

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse

Revue systématique

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

Direction du médicament



Usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse

Revue systématique

Rédigé par

Frédéric St-Pierre

Ann Lévesque

Avec la collaboration de

Gabriel Carpentier

Éric Plante

Mélanie Turgeon

Coordination scientifique

Mélanie Tardif

Sous la direction de

Sylvie Bouchard



Le présent rapport a été présenté au Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 14 février 2019.

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

Membres de l'équipe projet

Auteurs principaux

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Ann Lévesque, Ph. D.

Collaborateurs internes

Gabriel Carpentier, Ph. D.

Éric Plante, Ph. D.

Mélanie Turgeon, M. Sc.

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Repérage d'information scientifique et soutien documentaire

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Flavie Jouandon

Soutien administratif

Ginette Petit

Équipe de l'édition

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Madeleine Fex, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019

Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-83848-7 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

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). Usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse – Rapport de revues systématiques. Rapport rédigé par Frédéric St-Pierre et Ann Lévesque. Québec, Qc : INESSS; 2019. 71p.

L'INESSS remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration de ce document.

Comité consultatif

D^{re} Céline Beaulieu, M.D., gastro-entérologue, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de Lanaudière; chargée d'enseignement clinique, Université Laval, Québec

D^{re} Isabelle Bureau, M.D., FRCPC, interniste générale, CISSS de Chaudière-Appalaches, site Hôpital Hôtel-Dieu de Lévis

D^{re} Stéphanie Cloutier, M.D., hématologue, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec – Hôpital de l'Enfant-Jésus

D^r Michel Lapierre, M.D., professeur d'enseignement clinique, groupe de médecine de famille universitaire (GMF-U) Jacques-Cartier, Département de médecine familiale, Université de Sherbrooke

D^r Pierre La Rochelle, M.D., M. Sc., médecin de famille limité au service des urgences, CISSS du Bas-Saint-Laurent, Hôpital Notre-Dame-de-Fatima, La Pocatière; professeur de clinique, Université Laval, Québec

D^r Laurent Macle, M.D., FRCPC, cardiologue électrophysiologiste, Institut de cardiologie de Montréal (ICM); professeur titulaire de médecine, Université de Montréal

D^r Gilles E. O'Hara, M.D., cardiologue électrophysiologiste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ); professeur agrégé de clinique, Université Laval

Valérie Paquet, pharmacienne communautaire, GMF-U Jacques-Cartier, Sherbrooke

Sébastien Perreault, pharmacien en établissement, CHU de Québec, Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL)

Maude Racine, M. Sc., infirmière praticienne spécialisée en soins aux adultes (IPSSA) – secteur cardiologie, CHU de Québec – Université Laval

D^r André Roussin, M.D., FRCPC, médecine interne, professeur agrégé de médecine, Université de Montréal, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et ICM

D^r Steve Verreault, M.D., FRCPC, neurologue, CHU de Québec – Hôpital de l'Enfant-Jésus; professeur de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

Lecteurs externes

Les lecteurs externes du présent rapport sont :

D^{re} Sylvie Desmarais, M.D., spécialiste en médecine interne, CISSS de la Montérégie-Est, réseau local de services Pierre-Boucher

D^r Jean-François Roux, M.D., professeur titulaire de médecine, service de cardiologie, Université de Sherbrooke

Denis Brouillette, B. Pharm, D.P.H., pharmacien, ICM

Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament

Président

D^r Pierre Ernst, médecin, Université McGill

Membres

Georges-Émile Bourgault, pharmacien, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^{re} Maryse Cayouette, microbiologiste infectiologue, CISSS de Lanaudière, Direction de santé publique

Benoît Cossette, pharmacien, CIUSSS de l'Estrie – CHU de Sherbrooke (CHUS)

D^{re} Lucie Deshaies, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^r Mathieu Forster, médecin de famille, administrateur, Collège québécois des médecins de famille

Jean-Simon Fortin, consultant en éthique, doctorant (bioéthique), Université de Montréal

Karina Gauthier, pharmacienne, CISSS de Laval

D^r Maxime Lamarre-Cliche, interniste, Institut de recherches cliniques de Montréal

D^r Howard Margolese, psychiatre, Université McGill

Membres citoyens

Jean-François Proteau

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de ce rapport et leurs collaborateurs internes déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts; aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation. Les membres du comité consultatif et les lecteurs externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^{re} Isabelle Bureau : honoraires versés à titre de conférencière par Bayer, Leo Pharma, Sanofi et BMS-Pfizer

