe AHFS (la sous-classe et la sous-sous classe), la quantité de médicaments servie, la forme pharmaceutique, la teneur (code), la durée de traitement pour l'ordonnance et le code de service précisant si les ordonnances étaient fournies sous la forme d'un pilulier ou non.

Quant aux informations sur les services médicaux reçus, elles provenaient du fichier contenant les demandes de paiement des médecins payés à l'acte et du fichier des dispensateurs. Les variables utilisées étaient les suivantes : l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé), la discipline médicale du prescripteur (médecin de famille, cardiologue ou autre), le code de diagnostic (selon la CIM-9), le code d'acte et la date du service.

L'information provenant des fichiers électroniques a été jumelée à l'aide de l'identifiant unique du bénéficiaire brouillé.

4.4 Définition des variables à l'étude

Les informations nécessaires à la création des variables de l'étude provenaient des quatre sources de données énumérées précédemment.

Période à l'étude

Les nouveaux utilisateurs de dabigatran ayant initié leur traitement entre le 20 avril 2011 et le 19 avril 2012 étaient étudiés en fonction des cinq premiers objectifs spécifiques. Les nouveaux utilisateurs de dabigatran ou de warfarine atteints d'une FANV ayant initié leur traitement entre le 20 avril 2011 et le 19 avril 2012 étaient étudiés en fonction du sixième objectif spécifique. Le suivi des nouveaux utilisateurs variait de 2 à 12 mois selon la date d'amorce de ce traitement anticoagulant et des données disponibles au moment des extractions à partir des BDA.

Caractéristiques des nouveaux utilisateurs

Nouveaux utilisateurs (utilisateurs incidents) : Utilisateurs de dabigatran chez qui on n'observait aucune ordonnance active de dabigatran au cours des 365 jours précédant la date de service de la première ordonnance de dabigatran (date index) entre le 20 avril 2011 et le 19 avril 2012. Les nouveaux utilisateurs de warfarine étaient des personnes sans ordonnance active de warfarine au cours des 365 jours précédant la première ordonnance de warfarine entre le 20 avril 2011 et le 19 avril 2012. Un nouvel utilisateur de dabigatran avait pu utiliser de la warfarine. De la même manière, un nouvel utilisateur de warfarine avait pu utiliser du dabigatran avant. Les nouveaux utilisateurs devaient avoir été assurés par le RPAM durant les 365 jours précédant la date index (cinq jours sans être assurés au régime étaient tolérés).

Âge, sexe, catégorie d'assuré et RSS : Pour les nouveaux utilisateurs de dabigatran et de warfarine, l'information sur ces variables a été obtenue à la date index. Si l'information sur la catégorie d'assuré et la RSS n'était pas disponible à cette date, le premier statut rencontré de façon prospective a été utilisé (et de façon rétrospective ensuite au besoin). L'âge moyen et l'âge médian ont été précisés. Les catégories d'assuré étaient les suivantes : prestataire d'une aide financière de dernier recours (PAFDR), adhérent (AD) ou personne de 65 ans ou plus (PA). Les RSS ont été regroupés en régions urbaines (Montréal, Laval, Québec et région de l'Outaouais) ou autres régions.

Score CHADS₂ : Le risque de thromboembolie de chacun des nouveaux utilisateurs de dabigatran et de warfarine a été estimé à l'aide de l'outil de stratification du risque CHADS₂, une échelle de 0 à 6. Un point a été attribué en présence d'un antécédent d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle, d'un âge de 75 ans ou plus et de diabète ainsi que deux points en cas d'antécédent d'AVC ou d'ICT, tel que le requiert l'utilisation du CHADS₂ [Gage *et al.*, 2001]. Par contre, tous les antécédents d'insuffisance cardiaque ont été considérés contrairement aux seules exacerbations récentes d'insuffisance cardiaque lors de la validation de cette échelle de mesure [Gage *et al.*, 2001].

Indice de comorbidité de Charlson : L'indice de comorbidité de Charlson, adapté par Deyo [1992] et pondéré par comorbidité tel que recommandé par Cleves [1997], a été estimé pour chacun des nouveaux utilisateurs de dabigatran et de warfarine. Le pointage possible sur cette échelle est de 0 à 33 [Cleves *et al.*, 1997]. Les codes d'acte pour le pontage d'une artère des membres inférieurs (04713, 04714, 04715, 04716, 04718, 04031, 04721, 04733) ont été considérés en remplacement du code de procédure correspondant dans la liste de Deyo. La liste de Deyo ne comportait aucun autre code de procédure.

Nouveaux utilisateurs atteints de FANV (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs de dabigatran ou de warfarine atteints de FANV devaient d’abord avoir au moins une occurrence d’un diagnostic de FA (code 427.3) dans les six mois précédant la date index. Les personnes ayant eu un diagnostic de FA valvulaire de 1997 à la date index étaient ensuite exclues [sténose mitrale, valve cardiaque prothétique, (code 394.0, 394.2, 396.0, 396.1, 396.8, 746.5, V42.2, V43.3)]. De même, étaient exclues les personnes ayant eu de 1997 à la date index un code d’acte référant à une réparation chirurgicale au niveau du cœur ou du péricarde (20526, 20527, 20576, 4542, 4543, 4544, 4545, 4546, 4547, 4548, 4550, 4551, 4554, 4555, 4021, 4553, 4556, 4557, 4558, 4561, 4562, 4563, 4520, 4521, 4567, 4568, 4569, 4570, 4571, 4572, 4573, 4576, 4577, 4578, 4579, 4581, 4582, 4583, 4584, 4585, 4586, 4587, 4588, 4589, 4590, 4534, 4591). Ces codes d’acte incluent ceux liés au remplacement ou à la réparation d’une valve aortique ou mitrale. Finalement, les nouveaux utilisateurs ayant un antécédent d’hyperthyroïdie ou de thyrotoxicose dans l’année précédant la date index étaient exclus (code 242.X). Les codes de diagnostic et les codes d’acte utilisés sont définis sur le site Web de la RAMQ [2012].

Caractéristiques des traitements des nouveaux utilisateurs

Médicaments anticoagulants à l’étude : Le dabigatran (DC 47802) et la warfarine (DC 10218) étaient les deux médicaments anticoagulants à l’étude. Ces deux anticoagulants étaient inscrits à la *Liste de médicaments* de la RAMQ dans la sous-sous-classe AHFS 20:12.04. Le dabigatran est inscrit dans la section des médicaments d’exception de la *Liste* depuis le 20 avril 2011. Quant à la warfarine, elle est dans la section régulière de la *Liste* depuis le début du RPAM.

Discipline médicale du prescripteur de l’ordonnance initiale d’anticoagulant : Chez les nouveaux utilisateurs de l’un des anticoagulants à l’étude, le prescripteur de la première ordonnance de cet anticoagulant était classé selon qu’il était un médecin de famille, un cardiologue ou autre.

Dose quotidienne de dabigatran à la date index : La dose quotidienne de dabigatran a été obtenue en multipliant la quantité servie à la date index par la teneur utilisée. Cette valeur était ensuite divisée par la durée de l’ordonnance de dabigatran servie à la date index.

Médicaments fournis sous la forme d’un pilulier (oui/non) : Le dabigatran ou la warfarine était considéré avoir été fourni sous la forme ou non d’un pilulier si un code de service « P » ou « G » était retrouvé à la date index.

Antécédents des nouveaux utilisateurs

Antécédent d’AVC ou d’ICT (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ont été considérés comme ayant un antécédent d’AVC ou d’ICT si au moins un code lié à ces conditions était trouvé [diagnostic d’AVC (code : 430.0 à 434.9), diagnostic d’ICT (435.X)] de 1997 à la journée précédant la date index.

Antécédent d’insuffisance cardiaque (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ont été considérés comme ayant un antécédent d’insuffisance cardiaque si au moins un code lié à cette condition était trouvé (428.X) de 1997 à la journée précédant la date index.

Antécédent d’infarctus du myocarde (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ont été considérés comme ayant un antécédent d’infarctus du myocarde si au moins un code lié à cette condition était trouvé (410.0 à 412.9) de 1997 à la journée précédant la date index.

Antécédent d'hypertension artérielle (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ont été considérés comme ayant un antécédent d'hypertension artérielle (HTA) si au moins un code lié à cette condition était trouvé (401.0 à 405.9) de 1997 à la journée précédant la date index.

Antécédent de diabète (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ont été considérés comme ayant un antécédent de diabète s'ils répondaient à au moins un des critères suivants :

- présence d'un diagnostic de diabète ou de rétinopathie diabétique (250.X, 362.0) entre 1997 et la journée précédant la date index;
- présence d'une ordonnance d'un médicament visant le traitement du diabète, soit les médicaments des classes AHFS suivantes : 68:20.02, 68:20.04, 68:20.05, 68:20.08, 68:20.16, 68:20.20, 68:20.28 et 68:20.92 dans les 365 jours précédant la date index.

Antécédent de maladie rénale chronique (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ont été considérés comme souffrant d'une maladie rénale chronique s'ils répondaient à au moins un des critères suivants :

- présence d'un diagnostic d'insuffisance rénale chronique (585.X) entre 1997 et la journée précédant la date index;
- présence d'un code d'acte relatif à la dialyse ou à l'hémodialyse (9291, 15035, 15036, 15040, 15041, 15042, 15043, 15044, 15045, 15046, 15047, 15048, 15050, 15051, 332, 493, 494, 495, 419, 426, 427, 389, 336, 337, 332, 311, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 147) entre 1997 et la journée précédant la date index;
- présence d'une ordonnance d'alfacalcidol (DC 41642), de calcitriol (DC 40589), de sévélamer (DC 46671, 47400, 47859), de lanthane (DC 47667), ou de calcium (1 200 mg par jour ou plus de calcium élémentaire, soit au moins six comprimés de 500 mg carbonate de calcium) (DC 01261, 01664, 40524, 45552, 46523, 46666, 47351, 47470, 47707, 47719, 01287, 01300, 46096, 46867, 47602, 47090, 47057, 46103, 47672, 46647, 01274, 18868, 44983, 01352, 01313, 11453, 01326, 45456, 47544, 46165) dans les 365 jours précédant la date index.

Antécédent d'hyperthyroïdie ou de thyrotoxicose (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ont été considérés comme ayant un antécédent d'hyperthyroïdie ou de thyrotoxicose s'ils répondaient à au moins un des critères suivants :

- présence d'un diagnostic d'hyperthyroïdie ou de thyrotoxicose (242.X) dans les 365 jours précédant la date index. La recherche de cet antécédent se faisait sur une seule année vu le caractère réversible de cet état;
- présence d'une ordonnance de méthimazole (DC 40836) ou de propylthiouracil (DC 08242) dans les 365 jours précédant la date index.

Antécédent d'usage récent d'AAS, de clopidogrel, de nicoumalone, de prasugrel, de ticagrélor, ou de warfarine (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ont été considérés comme ayant un antécédent d'usage d'AAS (DC 143, 38184, 47595) si au moins une ordonnance d'AAS était présente dans les trois mois précédant la date index. La même analyse a été faite pour le clopidogrel (DC 47307), le nicoumalone (DC 00013, 47653), le prasugrel (DC 47834), le ticagrélor (DC 47866) et la warfarine (DC 10218) (warfarine considérée pour les utilisateurs de dabigatran seulement).

Antécédent d'usage d'anti-H₂ ou d'IPP (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ont été considérés comme ayant un antécédent d'usage d'anti-H₂ (sous-sous-classe AHFS : 56:28.12) à la date index, si au moins une ordonnance d'anti-H₂ était présente dans les 365 jours précédant la date index. La même analyse a été faite pour les IPP (sous-sous-classes AHFS : 56:28.36; DC 47292).

Usage concomitant de certains médicaments

Usage d'un nouveau traitement avec un anti-H₂ ou un IPP à la date index (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs qui avaient débuté un traitement d'anti-H₂ (sous-sous-classe AHFS : 56:28.12) à la date index ont été considérés comme ayant un nouveau traitement d'anti-H₂ à la date index. Ces personnes ne devaient pas avoir reçu d'ordonnance d'anti-H₂ au cours des 365 jours précédant l'ordonnance d'anti-H₂ servie à la date index. La même analyse a été faite pour les IPP (sous-sous-classes AHFS : 56:28.36 et DC 47292).

Usage d'un nouveau traitement avec un anti-H₂ ou un IPP durant les deux mois suivant la date index (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs qui avaient débuté un traitement d'anti-H₂ (sous-sous-classe AHFS : 56:28.12) dans les deux mois suivant la date index, excluant celle-ci, ont été considérés comme ayant un nouveau traitement d'anti-H₂ durant les deux mois suivant la date index. Ces personnes ne devaient pas avoir reçu d'ordonnance d'anti-H₂ au cours des 365 jours précédant la première ordonnance d'IPP servie dans les deux mois suivant la date index. La même analyse a été faite pour les IPP (sous-sous-classes AHFS : 56:28.36; DC 47292).

Usage concomitant de médicaments augmentant la concentration sanguine du dabigatran (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs de dabigatran (DC 47802) ont été considérés comme ayant une prise concomitante d'un médicament augmentant la concentration sanguine du dabigatran si au moins une ordonnance active d'amiodarone (DC 45441), d'atorvastatine (DC 47232, 47609), de clarithromycine (DC 47018), de digoxine (DC 2847), de kétoconazole (DC 44801) ou de vérapamil (DC 40550) était trouvée au cours de l'usage du dabigatran. L'ordonnance concomitante d'un médicament augmentant la concentration sanguine devait débuter à la date index ou après. L'usage concomitant de chacun des médicaments augmentant la concentration du dabigatran a été décrit.

Usage concomitant de médicaments diminuant la concentration sanguine du dabigatran (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs de dabigatran ont été considérés comme ayant une prise concomitante d'un médicament diminuant la concentration sanguine du dabigatran si au moins une ordonnance active d'anti-H₂ (sous-sous-classe AHFS : 56:28.12), d'IPP (sous-sous-classes AHFS : 56:28.36, DC 47272) ou de rifampicine (DC 38834, 47244) était trouvée au cours de l'usage du dabigatran. L'ordonnance concomitante d'un médicament diminuant la concentration sanguine devait débuter à la date index ou après. L'usage concomitant de chacun des médicaments diminuant la concentration du dabigatran a été décrit.

Usage concomitant de médicaments augmentant le risque de saignement lors de l'usage du dabigatran (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs de dabigatran (DC 47802) ont été considérés comme ayant une prise concomitante d'un médicament augmentant le risque de saignement si au moins une ordonnance active d'AAS (DC 143, 38184, 47595), d'AINS (sous-sous-classe AHFS : 28:08.04), de clopidogrel (DC 47307), de prasugrel (DC 47834) ou de ticagrélor (DC 47866) était trouvée au cours de l'usage du dabigatran. L'ordonnance concomitante d'un médicament augmentant le risque de saignement lors de l'usage du dabigatran devait débuter à la date index ou après. L'usage concomitant de chacun des médicaments augmentant le risque de saignement lors de l'usage du dabigatran a été décrit.

La recherche d'un usage concomitant de médicaments augmentant ou diminuant la concentration sanguine de la warfarine ou le risque de saignement lors de l'usage de la warfarine n'était pas un objectif de la présente étude.

Événements recherchés et variable qualifiant l'exposition

Période d'observation : La période d'observation des nouveaux utilisateurs était définie comme la période commençant à la date index et se terminant la veille de la survenue d'un événement à l'étude ou au plus tard le 19 juin 2012 en l'absence d'un tel événement. La durée maximale du suivi variait de deux mois à un an.

Survenue d'AVC ou d'embolie systémique durant la période d'observation (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ont été considérés comme étant des cas incidents d'AVC ou d'embolie systémique si un de ces diagnostics était retrouvé au cours de la période d'observation [diagnostic d'AVC (430.0 à 434.9), diagnostic d'embolie systémique (415.1, 444.X, 451.0 à 453.9)].

Survenue d'un saignement majeur durant la période d'observation (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ont été considérés comme des cas incidents d'un saignement majeur si au moins un diagnostic de saignement majeur était retrouvé au cours de la période d'observation (531.0, 531.2, 532.0, 532.2, 533.0, 533.2, 534.0, 534.2, 459.0, 578.X).

Survenue d'une hospitalisation durant la période d'observation (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ont été considérés comme des cas incidents d'hospitalisation si au moins un service médical de toutes causes rendu en centre hospitalier se produisait durant la période d'observation (facturation d'actes médicaux en milieu hospitalier). Les services médicaux rendus en clinique externe ou à l'urgence étaient exclus.

Survenue de décès durant la période d'observation (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ont été considérés comme des cas incidents de décès si cet événement survenait au cours de la période d'observation (champ date de décès dans le fichier d'inscription des bénéficiaires).

Utilisation courante ou passée du dabigatran au moment de l'événement (oui/non) : Une ordonnance de dabigatran était dite d'utilisation courante si elle était active au moment de la survenue d'un événement durant la période d'observation. Une étude de sensibilité a été effectuée pour évaluer l'effet d'un multiplicateur de 1,2 fois et de 1,5 fois la durée de traitement de l'ordonnance sur la répartition des utilisateurs courants ou passés de dabigatran au moment de l'événement.

Persistance à prendre le dabigatran ou la warfarine jusqu'à un an : Un nouvel utilisateur de dabigatran était considéré persistant à son traitement si une ordonnance active de ce médicament était retrouvée aux dates évaluées. Ces dates étaient celles retrouvées aux deux mois suivant la date index. Une analyse de sensibilité a été effectuée pour vérifier l'effet d'un multiplicateur de 1,2 fois ou de 1,5 fois la durée de traitement de l'ordonnance précédente sur la proportion de nouveaux utilisateurs jugés persistants à leur traitement. La persistance chez les nouveaux utilisateurs de warfarine a été évaluée de la même façon.

4.5 Analyse

Dans un premier temps, une analyse descriptive a été réalisée pour les nouveaux utilisateurs ayant débuté la prise du dabigatran entre le 20 avril 2011 et le 19 avril 2012. Ces nouveaux utilisateurs étaient répartis en trois groupes en fonction de la posologie du dabigatran sur l'ordonnance à la date index. Ces groupes étaient dabigatran 110 mg deux fois par jour, dabigatran 150 mg deux fois par jour et dabigatran à des posologies dites « Autres ». Les caractéristiques sociodémographiques des nouveaux utilisateurs, l'usage de pilulier et la discipline médicale du prescripteur de la première ordonnance de dabigatran étaient aussi

déterminés d'après les renseignements disponibles à la date index. L'usage de l'AAS, du clopidogrel, du nicoumalone, du prasugrel, du ticagrélor et de la warfarine dans les trois mois précédant la date index constituait une autre variable documentée de même que l'usage des anti-H₂ et des IPP dans les 12 mois précédant la date index. Quant aux antécédents, ils étaient recherchés de 1997 à la date index. L'hyperthyroïdie et la thyrotoxicose faisaient exception puisqu'elles ont été recherchées seulement dans l'année précédant la date index. Le score CHADS₂ et l'indice de comorbidité de Charlson ont été estimés respectivement selon la méthode proposée par Gage [2001] et Deyo [1992] moyennant quelques modifications précisées dans les définitions des variables.

Les analyses chez les nouveaux utilisateurs de dabigatran consistaient d'abord à documenter l'amorce d'un traitement d'anti-H₂ ou d'IPP à la date index ainsi que durant les deux premiers mois suivants pour chacun des trois groupes à l'étude. Le suivi minimum de deux mois a été choisi compte tenu du peu d'historique disponible de l'usage du dabigatran au moment des extractions de données et de la période critique de deux mois suivant le diagnostic de FA décrite par Guertin [2011]. La persistance au dabigatran des nouveaux utilisateurs a été documentée aux deux mois suivant la date index durant le suivi disponible. Les personnes non couvertes en continu par le RPAM durant le suivi étaient exclues lors du calcul de la persistance. Enfin, l'incidence d'un nouveau traitement d'anti-H₂ ou d'IPP a été mise en relation avec la proportion des nouveaux utilisateurs qui ont cessé le dabigatran.

La prise concomitante des médicaments augmentant ou diminuant la concentration du dabigatran au cours du suivi a également été décrite. La documentation de la prise concomitante de médicaments augmentant le risque de saignement lors de l'usage du dabigatran et l'estimation de la fréquence des AVC et d'autres événements thromboemboliques systémiques, de même que celle d'un saignement majeur, des hospitalisations de toutes causes et des décès de toutes causes durant la période d'observation complètent ce volet descriptif des nouveaux utilisateurs de dabigatran. L'utilisation courante ou passée du dabigatran au moment de l'événement a été considérée lors de l'analyse des événements incidents.

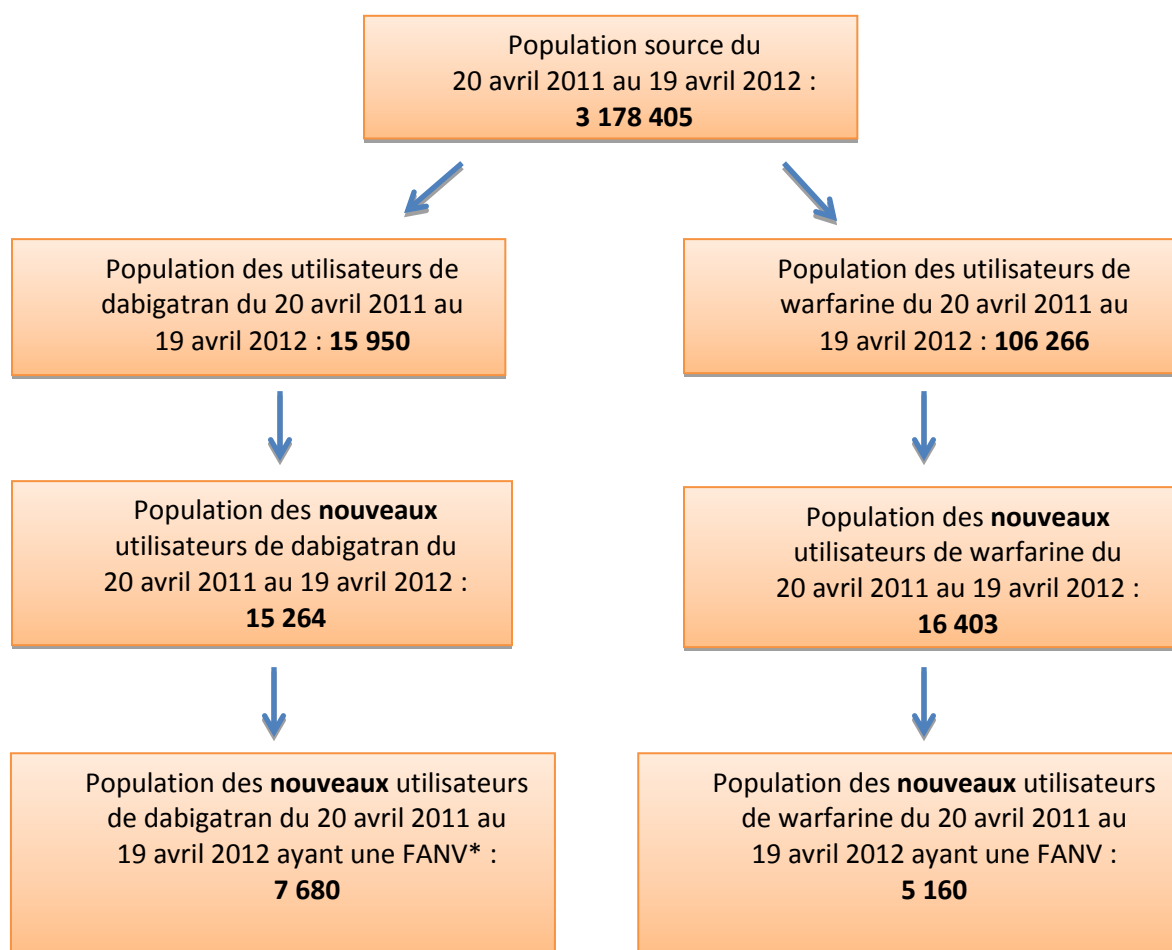
Pour répondre au dernier objectif spécifique, un sous-groupe de nouveaux utilisateurs de dabigatran et un sous-groupe de nouveaux utilisateurs de warfarine ayant débuté leur traitement entre le 20 avril 2011 et le 19 avril 2012 ont été formés. Les critères d'inclusion et d'exclusion précisés dans la définition des nouveaux utilisateurs atteints de FANV ont été appliqués pour rendre ces deux sous-groupes les plus comparables possibles à l'aide des données disponibles. Les analyses des nouveaux utilisateurs de dabigatran et de warfarine décrits comme ayant une FANV portaient sur les mêmes variables considérées lors des cinq premiers objectifs spécifiques.

Des moyennes, médianes et écarts types ont été mesurés pour les variables continues tandis que des fréquences relatives ont été mesurées pour les variables discrètes. L'utilisation de la population de nouveaux utilisateurs rendait inutile l'usage de statistiques définissant les différences potentiellement attribuables à une erreur d'échantillon. Le jugement clinique suffit pour évaluer l'importance des différences observées au sein d'une population. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

5 RÉSULTATS

5.1 Toutes indications confondues

Figure 1 Sélection de la population à l'étude, soit les individus âgés de 18 ans ou plus couverts par le RPAM ayant débuté un traitement de dabigatran ou de warfarine entre le 20 avril 2011 et le 19 avril 2012



* Définie comme une occurrence d'un diagnostic de fibrillation auriculaire dans les six mois précédant la date d'amorce du dabigatran ou de la warfarine sans atteinte valvulaire.

La population source à l'étude était formée de 3 178 405 personnes dont 0,5 % (15 950) ont reçu du dabigatran à un moment ou à un autre entre le 20 avril 2011 et le 19 avril 2012. Pour leur part, les utilisateurs de warfarine, toutes indications confondues, étaient au nombre de 106 266, ou en proportion, 3,3 % de la population source. La majorité des utilisateurs de dabigatran était des nouveaux utilisateurs de ce médicament durant la période considérée (95,7 %), ce qui n'était pas le cas pour les nouveaux utilisateurs de warfarine (15,4 %). En ce qui a trait uniquement aux nouveaux utilisateurs ayant une FANV, le dabigatran (7 680) comptait un plus grand nombre de nouveaux utilisateurs que la warfarine (5 160).