D^r Laurent Macle : subventions de recherche et honoraires versés par Bayer, Boehringer-Ingelheim, BMS-Pfizer et Servier pour sa participation à différentes études cliniques et à titre de consultant ou de conférencier; coprésident du comité sur les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie en matière de fibrillation auriculaire

Valérie Paquet : honoraires versés à titre de conférencière par Roche Diagnostic et Apotex

Sébastien Perreault : honoraires versés à titre de conférencier par Bayer, Boehringer-Ingelheim et Pfizer ainsi qu'à titre de consultant pour Servier; président du sous-comité d'anticoagulothérapie et responsable de la clinique d'anticoagulothérapie du CHU de

Québec – Université Laval; membre du sous-comité régional en anticoagulothérapie du Comité régional des services pharmaceutiques Capitale-Nationale

D^r André Roussin : subventions de recherche et honoraires versés par Bayer, Boehringer-Ingelheim, BMS-Pfizer et Servier pour sa participation à différentes études cliniques et à titre de consultant ou de conférencier

D^r Jean-François Roux : honoraires versés à titre de conférencier ou de consultant par Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Pfizer et Servier

D^r Steve Verreault : honoraires versés à titre de conférencier ou de consultant par Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Pfizer et Servier; subventions de recherche versées par Bayer (étude MAGELLAN) et Portola (étude APEX)

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	VII
GLOSSAIRE	IX
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE	3
1.1. Questions de recherche	3
1.2. Stratégie de recherche d'information	4
1.3. Sélection des documents issus de la littérature	5
1.4. Évaluation de la qualité méthodologique des documents	6
1.5. Extraction des données	7
1.6. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique.....	7
1.7. Validation	8
2. RÉSULTATS.....	9
2.1. Description des études repérées.....	9
2.2. Appréciation de la preuve scientifique	10
2.3. Fibrillation auriculaire.....	10
2.3.1. Efficacité et innocuité des AOD en comparaison avec celles des AVK – Population générale.....	10
2.3.2. Efficacité et innocuité des AOD administrés en concomitance avec l'AAS, en comparaison avec celles des AVK	14
2.3.3. Efficacité et innocuité des AOD chez les personnes âgées	17
2.3.4. Efficacité et innocuité des AOD chez les patients atteints d'insuffisance rénale	21
2.3.5. Efficacité et innocuité des AOD chez les patients obèses ou ayant un surplus de poids	25
2.3.6. Efficacité et innocuité des AOD chez les patients ayant subi une chirurgie bariatrique	27
2.3.7. Efficacité et innocuité des AOD chez les patients diabétiques	27
2.4. Thromboembolie veineuse	30
2.4.1. Efficacité et innocuité des AOD en comparaison avec celles de la warfarine ...	30
2.4.2. Efficacité et innocuité des AOD pour la prévention secondaire des récides de la TEV, en comparaison avec celles de l'AAS	32
2.4.3. Efficacité et innocuité des AOD chez les personnes âgées	36

2.4.4. Efficacité et innocuité des AOD chez les patients atteints d'insuffisance rénale	40
2.4.5. Efficacité et innocuité des AOD selon le poids corporel des patients traités	42
2.4.6. Efficacité et innocuité des AOD chez les patients ayant subi une chirurgie bariatrique	46
2.4.7. Efficacité et innocuité des AOD chez les patients atteints d'un cancer	46
2.4.8. Efficacité et innocuité des AOD chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides	50
2.5. Efficacité et innocuité des antidotes	54
2.5.1. Idarucizumab	54
2.5.2. Autres agents neutralisants	56
2.6. Efficacité et innocuité de l'autogestion et de l'auto-surveillance des traitements par AVK	56
DISCUSSION	59
CONCLUSION	64
RÉFÉRENCES	65

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Critères d'inclusion et critères d'exclusion	5
Tableau 2 Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique	8

RÉSUMÉ

Introduction

De 2011 à 2014, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a publié deux outils cliniques permettant de soutenir les cliniciens dans leur prise de décision sur l'anticoagulothérapie orale chez des personnes atteintes de fibrillation auriculaire (FA), soit un guide d'usage optimal (GUO) sur l'anticoagulothérapie par le dabigatran et un outil d'aide à la décision quant au choix différentiel de l'anticoagulant oral (warfarine, dabigatran, rivaroxaban et apixaban) dans le contexte de la FA.