Tableau 1 Répartition des nouveaux utilisateurs de dabigatran du 20 avril 2011 au 19 avril 2012 assurés par le régime public d'assurance médicaments selon leurs caractéristiques et la posologie de leur traitement anticoagulant

Caractéristiques	DABIGATRAN							
	110 mg 2x /jr		150 mg 2x /jr		Autres posologies		TOTAL	
	N (7 151)	%	N (6 462)	%	N (1 651)	%	N (15 264)	%
Âge (ans)								
moyenne ± écart type	81,1 ± 6,3	s.o.*	70,5 ± 7,3	s.o.	79,8 ± 8,7	s.o.	76,5 ± 8,7	s.o.
médiane	81,0	s.o.	71,0	s.o.	81,0	s.o.	77,0	s.o.
Sexe masculin	3 240	45,3	3 945	61,0	704	42,6	7 889	51,7
Catégorie d'assuré								
Adhérent	70	1,0	725	11,2	36	2,2	831	5,4
PAFDR†	49	0,7	281	4,3	51	3,1	381	2,5
Personne âgée‡	7 032	98,3	5 456	84,4	1 564	94,7	14 052	92,1
Région sociosanitaire								
Montréal, Laval, Québec et région d'Outaouais (régions urbaines)	3 209	44,9	2 340	36,2	485	29,4	6 034	39,5
Autres régions	3 937	55,1	4 115	63,7	1 166	70,6	9 218	60,4
Inconnue	5	0,1	7	0,1	0	0,0	12	0,1
Score CHADS₂§								
moyenne ± écart type	2,9 ± 1,2	s.o.	2,1 ± 1,2	s.o.	3,0 ± 1,3	s.o.	2,6 ± 1,3	s.o.
médiane	3,0	s.o.	2,0	s.o.	3,0	s.o.	2,0	s.o.
Indice de comorbidité de Charlson¶								
moyenne ± écart type	2,3 ± 2,2	s.o.	2,0 ± 2,0	s.o.	2,7 ± 2,2	s.o.	2,2 ± 2,1	s.o.
médiane	2,0	s.o.	1,0	s.o.	2,0	s.o.	2,0	s.o.
Usage d'un pilulier								
Oui	2 052	28,7	756	11,7	1 351	81,8	4 159	27,2
Non	5 099	71,3	5 706	88,3	300	18,2	11 105	72,8
Discipline médicale du prescripteur								
Médecine de famille	4 375	61,2	3 734	57,8	1 279	77,5	9 388	61,5
Cardiologie	2 396	33,5	2 343	36,3	291	17,6	5 030	33,0
Autres	380	5,3	385	6,0	81	4,9	846	5,5

* s.o. = Sans objet.

† PAFDR = Prestataire de l'aide financière de dernier recours.

‡ Personne de 65 ans ou plus.

§ L'outil de stratification du risque thromboembolique CHADS₂ attribue un point en présence d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle, d'un âge de 75 ans ou plus et de diabète ainsi que deux points en cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'ischémie cérébrale transitoire (ICT) [Gage *et al.*, 2001].

¶ Indice de comorbidité de Charlson adapté par Deyo [1992] et pondéré par comorbidité [Cleves *et al.*, 1997].

Les 7 151 personnes recevant 110 mg de dabigatran deux fois par jour (46,8 %) avaient en moyenne 81,1 ans et un âge médian de 81,0 ans (tableau 1). Quant aux 6 462 personnes traitées avec 150 mg de dabigatran deux fois par jour (42,3 %), elles étaient plus jeunes, affichant un âge moyen de 70,5 ans et un âge médian de 71,0 ans. L'âge moyen (79,8 ans) et l'âge médian (81,0 ans) des personnes du groupe « Autres posologies » (10,8 %) étaient semblables à ceux des personnes recevant 110 mg deux fois par jour.

Une analyse sommaire a permis d'explorer les doses reçues par les nouveaux utilisateurs de dabigatran du groupe « Autres posologies ». Cette analyse complémentaire a été réalisée à partir de la quantité et de la durée de traitement indiquées au dossier en pharmacie à la date index. Dans 30 % des cas, ces derniers faisaient usage d'une dose quotidienne dans un écart de 10 % de la dose recommandée de 220 mg, soit de 198 mg à 242 mg. De même, 23 % des utilisateurs faisaient usage d'une dose quotidienne dans un écart de 10 % de la dose recommandée de 300 mg, soit de 270 mg à 330 mg. L'usage du dabigatran à une teneur de 75 mg par capsule, remboursé uniquement sous le mode patient d'exception, n'impliquait que 10 nouveaux utilisateurs, soit moins de 1 % des utilisateurs recevant des posologies dites « Autres ».

Les hommes étaient en plus faible proportion dans le groupe des nouveaux utilisateurs recevant 110 mg deux fois par jour (45,3 %) ou des posologies dites « Autres » (42,6 %) que dans le groupe recevant 150 mg deux fois par jour (61,0 %). La répartition des nouveaux utilisateurs selon la catégorie d'assuré montre que la très grande majorité d'entre eux était des personnes de 65 ans ou plus. Cette proportion était moins grande chez les nouveaux utilisateurs recevant 150 mg deux fois par jour puisqu'on en retrouvait 11,2 % dans la catégorie d'assuré adhérent. La proportion des nouveaux utilisateurs en fonction des régions urbaines ou autres variait d'une posologie à l'autre. La répartition était plus uniforme chez les nouveaux utilisateurs recevant 110 mg deux fois par jour que chez ceux à 150 mg deux fois par jour ou à une posologie dite « Autres ». Pour leur part, le score CHADS₂ et l'indice de comorbidité de Charlson étaient plus faibles chez les nouveaux utilisateurs traités avec le dabigatran à raison de 150 mg deux fois par jour.

L'usage du dabigatran en pilulier à la date index était beaucoup moins fréquent chez les nouveaux utilisateurs recevant 150 mg deux fois par jour (11,7 %) que dans les deux autres groupes posologiques, soit respectivement 28,7 % et 81,8 % dans les groupes traités à raison de 110 mg deux fois par jour ou à une posologie dite « Autres ». Les médecins de famille et, dans une moindre mesure, les cardiologues ont été les principaux prescripteurs ayant amorcé le dabigatran. De plus, les nouveaux utilisateurs ayant une posologie de 110 mg deux fois par jour ou une posologie dite « Autres » avaient plus souvent en proportion reçu leur première ordonnance de dabigatran d'un médecin de famille que d'un cardiologue par rapport aux nouveaux utilisateurs traités à raison de 150 mg deux fois par jour.

Globalement, les nouveaux utilisateurs de dabigatran à une posologie de 150 mg deux fois par jour représentaient 42,3 % de tous les nouveaux utilisateurs. Ils étaient un peu plus jeunes et plus souvent de sexe masculin, de la catégorie d'assuré adhérent, hors des régions urbaines et moins malades que ceux des deux autres groupes posologiques. En proportion, ils faisaient moins souvent usage d'un pilulier et la discipline médicale du prescripteur ayant amorcé le dabigatran était moins souvent la médecine de famille.

L'analyse des résultats a permis d'observer de très grandes similitudes entre les nouveaux utilisateurs de dabigatran toutes indications confondues et ceux ayant une FANV. Par conséquent, seules les caractéristiques des nouveaux utilisateurs de dabigatran ayant une FANV sont présentées en détail dans la section des résultats. Le lecteur est invité à consulter les annexes A, B et C s'il désire en apprendre davantage sur l'ensemble des nouveaux utilisateurs de dabigatran.

5.2 Personnes atteintes de FANV

Tableau 2 Répartition des nouveaux utilisateurs de dabigatran ou de warfarine du 20 avril 2011 au 19 avril 2012 assurés par le régime public d'assurance médicaments ayant un diagnostic de FANV* selon leurs caractéristiques et celles de leur traitement anticoagulant

Caractéristiques	DABIGATRAN						WARFARINE			
	110 mg 2x /jr		150 mg 2x /jr		Autres posologies		TOTAL			
	N (3 536)	%	N (3 355)	%	N (789)	%	N (7 680)	%	N (5 160)	%
Âge (ans)										
moyenne ± écart type	80,8 ± 6,4	s.o.†	70,5 ± 7,3	s.o.	79,8 ± 8,4	s.o.	76,2 ± 8,6	s.o.	77,0 ± 9,4	s.o.
médiane	81,0	s.o.	71,0	s.o.	81,0	s.o.	77,0	s.o.	78,0	s.o.
Sexe masculin	1 530	43,3	1 988	59,3	325	41,2	3 843	50,0	2 415	46,8
Catégorie d'assuré										
Adhérent	38	1,1	389	11,6	17	2,2	444	5,8	292	5,7
PAFDR‡	28	0,8	147	4,4	24	3,0	199	2,6	168	3,3
Personne âgée§	3 470	98,1	2 819	84,0	748	94,8	7 037	91,6	4 700	91,1
Région sociosanitaire										
Montréal, Laval, Québec et région d'Outaouais (régions urbaines)	1 719	48,6	1 301	38,8	260	33,0	3 280	42,7	1 857	36,0
Autres régions	1 815	51,3	2 051	61,1	529	67,0	4 395	57,2	3 299	63,9
Inconnue	2	0,1	3	0,1	0	0,0	5	0,1	4	0,1
Score CHADS₂¶										
moyenne ± écart type	2,8 ± 1,3	s.o.	2,0 ± 1,2	s.o.	2,9 ± 1,3	s.o.	2,5 ± 1,3	s.o.	2,5 ± 1,3	s.o.
médiane	3,0	s.o.	2,0	s.o.	3,0	s.o.	2,0	s.o.	2,0	s.o.
Indice de comorbidité de Charlson 										
moyenne ± écart type	2,3 ± 2,2	s.o.	1,9 ± 2,0	s.o.	2,8 ± 2,3	s.o.	2,2 ± 2,1	s.o.	2,5 ± 2,3	s.o.
médiane	2,0	s.o.	1,0	s.o.	2,0	s.o.	2,0	s.o.	2,0	s.o.
Usage d'un pilulier										
Oui	905	25,6	373	11,1	657	83,3	1 935	25,2	1 049	20,3
Non	2 631	74,4	2 982	88,9	132	16,7	5 745	74,8	4 111	79,7
Discipline médicale du prescripteur										
Médecine de famille	1 999	56,5	1 739	51,8	566	71,7	4 304	56,0	3 047	59,1
Cardiologie	1 313	37,1	1 404	41,8	176	22,3	2 893	37,7	1 340	26,0
Autres	224	6,3	212	6,3	47	6,0	483	6,3	773	15,0
Total	3 536	100,0	3 355	100,0	789	100,0	7 680	100,0	5 160	100,0

* Définie comme une occurrence d'un diagnostic de fibrillation auriculaire dans les six mois précédant la date d'amorce du dabigatran ou de la warfarine sans atteinte valvulaire.

† s.o. = Sans objet.

‡ PAFDR = Prestataire de l'aide financière de dernier recours.

§ Personne de 65 ans ou plus.

¶ L'outil de stratification du risque thromboembolique CHADS₂ attribue un point en présence d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle, d'un âge de 75 ans ou plus ou de diabète, et deux points en cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'ischémie cérébrale transitoire (ICT) [Gage *et al.*, 2001].

|| Indice de comorbidité de Charlson adapté par Deyo [1992] et pondéré par comorbidité [Cleves *et al.*, 1997].

Parmi les nouveaux utilisateurs ayant amorcé le dabigatran entre le 20 avril 2011 et le 19 avril 2012 (15 264), 89,1 % avaient un diagnostic de FA lorsque la recherche se faisait de la date index jusqu'en 1997. Lorsque le diagnostic de FA était recherché seulement dans les six mois précédant la date index, 54,0 % de tous les nouveaux utilisateurs de dabigatran avaient une telle occurrence. Enfin, 50,3 % (7 680) des nouveaux utilisateurs de dabigatran avaient une occurrence de diagnostic de FA dans les six mois précédant la date d'amorce de cet anticoagulant sans atteinte valvulaire (tableau 2). En contrepartie, parmi les nouveaux utilisateurs ayant amorcé la warfarine entre le 20 avril 2011 et le 19 avril 2012 (16 403), 42,1 % avaient un diagnostic de FA lorsque la recherche se faisait de la date index jusqu'en 1997, et 34,3 % lorsque le diagnostic de FA était recherché dans les six mois précédant la date index. Enfin, 31,5 % (5 160) des nouveaux utilisateurs de warfarine avaient une occurrence de diagnostic de FA dans les six mois précédant la date d'amorce de cet anticoagulant sans atteinte valvulaire (tableau 2).

La répartition de l'ensemble des nouveaux utilisateurs de dabigatran et celle des nouveaux utilisateurs de warfarine étaient semblables en fonction de l'âge, du sexe, de la catégorie d'assuré et du score CHADS₂. Quant à la répartition des nouveaux utilisateurs de dabigatran entre les régions urbaines et les autres régions, elle était légèrement différente de celle pour la warfarine. Les nouveaux utilisateurs de dabigatran provenaient en proportion un peu plus souvent des régions urbaines que ceux sous warfarine. Par ailleurs, l'indice de comorbidité de Charlson des nouveaux utilisateurs de dabigatran (2,2) était inférieur à celui des nouveaux utilisateurs de warfarine (2,5). Autres différences, la valeur maximale de l'indice de comorbidité était plus élevée et son écart type plus large chez les nouveaux utilisateurs de warfarine par rapport à ceux sous dabigatran, soit 19 contre 15 pour les valeurs maximales.

Les piluliers étaient utilisés chez 25,2 % de l'ensemble des nouveaux utilisateurs de dabigatran alors que cette proportion était de 20,3 % chez les nouveaux utilisateurs de warfarine. Les cardiologues étaient les prescripteurs initiaux chez 37,7 % des nouveaux utilisateurs de dabigatran et chez 26,0 % des nouveaux utilisateurs de warfarine.

Quant aux caractéristiques des nouveaux utilisateurs de dabigatran selon la posologie utilisée, le tableau 2 montre que les nouveaux utilisateurs traités à raison de 150 mg deux fois par jour étaient plus jeunes (70,5 ans) que ceux traités à raison de 110 mg deux fois par jour (80,8 ans) ou ayant une posologie dite « Autres » (79,8 ans). Les nouveaux utilisateurs étaient aussi plus souvent des hommes parmi ceux traités à 150 mg deux fois par jour (59,3 %) par comparaison avec ceux recevant 110 mg deux fois par jour (43,3 %) ou une posologie dite « Autres » (41,2 %). La proportion des nouveaux utilisateurs en fonction des régions urbaines ou autres variait aussi d'une posologie à l'autre. La répartition étant plus uniforme chez les nouveaux utilisateurs recevant 110 mg deux fois par jour que chez ceux recevant 150 mg deux fois par jour ou une posologie dite « Autres ». Les nouveaux utilisateurs de dabigatran à raison de 150 mg deux fois par jour étaient aussi moins à risque d'événements thromboemboliques selon le score CHADS₂ et moins malades selon l'indice de comorbidité de Charlson. Finalement, les nouveaux utilisateurs de dabigatran recevant 150 mg deux fois par jour faisaient, en proportion, moins souvent usage de pilulier (11,1 %) et leur ordonnance initiale provenait moins souvent d'un médecin de famille (51,8 %) que les nouveaux utilisateurs des deux autres groupes posologiques. La différence entre les proportions observées était particulièrement marquée chez ceux du groupe à une posologie dite « Autres ». En effet, 83,3 % d'entre eux recevaient le dabigatran en pilulier à la date index et 71,7 % de ces individus avaient une ordonnance initiale provenant d'un médecin de famille.

Tableau 3 Répartition des nouveaux utilisateurs de dabigatran ou de warfarine du 20 avril 2011 au 19 avril 2012 assurés par le régime public d'assurance médicaments ayant une FANV* selon les antécédents et l'usage concomitant de certains médicaments

Antécédents et usage concomitant de certains médicaments	DABIGATRAN								WARFARINE	
	110 mg 2x /jr		150 mg 2x /jr		Autres posologies		TOTAL			
	N (3 536)	%	N (3 355)	%	N (789)	%	N (7 680)	%	N (5 160)	%
Antécédents de conditions médicales										
AVC ou ICT†	733	20,7	509	15,2	183	23,2	1 425	18,6	897	17,4
Insuffisance cardiaque	1 218	34,4	894	26,6	335	42,5	2 447	31,9	1 537	29,8
Infarctus du myocarde	795	22,5	671	20,0	213	27,0	1 679	21,9	1 355	26,3
Hypertension artérielle	3 026	85,6	2 692	80,2	685	86,8	6 403	83,4	4 240	82,2
Diabète	1 198	33,9	1 226	36,5	337	42,7	2 761	36,0	2 001	38,8
Maladie rénale chronique	155	4,4	100	3,0	37	4,7	292	3,8	440	8,5
Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose	8	0,2	5	0,1	2	0,3	15	0,2	12	0,2
Antécédents d'usage de certains médicaments										
Antiplaquettaires ou anticoagulants oraux‡	2 973	84,1	2 763	82,4	708	89,7	6 444	83,9	3 259	63,2
Anti-H ₂ ou IPP§	1 708	48,3	1 422	42,4	476	60,3	3 606	47,0	2 352	45,6
Usage concomitant de certains médicaments										
Anti-H ₂ ou IPP à la date index	84	2,4	57	1,7	26	3,3	167	2,2	544	10,5
Anti-H ₂ ou IPP dans les 60 jours	163	4,6	147	4,4	41	5,2	351	4,6	683	13,2
Médicaments augmentant la concentration sanguine du dabigatran¶	1 913	54,1	1 781	53,1	460	58,3	4 154	54,1	s.o.	s.o.
Médicaments diminuant la concentration sanguine du dabigatran**	1 835	51,9	1 559	46,5	532	67,4	3 926	51,1	s.o.	s.o.
Médicaments augmentant le risque de saignements lors de l'usage du dabigatran ou de la warfarine††	983	27,8	972	29,0	261	33,1	2 216	28,9	2 040	39,5

* Définie comme une occurrence d'un diagnostic de fibrillation auriculaire dans les six mois précédant la date d'amorce du dabigatran ou de la warfarine sans atteinte valvulaire.

† Accident vasculaire cérébral (AVC) ou ischémie cérébrale transitoire (ICT).

‡ Antécédent dans les trois mois précédant la date d'amorce du traitement anticoagulant visé. Antiplaquettaires (AAS, clopidogrel, prasugrel, ticagrélor) et anticoagulants oraux (nicoumalone et warfarine pour le dabigatran, dabigatran pour la warfarine).

§ Antécédent dans l'année précédant la date d'amorce du traitement anticoagulant visé. Antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

¶ Amiodarone, atorvastatine, clarithromycine, digoxine, kétoconazole, vérapamil.

|| s.o. = Sans objet.

** Anti-H₂, IPP, rifampicine.

†† AAS, AINS, clopidogrel, prasugrel, ticagrélor.

L'ensemble des nouveaux utilisateurs de dabigatran ayant une FANV avait moins souvent un antécédent de maladie rénale chronique (Δ -4,7 %), d'infarctus du myocarde (Δ -4,4 %) ou de diabète (Δ -2,8 %) comparativement aux nouveaux utilisateurs de warfarine répondant aux mêmes critères de sélection (tableau 3). Les autres antécédents considérés étaient tout autant prévalents (hyperthyroïdie ou thyrotoxicose) ou légèrement plus prévalents [AVC ou ICT (+1,2 %), hypertension artérielle (+1,2 %), insuffisance cardiaque (+2,1 %)] chez les 7 680 nouveaux utilisateurs de dabigatran que chez ceux ayant débuté la warfarine. Les proportions de nouveaux utilisateurs de dabigatran changeaient en fonction de la posologie en usage à la date index. Ainsi, les nouveaux utilisateurs traités à raison de 110 mg deux fois par jour avaient plus souvent les antécédents recherchés que les nouveaux utilisateurs traités à raison de 150 mg deux fois par jour. L'antécédent de diabète fait exception dans cette dernière comparaison.

Une proportion de 83,9 % de l'ensemble des nouveaux utilisateurs de dabigatran avait fait un usage récent d'un antiplaquettaire ou d'un anticoagulant oral conventionnel (warfarine ou nicoumalone). La warfarine a été utilisée, dans les trois mois précédant l'amorce du dabigatran, par 64,4 % des nouveaux utilisateurs de dabigatran (non indiqué dans le tableau 3); cette proportion était de 34,3 % pour l'AAS, de 4,3 % pour le clopidogrel et de 0,5 % pour la nicoumalone. En comparaison, 63,2 % des nouveaux utilisateurs de warfarine avaient un antécédent récent (dans les trois mois) d'usage d'un antiplaquettaire ou du dabigatran. L'AAS était l'antiplaquettaire le plus fréquemment retrouvé; 57,7 % des nouveaux utilisateurs de warfarine en avaient fait usage dans les trois mois précédant l'amorce de la warfarine. Environ le dixième des nouveaux utilisateurs de warfarine (10,5 %) a fait usage de clopidogrel et seulement 2,5 % des nouveaux utilisateurs ont fait usage de dabigatran dans les trois mois précédant l'amorce de la warfarine. La proportion de nouveaux utilisateurs de dabigatran ayant fait usage d'un antiplaquettaire ou d'un anticoagulant dans les trois mois précédant la date index variait peu selon la posologie.

Quoique l'antécédent d'usage d'anti- H_2 ou d'IPP dans l'année précédant la date index impliquait des proportions semblables chez les nouveaux utilisateurs de dabigatran (47,0 %) et chez ceux de warfarine (45,6 %), on constate qu'une plus forte proportion de nouveaux utilisateurs de warfarine avait débuté un traitement d'anti- H_2 ou d'IPP à la date index (Δ de +8,4 %) ou dans les deux mois suivant cette date (Δ de +8,7 %) par rapport à leur contrepartie sous dabigatran. Le pourcentage de nouveaux utilisateurs de dabigatran ayant fait usage d'un anti- H_2 ou d'un IPP dans l'année précédant la date index fluctuait d'un groupe posologique à l'autre. Il en était de même pour la proportion ayant débuté ce type de médicaments à la date index. Par contre, la proportion de nouveaux utilisateurs de dabigatran ayant débuté un anti- H_2 ou un IPP dans les deux mois suivant la date index était plus stable d'un groupe posologique à l'autre. Des anti- H_2 et des IPP, ce sont surtout les IPP qui étaient utilisés par les nouveaux utilisateurs de dabigatran ou de warfarine, et ce, tant dans l'année précédant la date index qu'à cette date ou dans les deux mois la suivant (non indiqué dans le tableau 3).

Plus de la moitié des nouveaux utilisateurs de dabigatran avait en concomitance au moins un des médicaments recherchés ayant le potentiel d'augmenter la concentration sanguine de cet anticoagulant (54,1 %). Les trois médicaments augmentant la concentration sanguine qui impliquaient les plus fortes proportions de nouveaux utilisateurs de dabigatran étaient l'atorvastatine (32,7 %), la digoxine (19,9 %) et l'amiodarone (11,3 %) (non indiqué dans le tableau 3). Peu de nouveaux utilisateurs ont fait un usage concomitant du dabigatran et de l'un

ou l'autre des trois autres médicaments considérés comme augmentant la concentration sanguine [clarithromycine (2,0 %), vérapamil (1,9 %), kétoconazole (0 %)].

En proportion, 51,1 % des nouveaux utilisateurs de dabigatran prenaient en concomitance au moins un des médicaments recherchés diminuant la concentration sanguine de cet anticoagulant. Les IPP (50,5 %) concernaient presque la totalité de ces nouveaux utilisateurs ayant au moins un médicament diminuant la concentration sanguine du dabigatran et peu ou presque aucun pour les anti-H₂ (1,6 %) et la rifampicine (0 %) (non indiqué dans le tableau 3).

L'usage en concomitance d'un ou de plusieurs médicaments augmentant le risque de saignement lors de l'usage du dabigatran était de 39,5 % chez les nouveaux utilisateurs de warfarine [AINS incluant l'AAS (37,9 %), AAS (35,1 %), clopidogrel (5,7 %), prasugrel (0,0 %), ticagrélor (0,0 %)]. Cette proportion était de 28,9 % chez ceux ayant débuté le dabigatran [AINS incluant l'AAS (28,2 %), AAS (22,2 %), clopidogrel (2,0 %), prasugrel (0,0 %), ticagrélor (0,0 %)].

La proportion de nouveaux utilisateurs de dabigatran qui avaient en concomitance au moins un des médicaments recherchés ayant le potentiel d'augmenter la concentration sanguine de ce médicament variait peu selon la posologie. Il en était de même pour la proportion de nouveaux utilisateurs de dabigatran ayant fait usage en concomitance d'un ou de plusieurs médicaments augmentant le risque de saignement lors de l'usage du dabigatran. Par rapport aux deux variables précédentes, on retrouvait en proportion, un peu plus de nouveaux utilisateurs de dabigatran ayant fait usage en concomitance de médicaments diminuant la concentration de cet anticoagulant chez ceux traités à raison de 110 mg deux fois par jour (51,9 %) que chez ceux ayant reçu 150 mg à la même fréquence (46,5 %).

Tableau 4 Nombre et répartition des nouveaux utilisateurs de dabigatran ou de warfarine du 20 avril 2011 au 19 avril 2012 ayant une FANV* et assurés par le régime public d'assurance médicaments selon les événements recherchés durant un suivi variant de 2 à 12 mois d'après l'historique disponible

Événements et concomitance d'usage	DABIGATRAN								WARFARINE	
	110 mg 2x /jr		150 mg 2x /jr		Autres posologies		TOTAL			
	N (3 536)	%	N (3 355)	%	N (789)	%	N (7 680)	%	N (5 160)	%
Événements										
AVC† ou embolie systémique	133	3,8	91	2,7	25	3,2	249	3,2	481	9,3
Saignement	119	3,4	74	2,2	25	3,2	218	2,8	144	2,8
Hospitalisation	1 303	36,8	1 002	29,9	385	48,8	2 690	35,0	3 518	68,2
Décès	146	4,1	43	1,3	45	5,7	234	3,0	270	5,2
Un ou plusieurs des précédents événements	1 380	39,0	1 071	31,9	393	49,8	2 844	37,0	3 651	70,8
Utilisation du dabigatran en concomitance à l'événement (ou de la warfarine selon le cas)										
AVC ou embolie systémique	96	2,7	72	2,1	14	1,8	182	2,4	408	7,9
Saignement	92	2,6	63	1,9	17	2,2	172	2,2	99	1,9
Hospitalisation	1 138	32,2	891	26,6	324	41,1	2 353	30,6	3 262	63,2
Décès	44	1,2	20	0,6	15	1,9	79	1,0	97	1,9

* Définie comme une occurrence d'un diagnostic de fibrillation auriculaire dans les six mois précédant la date d'amorce du dabigatran ou de la warfarine sans atteinte valvulaire.

† Accident vasculaire cérébral (AVC).

Chez les personnes avec une FANV, la proportion de nouveaux utilisateurs ayant au moins un des événements recherchés variait presque du simple au double, selon qu'il s'agissait des personnes du groupe dabigatran (37,0 %) ou warfarine (70,8 %) (tableau 4). Ce résultat semble attribuable surtout à la plus grande proportion d'hospitalisations observées chez les utilisateurs de warfarine. Pour sa part, la proportion de nouveaux utilisateurs ayant eu au moins un AVC ou une embolie systémique était de 9,3 % dans le groupe warfarine, soit près de trois fois celle du groupe faisant usage de dabigatran (3,2 %). Quant aux saignements, 2,8 % des nouveaux utilisateurs de dabigatran en ont soufferts, un pourcentage équivalent à celui observé chez les nouveaux utilisateurs de warfarine. Les données décrites ci-dessus doivent être interprétées avec prudence compte tenu de la répartition non aléatoire des personnes aux anticoagulants visés. L'état de santé davantage précaire des personnes du groupe warfarine par rapport à celui du groupe dabigatran rapporté par l'indice de Charlson témoigne de la non-similarité des deux groupes à la date index. L'indisponibilité des renseignements de la BDA MED-ECHO pour la période à l'étude au moment de l'analyse incite aussi une interprétation prudente de l'incidence d'événements par anticoagulant visé.

L'incidence d'événements recherchés variait d'un groupe posologique à l'autre chez les nouveaux utilisateurs de dabigatran. Par exemple, 39,0 % et 31,9 % des nouveaux utilisateurs de dabigatran avaient un ou plusieurs des événements recherchés, respectivement lorsque traités à raison de 110 mg deux fois par jour ou de 150 mg deux fois par jour de dabigatran, alors que 49,8 % des nouveaux utilisateurs ayant une posologie dite « Autres » étaient dans cette situation.