Plusieurs changements sont toutefois survenus depuis, dont l'homologation par Santé Canada de l'idarucizumab (en 2016), un antidote spécifique qui neutralise l'effet du dabigatran, et de l'édoxaban (en 2017), un anticoagulant oral direct (AOD) au même titre que le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban. De plus, les critères de remboursement des AOD par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) du Québec ont été modifiés et les bandelettes Coaguchek XS PT TEST^{MC}, utilisées pour suivre le rapport normalisé international (RNI) chez les patients traités à l'aide d'un antagoniste de la vitamine K (AVK), sont maintenant remboursées par ce régime.

Ces changements ont donc rendu nécessaire la refonte complète des outils cliniques publiés dans le contexte de la FA, en plus de justifier l'ajout d'un nouveau GUO sur les AOD et la warfarine dans le contexte de la thromboembolie veineuse (TEV).

Méthodes

Afin de recenser les preuves scientifiques nécessaires à la réalisation des GUO, quatre revues systématiques (RS) ont été réalisées. Les deux premières portent respectivement sur l'efficacité et l'innocuité des AOD, comparativement à celles des AVK, pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les personnes atteintes de FA, et pour le traitement de la TEV et la prévention des récives. Elles ont été complétées par une RS portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'autosurveillance et de l'autogestion de l'anticoagulothérapie par un AVK, comparativement à celles du suivi effectué en clinique par un professionnel de la santé (suivi standard), pour la prévention des événements thromboemboliques et de la mortalité, puis par une autre RS sur celles de l'idarucizumab pour la neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran.

La recherche de l'information scientifique a été effectuée dans plusieurs banques de données et elle a été limitée aux documents publiés au cours des années 2012 à 2018, en français ou en anglais. Les bibliographies des documents retenus ont aussi été consultées. Deux examinateurs ont évalué de façon indépendante la qualité méthodologique des documents sélectionnés, à l'aide de grilles validées et

reconnues pour chacun des types de publication. Les résultats ont été extraits par un évaluateur à l'aide de grilles préétablies; ils ont ensuite été validés par un second évaluateur et présentés sous la forme d'une synthèse narrative.

L'appréciation de la preuve scientifique de chacun des paramètres des résultats d'intérêt analysé a été effectuée selon quatre critères prédéterminés (qualité méthodologique, cohérence, effet clinique de l'intervention et généralisabilité).

Résultats

Dans un premier temps, les résultats des études retenues montrent que les AOD sont au moins aussi efficaces et sécuritaires que la warfarine pour prévenir l'AVC et l'embolie systémique chez les personnes atteintes de FA. Une diminution du risque d'hémorragie intracrânienne est généralement observée avec la plupart des AOD en comparaison avec la warfarine, mais cela s'accompagne, dans certains cas, d'une augmentation du risque de saignement gastro-intestinal. Ces constats s'appliquent à la majorité des populations étudiées, à l'exception des personnes ayant subi une chirurgie bariatrique, des personnes ayant un surplus de poids très important (poids corporel supérieur à 120 kg ou indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 40 kg/m²) et des personnes dont la Clcr est de 15 ml/min à 30 ml/min, sur lesquelles les données sont insuffisantes pour formuler une conclusion.

Des constats semblables à ceux qui s'appliquent à la FA peuvent aussi être tirés des études retenues sur le traitement de la TEV et la prévention des récives. De plus, les études retenues montrent que l'édoxaban et le rivaroxaban sont au moins aussi efficaces que les héparines de faible poids moléculaire (HFPM) pour le traitement de la TEV et la prévention des récives chez les personnes atteintes d'un cancer, et un risque de saignement majeur équivalent (rivaroxaban) ou supérieur (édoxaban) qui semble lié à la présence d'un cancer gastro-intestinal. Cependant, les données étaient insuffisantes pour conclure sur l'efficacité des AOD chez les personnes dont la Clcr est de 15 ml/min à 50 ml/min. Également, aucune conclusion ne peut être formulée concernant les personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides en raison du peu de données disponibles sur le sujet et surtout, de l'hétérogénéité des problèmes de santé qui constituent le tableau clinique de ce syndrome. Toutefois, plusieurs de ces analyses d'innocuité reposent principalement sur des données obtenues dans un contexte de FA, étant donné la plus faible occurrence de ce type d'évènement dans un contexte de TEV.