Le tableau 4 montre pour chacun des événements recherchés un usage concomitant du dabigatran ou de warfarine chez la plupart des nouveaux utilisateurs affectés par ces situations. Par exemple, 182 des 249 nouveaux utilisateurs de dabigatran avaient une ordonnance active de cet anticoagulant lors de la survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique. C'est l'événement hospitalisation qui montrait le plus grand écart (4,4 %) entre le pourcentage des nouveaux utilisateurs ayant une hospitalisation (35,0 %) et le pourcentage qui prenait le dabigatran en concomitance (30,6 %). Rappelons que pour chacune des colonnes du tableau 4, le dénominateur utilisé demeurait le même pour le calcul de la proportion ayant un événement que pour celui de la proportion en usage concomitant.

Un constat semblable à celui fait avec le dabigatran a pu être fait avec la warfarine au sujet de la fréquence de son usage lors des événements recherchés. Dans ce cas, l'écart observé était de tout au plus 5,5 % pour l'un ou l'autre des événements. L'écart observé pour chacun des groupes posologiques de dabigatran était de 7,7 % pour le groupe avec la posologie dite « Autres » et de 4,7 % pour le groupe recevant 110 mg deux fois par jour et de 3,3 % pour le groupe recevant 150 mg deux fois par jour.

Tableau 5 Persistance au traitement aux deux mois chez les nouveaux utilisateurs de dabigatran ou de warfarine du 20 avril 2011 au 19 avril 2012 ayant une FANV* et assurés en continu par le régime public d'assurance médicaments

Persistance au traitement	DABIGATRAN			WARFARINE	
	110 mg 2x /jr	150 mg 2x /jr	Autres posologies	TOTAL	
	%	%	%	%	%
2 mois	81,1	82,8	87,0	82,4	72,6
4 mois	81,4	82,7	83,5	82,2	66,6
6 mois	78,9	81,0	82,2	80,2	63,9
8 mois	78,3	80,8	81,4	79,7	59,5
10 mois	75,0	77,6	80,8	76,8	55,9
12 mois	76,1	78,7	80,2	77,7	55,7

* Définie comme une occurrence d'un diagnostic de fibrillation auriculaire dans les six mois précédant la date d'amorce du dabigatran ou de la warfarine sans atteinte valvulaire.

La persistance au traitement avec le dabigatran chez les nouveaux utilisateurs ayant une FANV assurés en continu par le RPAM était élevée et plutôt stable malgré une légère baisse au cours d'une année (tableau 5). Le pourcentage de nouveaux utilisateurs de warfarine persistant à leur traitement anticoagulant était inférieur à celui observé chez tous les sous-groupes de nouveaux utilisateurs de dabigatran. De plus, la différence observée entre la proportion de nouveaux utilisateurs persistant à leur anticoagulant s'accroissait avec le temps. Cette différence était d'environ 10 % à deux mois et augmentait à 22 % à 12 mois. Rappelons que les deux tiers des nouveaux utilisateurs de dabigatran ont d'abord fait usage de warfarine. Le transfert de la warfarine au dabigatran donne une fausse impression quant à la persistance à la warfarine.

La persistance observée selon la posologie du dabigatran à la date index demeure semblable quoique légèrement plus élevée chez les nouveaux utilisateurs ayant une posologie dite « Autres » par rapport à celle des deux autres groupes posologiques. La persistance observée aux deux mois était légèrement meilleure chez les nouveaux utilisateurs traités à raison de 150 mg deux fois par jour que chez ceux à 110 mg à la même fréquence.

La presque totalité des nouveaux utilisateurs de dabigatran était assuré par le RPAM en continu de la date index jusqu'à la fin du suivi disponible. Ce suivi variait de deux mois à un an ou jusqu'au décès si cet événement survenait avant la fin du suivi. La proportion assurée en continu était de 98,7 % pour les nouveaux utilisateurs de dabigatran et de 97,8 % pour les nouveaux utilisateurs de warfarine (non indiqué dans le tableau 5). La répartition des nouveaux utilisateurs de dabigatran selon le groupe posologique changeait peu cette statistique puisqu'elle se situait alors dans l'intervalle compris entre 97,2 % et 99,3 %.

6 DISCUSSION

Le dabigatran est inscrit sur la *Liste de médicaments* remboursés par le RPAM depuis le 20 avril 2011 et des restrictions sont appliquées à son remboursement dans le cadre du RPAM. Le guide d'usage optimal concernant l'anticoagulothérapie par le dabigatran en présence de FA édité par l'INESSS détaille des recommandations quant à l'usage de ce médicament.

Nouveaux utilisateurs de dabigatran et indication reconnue pour le paiement

Santé Canada a approuvé en octobre 2010 le dabigatran pour la prévention d'un AVC et d'une embolie systémique chez les adultes souffrant de FA pour qui l'anticoagulation systémique est indiquée. Or, entre le 20 avril 2011 et le 19 avril 2012, soit au cours de la première année de son inscription, un grand nombre d'individus inscrits au RPAM ont fait l'usage du dabigatran. En effet, 15 264 personnes ont été des nouveaux utilisateurs de dabigatran au cours de cette première année d'inscription. Il s'agit d'un nombre important, considérant la courte expérience avec ce médicament pour cette indication, l'absence d'un antidote contre l'effet du médicament et les restrictions imposées à son remboursement. Pour la même période, un nombre comparable d'individus ont reçu une première prescription de warfarine (16 403), et ce, en dépit du fait que la warfarine est remboursée sans restriction pour un plus grand nombre d'indications, alors que le remboursement du dabigatran ne devrait se limiter qu'à la FANV.

Un diagnostic de FA a été retrouvé chez 54,0 % des nouveaux utilisateurs de dabigatran dans les six mois précédant la date index. La recherche d'un tel diagnostic jusqu'en 1997 montre que 89,1 % des 15 264 nouveaux utilisateurs de dabigatran avaient cet antécédent. Compte tenu du fait que le paiement n'est autorisé que pour les patients avec FA, ce pourcentage élevé ne surprend pas. Il demeure néanmoins que 10,9 % des nouveaux utilisateurs de dabigatran n'ont aucun diagnostic de FA d'enregistré dans les quinze années précédentes. Des médecins pourraient avoir préféré le code de diagnostic arythmie, qui est plus général que le code de diagnostic de FA. Pour leur part, les nouveaux utilisateurs de warfarine avaient un diagnostic de FA dans une proportion de 34,3 % et de 42,1 % lorsque recherché dans les six mois précédant l'amorce du traitement ou jusqu'en 1997.

L'usage de la warfarine dans les trois mois précédant l'amorce du dabigatran était fréquent chez les nouveaux utilisateurs de dabigatran. En fait, les deux tiers des nouveaux utilisateurs de dabigatran ayant une FANV avaient fait usage de warfarine peu de temps avant de débiter le dabigatran. Étant donné l'indication reconnue pour le paiement du dabigatran, ces personnes devraient correspondre à des individus pour qui le contrôle de l'anticoagulation n'était pas dans l'écart thérapeutique visé. En contrepartie, il faut conclure que pour le tiers des nouveaux utilisateurs de dabigatran, le suivi de l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone n'était pas possible ou n'était pas disponible selon les conditions de paiement du dabigatran. Cette proportion apparaît élevée étant donné le nombre important de cliniques d'anticoagulothérapie ayant vu le jour au Québec au cours des dernières années et la participation du pharmacien dans le suivi de la warfarine depuis le projet de loi 90 [CMQ et OPQ, 2005]. L'accès à ces cliniques pourrait cependant être limité en raison d'un manque de ressources. De même, l'accès à un médecin de famille étant devenu plus difficile, cela peut se répercuter sur l'accès au suivi de la warfarine. La présente étude n'a pas permis de préciser la proportion de patients au Québec qui avaient un diagnostic de FA chez qui une anticoagulation était indiquée, mais qui n'avait pas débuté ce traitement. Les estimations relevées montrent que la warfarine ne serait utilisée que par au plus 55 % des

personnes admissibles à l'anticoagulothérapie, selon certaines études [Choudhry *et al.*, 2006; Go *et al.*, 1999; White *et al.*, 1999].

Choix de la posologie du dabigatran

La dose de 150 mg deux fois par jour de dabigatran est celle généralement recommandée étant donné qu'elle seule s'est avérée supérieure par rapport à la warfarine pour réduire le risque de survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique [Connolly *et al.*, 2009]. Or, dans la présente étude, une proportion légèrement plus forte de nouveaux utilisateurs de dabigatran utilisait la posologie de 110 mg deux fois par jour (46,8 %) comparativement à celle traitée avec 150 mg deux fois par jour (42,3 %). Cette observation attire l'attention. Il faut cependant considérer les caractéristiques associées à la clientèle âgée lors de la prescription du dabigatran [INESSS, 2012a]. Les personnes traitées à raison de 110 mg deux fois par jour étaient plus âgées que celles qui l'étaient à raison de 150 mg deux fois par jour.

Antécédents médicaux de la population à l'étude par comparaison avec celle de l'étude RE-LY

Lors de la présente étude, l'ensemble des participants étaient plus âgés et moins souvent des hommes comparativement aux participants à l'essai RE-LY (tableaux 2 et 6) [Connolly *et al.*, 2009]. Les nouveaux utilisateurs de dabigatran à raison de 150 mg deux fois par jour faisaient exception puisque leur âge moyen et le rapport homme/femme étaient semblables à ceux retrouvés dans l'étude RE-LY. Quant à la proportion des nouveaux utilisateurs de dabigatran selon leurs antécédents de conditions médicales, elle différait entre la présente étude et l'essai RE-LY, quelle que soit la posologie du dabigatran (tableau 6). Pour tous les antécédents évalués, dont quatre sont considérés dans le score CHADS₂, les proportions retrouvées au Québec chez les individus recevant 110 mg deux fois par jour étaient supérieures aux proportions retrouvées chez les participants à l'étude RE-LY. Conséquemment, seul le CHADS₂ des nouveaux utilisateurs de dabigatran de la présente étude traités à raison de 110 mg deux fois par jour était supérieur aux scores retrouvés dans RE-LY. Plusieurs critères devaient être respectés pour qu'une personne soit sélectionnée lors de l'essai RE-LY. Ces critères limitent la validité externe des résultats de cette étude. La prudence est requise lors de la mise en parallèle des résultats de la présente étude, qui est plus représentative de la situation clinique réelle, et de ceux de RE-LY.

L'insuffisance rénale est parmi les caractéristiques des personnes âgées qui rendent l'usage du dabigatran hasardeux [INESSS, 2012a; Santé Canada, 2012]. Dans la présente étude, la prévalence de la maladie rénale chronique était de 5,2 % chez les nouveaux utilisateurs de 110 mg de dabigatran deux fois par jour et de 3,5 % chez ceux faisant usage de 150 mg deux fois par jour. Les proportions observées de maladie rénale chronique sont faibles, mais l'insuffisance rénale chez la personne âgée est intimement liée au vieillissement et rarement le diagnostic principal d'une visite, donc vraisemblablement sous-déclarée.

Tableau 6 Certains résultats de l'essai RE-LY et du portrait d'usage* chez les assurés du régime public d'assurance médicaments (RPAM)

Caractéristiques	DABIGATRAN			
	RE-LY		Portrait d'usage, RPAM	
	110 mg 2x /jr	150 mg 2x /jr	110 mg 2x /jr	150 mg 2x /jr
Âge (ans)				
moyen ± écart type	71,4 ± 8,6	71,5 ± 8,8	80,8 ± 6,4	70,5 ± 7,3
Sexe masculin (%)	64,3	63,2	43,3	59,3
Score CHADS₂†				
moyen ± écart type	2,1 ± 1,1	2,2 ± 1,2	2,89 ± 1,3	2,0 ± 1,2
Antécédents de conditions médicales (%)				
AVC ou ICT†	19,9	20,3	20,7	15,2
Insuffisance cardiaque	32,2	31,8	34,4	26,6
Infarctus du myocarde	16,8	16,9	22,5	20,0
Hypertension artérielle	78,8	78,9	85,6	80,2
Diabète	23,4	23,1	33,9	36,5
Usage d'autres médicaments (%)				
Acide acétylsalicylique (AAS)				
Dans les trois mois précédant la date index	s.o.‡	s.o.	34,1	33,7
À la date index	40,0	38,7	s.o.‡	s.o.
En concomitance au dabigatran à la date index ou durant le suivi §	s.o.	s.o.	22,2	21,0
Amiodarone				
Dans les trois mois précédant la date index	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
À la date index	10,4	10,9	s.o.	s.o.
En concomitance au dabigatran à la date index ou durant le suivi	s.o.	s.o.	11,1	11,0
Anti-H₂				
Dans les trois mois précédant la date index	s.o.	s.o.	1,7	1,5
À la date index	3,7	4,0	s.o.	s.o.
En concomitance au dabigatran à la date index ou durant le suivi	s.o.	s.o.	1,5	1,4
Digoxine				
Dans les trois mois précédant la date index	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
À la date index	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
En concomitance au dabigatran à la date index ou durant le suivi	s.o.	s.o.	21,2	17,8
Inhibiteurs de la pompe à protons				
Dans les trois mois précédant la date index	s.o.	s.o.	47,7	41,8
À la date index	13,5	13,9	s.o.	s.o.
En concomitance au dabigatran à la date index ou durant le suivi	s.o.	s.o.	51,3	46,0
Statines				
Dans les trois mois précédant la date index	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
À la date index	44,9	43,9	s.o.	s.o.
En concomitance au dabigatran à la date index ou durant le suivi	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
Atorvastatine				
Dans les trois mois précédant la date index	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
À la date index	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
En concomitance au dabigatran à la date index ou durant le suivi	s.o.	s.o.	31,4	33,5
Événements (%)				
AVC¶ ou embolie systémique	1,5	1,1	3,8	2,7
Saignement	2,7	3,1	3,4	2,2
Hospitalisation	19,4	20,2	36,8	29,9
Décès	3,8	3,6	4,1	1,3

* Plus spécifiquement, chez les nouveaux utilisateurs de dabigatran du 20 avril 2011 au 19 avril 2012 ayant une occurrence récente d'un diagnostic de fibrillation auriculaire sans atteinte valvulaire.

† L'outil de stratification du risque thromboembolique CHADS₂ attribue un point en présence d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle, d'un âge de 75 ans ou plus ou de diabète, et deux points en cas d'antécédent d'AVC ou d'ischémie cérébrale transitoire (ICT).

‡ s.o. = Sans objet.

§ L'ordonnance du médicament devait débiter à l'amorce du dabigatran ou après.

¶ Accident vasculaire cérébral (AVC).

Dans la présente étude, selon les BDA consultées, environ le tiers des nouveaux utilisateurs de dabigatran prenait de l'AAS dans les trois mois précédant la date index et environ le quart en a fait usage en concomitance avec le dabigatran (tableau 6). Comme l'AAS est accessible sans ordonnance, il est possible que d'autres patients en aient fait usage et que les BDA ne contiennent par l'information. Lors de l'essai RE-LY, dans lequel tous les sujets ont été questionnés spécifiquement sur cette question, environ 40,0 % des participants prenaient de l'AAS à la date index (tableau 6).

L'usage des IPP concernait une proportion élevée et croissante de nouveaux utilisateurs de la période avant la date index (47,7 % et 41,8 % pour le dabigatran 110 mg deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour respectivement) à celle impliquant un usage concomitant (51,3 % et 46,0 % pour le dabigatran 110 mg deux fois par jour et 150 mg deux fois par jour respectivement) au dabigatran (tableau 6). Il est possible que les craintes de saignements gastro-intestinaux ou autres aient été plus grandes chez la population la plus malade, soit celle ayant reçu la plus petite dose de dabigatran. Les IPP n'étaient en usage que chez environ 14,0 % des participants au début de l'étude RE-LY (tableau 6) [Connolly *et al.*, 2009].

Les participants à notre étude sont assez semblables à ceux de RE-LY pour ce qui est de l'amiodarone. Il semble en être de même pour les statines sachant que l'atorvastatine est la molécule la plus prescrite de cette classe de produits.

Interactions médicamenteuses potentielles

Plusieurs produits ont le potentiel d'augmenter la concentration sanguine du dabigatran. Toutefois, le kétoconazole est le seul produit dont l'usage est contre-indiqué en présence de ce dernier. Or, aucun cas d'usage concomitant de ce médicament n'a été répertorié dans la présente étude. Pour sa part, le vérapamil requiert un espacement de deux heures entre sa prise et celle du dabigatran. Son usage a été répertorié chez 1,9 % des nouveaux utilisateurs. Les BDA ne permettent cependant pas d'investiguer si la consigne d'administration est respectée. L'amiodarone, l'atorvastatine et la digoxine étaient les trois médicaments les plus souvent retrouvés en concomitance avec le dabigatran parmi ceux recherchés pouvant en augmenter la concentration sanguine. L'usage concomitant d'amiodarone et d'atorvastatine, la seule statine pour laquelle il existe des données sur l'augmentation provoquée sur la concentration sanguine du dabigatran, concernait le dixième et le tiers respectivement des nouveaux utilisateurs de dabigatran dans la présente étude (tableau 6) [AHFS, 2012; APC, 2012; INESSS, 2012b]. Environ le cinquième des nouveaux utilisateurs de dabigatran faisait usage de la digoxine. Bien qu'aucune consigne claire d'ajustement ne soit recommandée lors de l'usage du dabigatran en concomitance avec ces médicaments, l'usage de l'amiodarone et du dabigatran est préoccupant étant donné que l'exposition au dabigatran serait accrue de 60 % en présence de l'amiodarone [APC, 2012]. En dépit des résultats plutôt rassurants quant à l'usage concomitant de médicaments augmentant la concentration sanguine du dabigatran, la prudence s'impose lorsque l'on ajoute ou retire un tel médicament, même si aucun ajustement n'est recommandé ou clairement défini pour cet anticoagulant [INESSS, 2012b]. Par exemple, la situation mérite probablement plus d'attention notamment chez les patients recevant le dabigatran à la dose de 150 mg deux fois par jour pour lesquels la clairance à la créatinine dépasse légèrement 50 ml/min. Dans la présente étude, les proportions d'usage en concomitance des médicaments ayant le potentiel d'augmenter l'exposition au dabigatran étaient semblables dans les groupes recevant 110 mg et 150 mg.

Certains autres médicaments ont la capacité de réduire l'exposition au dabigatran. Par contre, seule l'association rifampicine-dabigatran devrait être évitée [INESSS, 2012a]. Deux personnes seulement ont utilisé la rifampicine et le dabigatran en concomitance dans la présente étude. Pour leur part, les IPP (3 880) concernaient une beaucoup plus grande proportion de nouveaux utilisateurs. Les IPP en usage concomitant au dabigatran réduiraient la concentration sanguine de cet anticoagulant de 11 % à 30 % [INESSS, 2012b]. Aucun ajustement de dose n'est toutefois recommandé dans ce cas [INESSS, 2012a]. Enfin, l'usage concomitant des anti-H₂ et du dabigatran concernait moins de nouveaux utilisateurs. En effet, seulement 120 nouveaux utilisateurs prenaient en concomitance un anti-H₂. La conduite recommandée est d'administrer le dabigatran deux heures avant un anti-H₂ [INESSS, 2012a]. La prudence s'impose lorsque l'on ajoute ou retire un médicament diminuant la concentration sanguine du dabigatran même si aucun ajustement de dose du dabigatran n'est recommandé [INESSS, 2012b]. La situation mérite probablement encore plus d'attention chez certaines clientèles, notamment les patients recevant le dabigatran à la dose de 110 mg deux fois par jour, pour ce qui est des médicaments réduisant l'exposition au dabigatran. Dans la présente étude, les proportions d'usage en concomitance des médicaments ayant le potentiel de réduire l'exposition au dabigatran étaient grandes et légèrement supérieures dans le groupe recevant 110 mg deux fois par jour de dabigatran.

Quant à l'usage de médicaments augmentant clairement le risque de saignement, il était retrouvé en concomitance avec le dabigatran chez 28,9 % des nouveaux utilisateurs de dabigatran. L'usage concomitant par médicament impliquait une proportion de 22,2 % pour l'AAS, 28,2 % pour les AINS (incluant l'AAS), 2,0 % pour le clopidogrel, 0,0 % pour le prasugrel et 0,0 % pour le ticagrélor. L'AAS était donc, de loin, le plus prescrit des médicaments considérés comme augmentant le risque de saignement lors de l'usage du dabigatran. Il est important de rappeler que l'AAS, même à faible dose, augmente le risque de saignement en concomitance avec le dabigatran. Sans tout expliquer, le remboursement sans condition pour l'AAS, contrairement aux trois autres antiplaquettaires recherchés, n'est sûrement pas étranger à cette situation. De surcroît, l'AAS est un médicament accessible sans ordonnance. Il est donc possible que plusieurs autres personnes en aient fait usage sans qu'on le sache. L'outil d'usage optimal sur l'anticoagulothérapie par le dabigatran dans le traitement de la FA édité par l'INESSS recommande d'éviter ces associations dans la mesure du possible [INESSS, 2012a]. Évidemment, une analyse clinique des risques et des bénéfices est requise pour prendre une décision éclairée à cet égard.

Survenue des événements recherchés

La façon de signaler l'incidence d'AVC ou d'embolie systémique, de saignement majeur, d'hospitalisation ou de décès n'impliquait pas le même intervalle de temps dans l'essai RE-LY que dans la présente étude. L'essai RE-LY indique une incidence annuelle par événement alors que la présente étude a permis d'estimer l'incidence par événement lors d'un suivi variant de 2 à 12 mois. On peut néanmoins conclure, étant donné les différences de pourcentages observées, que l'incidence d'événements était supérieure dans la présente étude par rapport à celles de RE-LY, sauf pour les saignements et les décès spécifiquement chez le sous-groupe traité avec le dabigatran 150 mg deux fois par jour (tableau 6). Le score CHADS₂ et l'indice de comorbidité de Charlson inférieurs chez les utilisateurs recevant 150 mg deux fois par jour, en comparaison de ceux recevant 110 mg, pourraient expliquer en partie les différences d'événements observées entre ces deux sous-groupes dans la présente étude (tableaux 2 et 6). Une telle différence entre les

caractéristiques de base des participants n'était pas présente au départ dans l'étude RE-LY, l'attribution des deux posologies de dabigatran étant effectuée au hasard pour contrôler les biais.

De plus, dans la présente étude, la sélection non aléatoire a aussi causé des inégalités entre les groupes de nouveaux utilisateurs de warfarine et de dabigatran souffrant de FANV. En effet, l'indice de comorbidité de Charlson montre que les nouveaux utilisateurs de warfarine avaient plus de maladies que les nouveaux utilisateurs de dabigatran et étaient, par conséquent, plus susceptibles de subir un événement, notamment une hospitalisation. De plus, la plus grande proportion de nouveaux utilisateurs de warfarine que de dabigatran qui ont un antécédent d'infarctus du myocarde et de maladie rénale chronique et qui ne sont pas intégrés dans le CHADS₂ pourrait expliquer en partie l'incidence plus élevée de décès et d'hospitalisation chez les nouveaux utilisateurs de warfarine.

La décision de prescrire un médicament est influencée, entre autres, par les caractéristiques cliniques d'un malade. La conformité à l'indication reconnue de paiement s'ajoute pour la prescription d'un médicament d'exception comme le dabigatran. Cette situation crée un biais. Les personnes sous dabigatran peuvent avoir des caractéristiques différentes de celles des personnes sous warfarine. C'est d'ailleurs ce que montre la présente étude. Il était au-delà de la portée de notre étude d'estimer statistiquement si les proportions plus élevées de certains événements étaient spécifiques à l'utilisation de la warfarine ou du dabigatran.

Une analyse de sensibilité a été effectuée pour évaluer l'effet d'un multiplicateur de 1,2 fois et de 1,5 fois la durée de traitement de la dernière ordonnance précédant l'événement. Ces deux multiplicateurs pouvaient majorer la répartition des utilisateurs courants ou passés de dabigatran au moment de l'événement. Les multiplicateurs de 1,2 fois et de 1,5 fois la durée de traitement de l'ordonnance ont toutefois eu peu d'effets sur la répartition des utilisateurs courants ou passés de dabigatran au moment de l'événement. En termes de proportion de nouveaux utilisateurs ayant un événement recherché, ces multiplicateurs ont fait augmenter les proportions de 0,1 % à 2,2 % par rapport à la répartition appliquant un critère plus strict, soit la présence d'une ordonnance active de dabigatran lors de l'événement recherché. Par exemple, pour l'événement hospitalisation, l'assouplissement du critère de recherche d'une ordonnance active a haussé la proportion de nouveaux utilisateurs ayant un traitement de dabigatran en concomitance de 30,6 % à 31,9 % puis à 32,9 % avec respectivement un multiplicateur de 1, de 1,2 et de 1,5.

Persistance au traitement et usage d'un pilulier

La présente étude montre qu'à un an, 76,1 % des nouveaux utilisateurs de dabigatran à raison de 110 mg deux fois par jour étaient persistants au traitement et encore davantage ceux à 150 mg deux fois par jour (78,7 %). Dans l'étude RE-LY, le pourcentage des participants ayant arrêté leur traitement à un an était de 15 % chez les sujets recevant le dabigatran 110 mg deux fois par jour et de 16 % chez ceux à 150 mg deux fois par jour [Connolly *et al.*, 2009]. À deux ans, ce pourcentage était de 21 % pour chacun des deux groupes posologiques. La persistance estimée lors de l'essai clinique semble ainsi supérieure à celle observée lors d'une étude où l'on ne fait qu'observer une population sans intervenir sur le cours naturel des choses. D'autre part, l'indication de paiement du dabigatran dans le RPAM impliquait un usage antérieur de warfarine chez les deux tiers des nouveaux utilisateurs de dabigatran. Le transfert de la warfarine au dabigatran donne une fausse impression quant à la persistance à la warfarine alors que c'est l'intention du prescripteur de la cesser. Les nouveaux utilisateurs de dabigatran ont pour la plupart utilisé, juste avant, de la warfarine pour prévenir un AVC ou une embolie systémique. Ces

nouveaux utilisateurs de dabigatran sont en quelque sorte davantage des utilisateurs prévalents qu'incidentes. Les utilisateurs prévalents ont par définition persisté dans l'usage du médicament, ce qui peut être corrélé avec un meilleur niveau d'instruction et un comportement plus enclin à rechercher une aide médicale, particulièrement si le médicament étudié traite une condition asymptomatique [Glynn *et al.*, 2006; 2001]. Ces quelques résultats sur la persistance comblent en partie le manque de données signalé par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) sur l'évaluation de l'adhésion aux nouveaux anticoagulants oraux dans les conditions réelles d'usage [ACMTS, 2012].