Par ailleurs, les résultats des études retenues dans le présent rapport de RS montrent que l'autosurveillance permet d'améliorer l'efficacité de l'anticoagulothérapie par un AVK, comparativement au suivi standard, c'est-à-dire effectué par un professionnel de la santé en clinique ou en milieu hospitalier, en diminuant le risque d'évènement thrombotique sans modifier le profil d'innocuité du traitement. Une conclusion similaire peut aussi être tirée des résultats sur l'autogestion de l'anticoagulothérapie par un AVK, à la différence que le risque de mortalité toutes causes confondues y est aussi réduit, comparativement au suivi standard.

Enfin, l'idarucizumab semble efficace pour neutraliser l'effet du dabigatran chez les patients qui présentent un saignement incontrôlé ou potentiellement mortel ou dont l'état nécessite une chirurgie urgente, sans toutefois qu'une conclusion puisse être formulée sur son innocuité.

Conclusions

Les résultats présentés dans ce rapport de RS ont permis de recueillir l'information scientifique nécessaire à l'élaboration de recommandations présentées dans les GUO sur l'usage des AOD et de la warfarine dans les contextes de la FA et de la TEV, notamment dans certaines populations particulières. Ces RS ont aussi permis de mettre en lumière certaines populations sur lesquelles très peu de données sont disponibles sur l'usage des AOD et qui pourraient profiter d'une recherche clinique plus approfondie, notamment les personnes qui ont un poids corporel élevé (plus de 120 kg), qui ont subi une chirurgie bariatrique ou qui sont atteintes du syndrome des antiphospholipides.

SUMMARY – STATES OF KNOWLEDGE

Use of direct oral anticoagulants and warfarin in the context of atrial fibrillation and venous thromboembolism

Introduction

Between 2011 and 2014, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) published two clinical tools for supporting clinicians in their decision-making regarding oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation (AF): an optimal use guide (OUG) on dabigatran anticoagulation therapy and a decision support tool concerning the differential choice of oral anticoagulant (warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban) in the context of AF.

However, there have been a number of changes since then, including Health Canada's approval of idarucizumab (in 2016), a specific antidote that neutralizes the effect of dabigatran, and edoxaban (in 2017), a direct oral anticoagulant (DOAC), like dabigatran, rivaroxaban and apixaban. Furthermore, changes were made to the DOAC coverage criteria in Québec's public prescription drug insurance plan (PPDIP), and CoaguChek XS PT TEST[®] test strips, which are used for international normalized ratio (INR) monitoring in patients treated with a vitamin K antagonist (VKA), are now covered by this plan.

Given these changes, it was necessary to completely revamp the clinical tools published in the area of AF, in addition to justifying the addition of a new OUG on DOACs and warfarin in the context of venous thromboembolism (VTE).

Methods

To gather the scientific evidence needed to create the OUGs, four systematic reviews (SRs) were conducted. The first two concerned, respectively, the efficacy and safety of DOACs compared to those of VKAs in preventing stroke and systemic embolism in patients with AF, and in treating VTE and preventing recurrences. They were supplemented with an SR on the efficacy and safety of VKA anticoagulation therapy self-monitoring and self-management compared to those of a follow-up provided at a clinic by a health professional (standard follow-up) in preventing thromboembolic events and death, and another SR on those of idarucizumab in neutralizing the anticoagulant effect of dabigatran.

The scientific data search was conducted in several databases and was limited to items published in French or English between 2012 to 2018. The bibliographies in the selected publications were searched as well. Two reviewers independently evaluated the methodological quality of the selected publications using grids validated and recognized for each type of publication. The results were extracted by an evaluator using preestablished grids and were then validated by a second evaluator and presented in the form of a narrative synthesis. The scientific evidence for each outcome of interest examined was assessed according to four

predetermined criteria (methodological quality, consistency, clinical impact of the intervention, and generalizability).

Results

First, the results of the selected studies show that DOACs are at least as effective and safe as warfarin in preventing stroke and systemic embolism in patients with AF. A reduction in the risk of intracranial bleeding is generally observed with most DOACs compared to warfarin, but this is accompanied, in certain cases, by an increased risk of gastrointestinal bleeding. These findings apply to most of the populations studied, with the exception of individuals who have undergone bariatric surgery, those who are severely overweight (a body weight > 120 kg or a body mass index (BMI) > 40 kg/m²) and those with a CrCl of 15 to 30 mL/min, on whom the data are insufficient for drawing a conclusion.