La persistance au traitement avec le dabigatran ne semblait pas influencée par l'usage de pilulier. En effet, malgré la forte proportion des nouveaux utilisateurs traités avec une posologie de dabigatran dite « Autres » ayant fait usage d'un pilulier à la date index, la persistance de ces derniers à ce traitement était semblable à celle observée chez les nouveaux utilisateurs traités à raison de 110 mg ou de 150 mg deux fois par jour. La persistance à deux mois fait exception, car elle est plus élevée d'au moins 4 % par rapport à celle observée dans les deux autres groupes posologiques. Toutefois, l'évaluation de l'usage du pilulier seulement à la date index rend cette mesure peu précise pour considérer si cet outil influence la persistance au traitement. Par ailleurs, l'usage fréquent du pilulier chez les nouveaux utilisateurs de dabigatran nous interpelle étant donné la recommandation retrouvée dans la monographie selon laquelle il faut garder le dabigatran dans son emballage d'origine [APC, 2012]. En moyenne, environ 25 % des nouveaux utilisateurs de cet anticoagulant et 80 % de ceux sous une posologie dite « Autres » faisaient usage d'un pilulier à la date index. Sans grande surprise, l'usage d'un pilulier semble plus fréquent dans les groupes posologiques où l'âge est le plus élevé et où le score de comorbidités est le plus haut. Rappelons qu'au Québec, l'usage d'un pilulier est remboursé pour les personnes âgées prenant plusieurs médicaments et ayant des troubles cognitifs. L'arrivée de nouveaux anticoagulants comme le rivaroxaban ou l'apixaban, qui ne requièrent pas d'être maintenus dans leur emballage d'origine, pourrait être intéressante pour les personnes qui font usage d'un pilulier.

Les proportions de nouveaux utilisateurs persistant à leur traitement avec le dabigatran fluctuaient selon le multiplicateur de durée d'ordonnance utilisé et l'intervalle de temps considéré. Cette fluctuation était toujours à l'avantage des multiplicateurs de 1,2 et de 1,5, mais s'atténuait avec le temps. Ainsi, à deux mois suivant la date index, les proportions de nouveaux utilisateurs satisfaisant les critères de sélection et persistant dépassaient de 9,3 % à 10,8 % par rapport aux estimations plus prudentes pour les deux principales posologies. Cette différence à la hausse était de 2,2 % à 5,9 % après 12 mois de suivi.

La proportion des nouveaux utilisateurs de warfarine persistant à leur traitement variait aussi selon le multiplicateur de durée d'ordonnance utilisé. Évidemment, plus le critère s'assouplissait, plus la persistance au traitement augmentait. Cette tendance était plus forte par contre chez les nouveaux utilisateurs de warfarine. Les arrêts temporaires de la prise de warfarine, que peuvent dicter des résultats de RIN trop élevés, pourraient être en partie responsables des mesures de persistance inférieures observées lorsque le critère de mesure le plus strict était appliqué. L'analyse de sensibilité effectuée avec un multiplicateur de 1,2 fois ou de 1,5 fois la durée de traitement de l'ordonnance précédente n'a cependant pas amélioré la persistance à la warfarine par rapport à celle au dabigatran 12 mois après la date index.

Arrêts de traitement

Les abandons plus nombreux dans les groupes recevant le dabigatran lors de l'étude RE-LY peuvent s'expliquer par la survenue plus fréquente de dyspepsie pour les sujets recevant le dabigatran 110 mg et 150 mg que pour ceux recevant la warfarine. Dans la présente étude, il n'était pas possible de recenser cet effet indésirable. Cependant, les nouveaux utilisateurs ayant une FANV présentaient dans une forte proportion un antécédent d'usage d'anti-H₂ ou d'IPP dans l'année précédant la date index, soit de 42,4 % à 60,3 % selon le groupe posologique de dabigatran et de 45,6 % pour le groupe recevant la warfarine. En 2010, la prévalence de l'usage d'IPP était de 34,1 % chez les personnes âgées de 65 ans ou plus couvertes par le RPAM [INESSS, 2012c]. Les proportions de nouveaux utilisateurs de dabigatran ayant débuté un nouveau traitement d'anti-H₂ sous prescription ou d'IPP à la date index ou dans les deux mois suivant cette date étaient nettement plus faibles que les valeurs précédentes. Effectivement, les proportions des nouveaux utilisateurs dans cette situation ne variaient que de 2,2 % à 4,6 % pour les nouveaux utilisateurs de dabigatran toutes posologies confondues. En comparaison, 10,5 % et 13,2 % des nouveaux utilisateurs de warfarine ayant une FANV avaient respectivement débuté ces médicaments à la date index ou l'avaient fait dans les deux mois suivant cette date. L'usage accru d'anti-H₂ sous prescription ou d'IPP chez les nouveaux utilisateurs de warfarine pourrait être interprété comme un indicateur d'une moins bonne tolérance digestive à la warfarine qu'au dabigatran, à l'inverse de ce qui est observé dans l'étude RE-LY. La moins bonne tolérance digestive pouvant elle-même expliquer en partie les mesures de persistance inférieures observées avec la warfarine par rapport à celles avec le dabigatran. Il se pourrait aussi que ce soit la fréquence plus élevée de comorbidités chez les nouveaux utilisateurs de warfarine par rapport à celle observée chez ceux sous dabigatran qui ait incité les prescripteurs à amorcer un anti-H₂ ou un IPP à la date index ou dans les deux mois suivants. Une autre explication possible serait la pratique de prescrire un IPP à une personne âgée traitée avec de la warfarine si elle a des facteurs de risque de saignements gastro-intestinaux ou qu'elle fait usage d'AAS ou d'AINS.

Limites

L'étude comportait certaines limites. Les limites étaient surtout inhérentes à l'utilisation de BDA qui ne sont pas spécifiquement conçues pour ce type de recherche. Premièrement, l'étude planifiée n'a pas permis de dresser un portrait complet de l'usage du dabigatran au Québec en raison du fait que les BDA utilisées ne donnent pas de renseignements sur l'ensemble de la population du Québec, mais seulement sur les personnes couvertes par la portion publique du RGAM. De plus, l'étude n'a permis d'examiner l'usage que chez les personnes inscrites au RPAM de façon continue pendant au moins un an avant la date index; or, plusieurs personnes parmi les AD et les PAFDR sont inscrites de façon discontinue, passant du régime public à un régime privé ou inversement. Toutefois, considérant que la clientèle atteinte de FA est âgée (les individus recevant le dabigatran avaient en moyenne 76,2 ans), cette limite prend beaucoup moins d'importance. En effet, près de 92,5 % des personnes de 65 ans ou plus sont assurées par le RPAM [RAMQ, 2009]. Dans les faits, 98,7 % et 97,8 % respectivement des nouveaux utilisateurs de dabigatran et de warfarine ayant une FANV étaient assurés en continu de la date index jusqu'à la fin de la période à l'étude ou au décès.

Une autre limite provient du fait que nous avons utilisé les diagnostics médicaux apparaissant au fichier des demandes de paiement des médecins à la RAMQ. Ce fichier comprend un seul code de diagnostic par consultation médicale. Ce code devrait correspondre à la raison principale de consultation. Il est impossible de connaître les diagnostics secondaires associés à la consultation.

Ainsi, l'indication pour laquelle le dabigatran ou la warfarine a été utilisé ne pouvait pas toujours être documentée. L'absence de l'un ou l'autre des diagnostics à l'étude au fichier ne peut pas être interprétée comme une confirmation de l'absence de la maladie visée chez l'utilisateur. De plus, seules les visites médicales remboursées à l'acte ont été considérées. Un diagnostic de FA a néanmoins été trouvé chez 89,1 % des nouveaux utilisateurs de dabigatran lorsque la recherche se faisait de la date index jusqu'en 1997.

Il est également important de savoir que le fichier des services pharmaceutiques administré par la RAMQ est composé de données de facturation seulement. Les personnes ont donc fait l'achat de leurs médicaments, mais il était impossible de savoir si elles prenaient réellement leurs médicaments ou comment elles les prenaient. Il était également impossible d'évaluer la consommation des médicaments à l'étude obtenus sous forme d'échantillons de même que la consommation de médicaments de vente libre, plus particulièrement l'AAS et les anti-H₂. Aussi, la définition de nouvel utilisateur, fondée sur la non-utilisation de dabigatran ou de warfarine depuis au moins un an, faisait en sorte que parmi les nouveaux utilisateurs pouvaient être inclus des cas de récurrence.

Le dabigatran est couvert par le RPAM selon certaines conditions seulement. Celles-ci devraient favoriser la prescription du dabigatran de préférence aux personnes dont le RIN est difficile à contrôler ou à suivre. Il est donc probable qu'on se retrouve avec des groupes de personnes sous dabigatran et sous warfarine qui ne sont pas semblables, même si plusieurs critères d'inclusion et d'exclusion ont été appliqués afin de contrôler les biais de sélection. Le score CHADS₂ et celui de Charlson témoignent de ces différences. Ainsi, les fréquences d'événements liés à l'efficacité clinique et à la sécurité du dabigatran et de la warfarine ont été examinées, mais les risques relatifs n'ont pas été estimés puisque les personnes recevant ces anticoagulants sont différentes.

L'accès à des sources additionnelles de données comme le fichier des décès et le fichier MED-ECHO aurait permis d'estimer avec une plus grande précision l'incidence des événements comme un AVC et une embolie systémique ou un saignement majeur. Malheureusement, l'usage de ces deux fichiers ne se prête pas à des analyses de données dont l'historique est de moins de neuf mois. Par exemple, les données MED-ECHO d'avril 2011 à mars 2012 ne sont disponibles que depuis janvier ou février 2013.

Finalement, les sources de données consultées n'apportent des précisions ni sur les paramètres cliniques (p. ex., le poids, la gravité de la condition, la durée de la FA, l'adhésion au traitement, le RIN, la fonction rénale) ni sur les paramètres comportementaux (p. ex., les habitudes de vie, la diète, la consommation d'alcool, le tabagisme, etc.). La possession de telles données nous aurait permis de dresser un meilleur profil des sujets à l'étude.

7 CONCLUSION

La présente étude a permis de décrire les nouveaux utilisateurs de dabigatran. Un tel aperçu de la pratique montre une croissance très rapide de l'usage du dabigatran durant l'année suivant son inscription comme médicament d'exception sur la *Liste de médicaments couverts* par le RPAM. La warfarine a été utilisée par les deux tiers des nouveaux utilisateurs de dabigatran dans les trois mois précédant l'amorce du dabigatran. On peut penser que pour ces personnes, l'anticoagulation avec la warfarine ne se trouvait pas dans l'écart thérapeutique visé. Le tiers restant des nouveaux utilisateurs de dabigatran pourrait avoir été autorisé parce qu'il n'était pas possible de faire le suivi de l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone ou encore que ce suivi n'était pas disponible tel que prévu dans l'indication reconnue pour le paiement. L'usage souvent difficile de la warfarine en pratique courante, entre autres à cause de son index thérapeutique étroit et de ses interactions alimentaires et médicamenteuses, pourrait constituer un autre facteur lié à la croissance rapide de l'usage du dabigatran. Il demeure néanmoins qu'indépendamment des raisons justifiant l'usage du dabigatran, il apparaît surprenant que ce médicament moins connu et sans antidote soit utilisé par autant de personnes assurées par le RPAM, et ce, surtout dans le contexte où il devrait être en deuxième intention de traitement.

Une plus forte proportion de nouveaux utilisateurs de dabigatran utilisait la posologie de 110 mg deux fois par jour, même si c'est la posologie de 150 mg deux fois par jour qui s'est montrée supérieure à la warfarine pour prévenir un AVC ou une embolie systémique. Il faut dire que le dabigatran à 110 mg deux fois par jour s'est avéré non inférieur à la warfarine et que les nouveaux utilisateurs traités à cette posologie étaient plus âgés et davantage touchés par les antécédents médicaux recherchés que ceux sous 150 mg deux fois par jour. Il en était de même pour les événements recherchés lors du suivi.

Parmi les 14 médicaments pouvant interagir avec le dabigatran recherchés en usage concomitant, l'AAS, l'amiodarone, l'atorvastatine, la digoxine et les IPP concernaient des proportions significatives de nouveaux utilisateurs. L'AAS est le seul de ces médicaments pour lequel l'outil d'usage optimal sur l'anticoagulothérapie par le dabigatran dans le traitement de la FA édité par l'INESSS recommande d'éviter l'usage dans la mesure du possible. La prudence s'impose quant à l'ajout ou au retrait de l'amiodarone, de l'atorvastatine, de la digoxine ou d'un IPP. D'après les statistiques liées aux nouveaux traitements d'IPP dans les deux mois suivant l'amorce des anticoagulants oraux, la tolérance gastro-intestinale au traitement anticoagulant semblait supérieure chez les nouveaux utilisateurs de dabigatran que chez les nouveaux utilisateurs de warfarine. Il se pourrait que ce soit plutôt la fréquence plus élevée de comorbidités chez les nouveaux utilisateurs de warfarine par rapport à celle observée chez ceux sous dabigatran qui ait incité les prescripteurs à amorcer un anti-H₂ ou un IPP à la date index ou dans les deux mois après. Les médecins étaient peut-être aussi plus réticents à initier la double thérapie AAS-dabigatran, préférant plutôt associer l'AAS à la warfarine, ce qui nécessite souvent l'ajout d'un anti-H₂ ou d'un IPP.

Cette étude montre aussi que plus des trois quarts des nouveaux utilisateurs de dabigatran avaient une ordonnance active de cet anticoagulant 12 mois après la date index. L'usage d'un pilulier n'a pas semblé influencer la persistance au traitement. Il n'en demeure pas moins qu'en moyenne, environ le quart des nouveaux utilisateurs recevaient leur dabigatran en pilulier malgré la recommandation du fabricant de garder le médicament dans son emballage d'origine. L'arrivée de nouveaux anticoagulants comme le rivaroxaban ou l'apixaban, qui ne requièrent pas

ces précautions, pourrait être intéressante pour les individus chez qui l'usage du pilulier est avantageux.

La fréquence d'événements liés à l'efficacité et à la sécurité du dabigatran et de la warfarine a été estimée mais non comparée en profondeur puisque les conditions cliniques des personnes recevant ces anticoagulants sont différentes. En effet, comme les personnes couvertes par le RPAM n'ont un remboursement du dabigatran que dans certaines conditions, il en résulte que le dabigatran serait surtout donné aux personnes dont le RIN est difficile à contrôler ou à suivre. Ainsi, on obtient deux groupes qui ne sont pas comparables avec potentiellement quelques facteurs confondants. D'autres limites liées à l'usage des BDA, comme la disponibilité des diagnostics, suggèrent une interprétation prudente des résultats du portrait.

Les données analysées fournissent un portrait de l'usage actuel du dabigatran et permettront à l'INESSS d'effectuer un suivi de cet anticoagulant deux ans après son inscription à la *Liste de médicaments*. Cette surveillance rétrospective pourrait mener à l'identification de sous-groupes de la population chez qui l'usage du dabigatran n'est pas optimal et pour lesquels des interventions pourraient être nécessaires. Le respect accru de l'indication de paiement qui donne la priorité à l'usage de la warfarine plutôt que du dabigatran pourrait être l'une des cibles à envisager lors de ces interventions. De plus, il serait souhaitable d'évaluer si la fonction rénale est mesurée au moins une fois par année chez les personnes de plus de 75 ans ou présentant une insuffisance rénale modérée, et si ces résultats sont considérés régulièrement pour juger si l'ajustement de la posologie du dabigatran est nécessaire ou s'il doit être cessé.

ANNEXE A

Répartition des nouveaux utilisateurs de dabigatran du 20 avril 2011 au 19 avril 2012 assurés par le régime public d'assurance médicaments selon les antécédents et l'usage concomitant de certains médicaments

Antécédents et usage concomitant de certains médicaments	DABIGATRAN							
	110 mg 2x /jr		150 mg 2x /jr		Autres posologies		TOTAL	
	N (7 151)	%	N (6 462)	%	N (1 651)	%	N (15 264)	%
Antécédents de conditions médicales								
AVC ou ICT*	1 483	20,7	979	15,2	378	22,9	2 840	18,6
Insuffisance cardiaque	2 754	38,5	1 867	28,9	766	46,4	5 387	35,3
Infarctus du myocarde	1 915	26,8	1 516	23,5	494	29,9	3 925	25,7
Hypertension artérielle	6 127	85,7	5 138	79,5	1 428	86,5	12 693	83,2
Diabète	2 640	36,9	2 528	39,1	722	43,7	5 890	38,6
Maladie rénale chronique	374	5,2	223	3,5	93	5,6	690	4,5
Hyperthyroïdie ou thyrotoxicose	53	0,7	71	1,1	21	1,3	145	0,9
Antécédents d'usage de certains médicaments								
Antiplaquettaires ou anticoagulants oraux autres que le dabigatran†	6 174	86,3	5 481	84,8	1 519	92,0	13 174	86,3
Anti-H ₂ ou IPP‡	3 570	49,9	2 760	42,7	1 009	61,1	7 339	48,1
Usage concomitant de certains médicaments								
Anti-H ₂ ou un IPP à la date index	130	1,8	87	1,3	39	2,4	256	1,7
Anti-H ₂ ou un IPP dans les 60 jours	293	4,1	248	3,8	77	4,7	618	4,0
Médicaments augmentant la concentration sanguine du dabigatran§	3 874	54,2	3 440	53,2	923	55,9	8 237	54,0
Médicaments diminuant la concentration sanguine du dabigatran¶	3 806	53,2	3 020	46,7	1 102	66,7	7 928	51,9
Médicaments augmentant le risque de saignements lors de l'usage du dabigatran	2 154	30,1	2 064	31,9	571	34,6	4 789	31,4

* Accident vasculaire cérébral (AVC) ou ischémie cérébrale transitoire (ICT).

† Antécédent dans les trois mois précédant la date d'amorce du traitement anticoagulant visé. Antiplaquettaires (AAS, clopidogrel, prasugrel, ticagrélor) et anticoagulants oraux (nicoumalone et warfarine pour le dabigatran, dabigatran pour la warfarine).

‡ Antécédent dans l'année précédant la date d'amorce du traitement anticoagulant visé. Antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

§ Amiodarone, atorvastatine, clarithromycine, digoxine, kétoconazole, vérapamil.

¶ Anti-H₂, IPP, rifampicine.

|| AAS, AINS, clopidogrel, prasugrel, ticagrélor.

ANNEXE B

Nombre et répartition des nouveaux utilisateurs de dabigatran du 20 avril 2011 au 19 avril 2012 assurés par le régime public d'assurance médicaments selon les événements recherchés durant un suivi variant de 2 à 12 mois d'après l'historique disponible

Événements et concomitance d'usage	DABIGATRAN							
	110 mg 2x /jr		150 mg 2x /jr		Autres posologies		TOTAL	
	N (7 151)	%	N (6 462)	%	N (1 651)	%	N (15 264)	%
Événements								
AVC* ou embolie systémique	266	3,7	183	2,8	66	4,0	515	3,4
Saignement	221	3,1	141	2,2	63	3,8	425	2,8
Hospitalisation	2 565	35,9	1 813	28,1	750	45,4	5 128	33,6
Décès	334	4,7	118	1,8	113	6,8	565	3,7
Un ou plusieurs des précédents événements	2 717	38,0	1 929	29,9	790	47,8	5 436	35,6
Utilisation du dabigatran en concomitance à l'événement (ou de la warfarine selon le cas)								
AVC ou embolie systémique	194	2,7	137	2,1	38	2,3	369	2,4
Saignement	180	2,5	121	1,9	44	2,7	345	2,3
Hospitalisation	2 181	30,5	1 579	24,4	620	37,6	4 380	28,7
Décès	117	1,6	55	0,9	37	2,2	209	1,4

* Accident vasculaire cérébral (AVC).

ANNEXE C

Persistance au traitement aux deux mois chez les nouveaux utilisateurs de dabigatran du 20 avril 2011 au 19 avril 2012 assurés en continu par le régime public d'assurance médicaments

Persistance au traitement	DABIGATRAN			
	110 mg 2x /jr	150 mg 2x /jr	Autres posologies	TOTAL
	%	%	%	%
2 mois	82,1	82,5	86,7	82,8
4 mois	81,7	82,7	83,3	82,3
6 mois	78,5	80,8	81,7	79,8
8 mois	78,8	81,1	79,8	79,9
10 mois	76,1	78,4	77,9	77,3
12 mois	76,0	78,7	74,8	77,1

RÉFÉRENCES

- Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). New oral anticoagulants for the prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. Ottawa, ON : ACMTS; 2012. Disponible à : http://www.cadth.ca/media/pdf/tr0002_New-Oral-Anticoagulants_rec_e.pdf (consulté le 18 juillet 2012).
- Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119(1 Suppl):194S-206S.
- American Hospital Formulary Service (AHFS). Dabigatran AHFS Drug Information monographs. Bethesda, MD : American Society of Health-System Pharmacists; 2012. Disponible à : http://www.ahfsdruginformation.com/support/ahfs_di/index.aspx?file=Dabigatran (consulté le 15 janvier 2013).
- Association des pharmaciens du Canada (APC). Pradaxa^{MC} Pr etexilate : monographie canadienne (Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS)). Ottawa, ON : APC; 2012. Disponible à : <https://www.e-therapeutics.ca/> (consulté le 12 avril 2012).
- Boehringer Ingelheim (Canada). Monographie de produit: ^{Pr}Pradax^{MC}. Capsules de dabigatran etexilate. Burlington, ON : Boehringer Ingelheim (Canada); 2010. Disponible à : http://www.boehringer-ingelheim.ca/content/dam/internet/opu/ca_FR/documents/monographie/PRADAX_pm_fr.pdf (consulté le 16 février 2012). [Pradax^{MC} est commercialisé au Canada sous le nom Pradaxa^{MC} depuis janvier 2013].
- Choudhry NK, Soumerai SB, Normand SL, Ross-Degnan D, Laupacis A, Anderson GM. Warfarin prescribing in atrial fibrillation: The impact of physician, patient, and hospital characteristics. *Am J Med* 2006;119(7):607-15.
- Cleves MA, Sanchez N, Draheim M. Evaluation of two competing methods for calculating Charlson's comorbidity index when analyzing short-term mortality using administrative data. *J Clin Epidemiol* 1997;50(8):903-8.
- CNW Newswire. Premier traitement approuvé en 20 ans pour la prévention de l'AVC chez les Canadiens atteints de fibrillation auriculaire [informations émises par Boehringer Ingelheim, 27 octobre 2010]. Toronto, ON : CNW Group; 2010. Disponible à : <http://www.newswire.ca/en/story/648899/premier-traitement-approuve-en-20-ans-pour-la-prevention-de-l-avc-chez-les-canadiens-atteints-de-fibrillation-auriculaire> (consulté le 20 janvier 2012).
- Collège des médecins du Québec (CMQ) et Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ). Anticoagulothérapie en milieu ambulatoire : lignes directrices. Montréal, Qc : CMQ, OPQ; 2005. Disponible à : http://www.opq.org/cms/Media/809_38_fr-CA_0_Id_anticoagulothérapie_pharm.pdf (consulté le 22 novembre 2012).

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363(19):1875-6.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
- Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992;45(6):613-9.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2001 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation): Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114(7):e257-354.
- Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, Petersen P. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: Stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110(16):2287-92.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285(22):2864-70.
- Glynn RJ, Schneeweiss S, Wang PS, Levin R, Avorn J. Selective prescribing led to overestimation of the benefits of lipid-lowering drugs. *J Clin Epidemiol* 2006;59(8):819-28.
- Glynn RJ, Knight EL, Levin R, Avorn J. Paradoxical relations of drug treatment with mortality in older persons. *Epidemiology* 2001;12(6):682-9.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. 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):2370-5.
- Go AS, Hylek EM, Borowsky LH, Phillips KA, Selby JV, Singer DE. Warfarin use among ambulatory patients with nonvalvular atrial fibrillation: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Ann Intern Med* 1999;131(12):927-34.
- Guertin JR, Dorais M, Khairy P, Sauriol L, Matteau A, Poulin F, et al. Atrial fibrillation: A real-life observational study in the Quebec population. *Can J Cardiol* 2011;27(6):794-9.
- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131(7):492-501.

Heart and Stroke Foundation. Heart and Stroke Foundation report reveals: Up to a quarter of a million Canadians with irregular heartbeat five times more likely to have a stroke – and twice as likely to die from one. Ottawa, ON : Heart and Stroke Foundation; 2009. Disponible à : http://www.heartandstroke.on.ca/site/c.pv13leNWJwE/b.5232131/k.E66/2009_Stroke_Report_Card__full_report.htm (consulté le 21 février 2012).

lezzoni LI. The risks of risk adjustment. JAMA 1997;278(19):1600-7.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Fibrillation auriculaire : Anticoagulothérapie par le dabigatran (Pradax^{MC}). Québec, Qc : INESSS; 2012a. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Pradax/Pradaxa_FINAL_201205_FR.pdf. [Pradax^{MC} est commercialisé au Canada sous le nom Pradaxa^{MC} depuis janvier 2013].

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide d'usage optimal – Rapport explicatif : Anticoagulothérapie par le dabigatran (Pradax^{MC}) dans la fibrillation auriculaire. Rapport rédigé par Sylvie Bouchard, Nicole Daoust et Nicole Déry. ETMIS 2012b;8(2):1-67. [Pradax^{MC} est commercialisé au Canada sous le nom Pradaxa^{MC} depuis janvier 2013].

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez les adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments. ETMIS 2012c;8(5):1-51.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Avis spécial au ministre pour la mise à jour des listes de médicaments du 20 avril 2011. Québec, Qc : INESSS; 2011. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Avril_2011/W_Avis_prioritaire_Pradox_2011_04_Ministre.pdf (consulté le 16 janvier 2012).

Ionescu-Iltu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Wynant W, et al. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 2012;172(13):997-1004.

Klabunde CN, Warren JL, Legler JM. Assessing comorbidity using claims data: An overview. Med Care 2002;40(8 Suppl):IV-26-IV-35.

Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. Med Care 2005;43(11):1130-9.

Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Professionnels [site Web]. Québec, Qc : RAMQ; 2012. Disponible à : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/Pages/professionnels.aspx> (consulté le 7 novembre 2012).

Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste de médicaments [31^e édition]. Québec, Qc : RAMQ; 2011. Disponible à : https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/DPI/PO/Commun/PDF/Liste_Med/Liste_Med/liste_med_2011_04_20_fr.pdf (consulté le 22 février 2012).

Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Rapport annuel de gestion 2008-2009. Québec, Qc : RAMQ; 2009.

Romano PS, Roos LL, Jollis JG. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data: Differing perspectives. *J Clin Epidemiol* 1993;46(10):1075-9; discussion 81-90.

Sandhu RK, Bakal JA, Ezekowitz JA, McAlister FA. Risk stratification schemes, anticoagulation use and outcomes: the risk—Treatment paradox in patients with newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation. *Heart* 2011;97(24):2046-50.

Santé Canada. Pradax (dabigatran etexilate) - Mise à jour de la monographie concernant l'évaluation de la fonction rénale et son administration chez les patients souffrant certains types de maladie de coeur ayant des valvules cardiaques mécaniques - Pour les professionnels de la santé. Ottawa, ON : Santé Canada; 2012. Disponible à : <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/15855a-fra.php> (consulté le 10 avril 2012). [Pradax^{MC} est commercialisé au Canada sous le nom Pradaxa^{MC} depuis janvier 2013].

Skane AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: Recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012;28(2):125-36.

Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(3):292-303.

Van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: A systematic review and metaregression. *Chest* 2006;129(5):1155-66.

Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, 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* 2010;376(9745):975-83.

Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Estes NA 3rd, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123(1):104-23.

White RH, McBurnie MA, Manolio T, Furberg CD, Gardin JM, Kittner SJ, et al. Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: Adherence with guidelines in an elderly cohort. *Am J Med* 1999;106(2):165-71.



Le présent document a été imprimé sur du papier contenant 100 % de fibres postconsommation, certifié Choix environnemental, recyclé et fabriqué à partir d'énergie biogaz et par un procédé sans chlore.