Findings similar to those for AF can be drawn from the selected studies on the treatment of VTE and the prevention of recurrences. Furthermore, these studies show that edoxaban and rivaroxaban are at least as effective as the low-molecular-weight heparins (LMWHs) in treating VTE and preventing recurrences in cancer patients, and they show an equivalent (rivaroxaban) or greater (edoxaban) risk of major bleeding that seems to be associated with the presence of gastrointestinal cancer. However, the data were insufficient for drawing any conclusions regarding the efficacy of DOACs in patients with a CrCl of 15 to 50 mL/min. As well, no conclusions can be drawn regarding patients with antiphospholipid syndrome because of the paucity of the available data on this subject and especially because of the heterogeneity of the medical problems that make up the clinical presentation of this syndrome. However, several of these safety analyses are based mainly on data obtained in an AF context, given the lower incidence of this type of event in a VTE context.

In other respects, the results of the studies selected for this SR report show that self-monitoring improves the efficacy of VKA anticoagulation therapy relative to the standard follow-up, i.e., that provided by a health professional at a clinic or hospital, by reducing the risk of thrombotic events without altering the treatment's safety profile. A similar conclusion can be drawn from the results regarding VKA anticoagulation therapy self-management, the difference being that the risk of all-cause mortality with such therapy is also lower compared to the standard follow-up.

Lastly, idarucizumab seems effective in neutralizing the effect of dabigatran in patients with uncontrolled or potentially fatal bleeding or whose condition requires emergency surgery, although no conclusion regarding its safety can be drawn.

Conclusions

The results presented in this SR report provided the necessary scientific data for developing recommendations presented in the OUGs on the use of DOACs and warfarin in the contexts of AF and VTE, notably, in certain specific populations.

These SRs have also shed light on certain populations for which there is very little data available on the use of DOACs and that could benefit from more extensive clinical research, notably, individuals with a high body weight (> 120 kg), those who have undergone bariatric surgery and those with antiphospholipid syndrome.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAS	acide acétylsalicylique
AIT	accident ischémique transitoire
AOD	anticoagulant oral direct
AVC	accident vasculaire cérébral
AVK	antagoniste de la vitamine K
CASP	Critical Appraisal Skills Programme
CCP	concentré de complexes prothrombiniques
CHU	centre hospitalier universitaire
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CISSS	centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
Clcr	clairance de la créatinine
Clcr-e	clairance de la créatinine estimée
ECRA	essai comparatif avec répartition aléatoire
EP	embolie pulmonaire
FA	fibrillation auriculaire
FANV	fibrillation auriculaire non valvulaire
FRCPC	Fellow of the Royal College of Physicians of Canada
GMF-U	groupe de médecine de famille universitaire
GUO	guide d'usage optimal
HFPM	héparine de faible poids moléculaire
IC	intervalle de confiance
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MSSS	ministère de la Santé et des Services sociaux
s. o.	sans objet
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
R-AMSTAR	Revised Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews
RC	rapport des cotes
RNI	rapport normalisé international
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RR	risque relatif
RRI	rapport des risques instantanés

TEV	thromboembolie veineuse
TVP	thrombose veineuse profonde

GLOSSAIRE

Anticoagulants oraux directs

Plusieurs publications scientifiques ou réglementaires utilisent, en français, le sigle NACO (nouveaux anticoagulants oraux) ou, en anglais, le sigle NOAC (*new oral anticoagulants* ou *non-vitamin K oral anticoagulants*). Dans le présent document, le sigle AOD (anticoagulants oraux directs) est utilisé pour désigner l'apixaban, le dabigatran, l'édoxaban et le rivaroxaban dans les résumés de ces publications, pour éviter toute confusion et faciliter la lecture. De même, lorsque l'anglais est présenté, le sigle DOA (*direct oral anticoagulants*) est utilisé.

Apixaban

Plusieurs publications scientifiques ou réglementaires utilisent la marque Eliquis pour désigner l'apixaban (appellation générique). Dans ce document, le nom « apixaban » est utilisé dans les résumés de ces publications pour éviter toute confusion et faciliter la lecture.

Aspirin

Plusieurs publications scientifiques ou réglementaires utilisent la marque Aspirin pour désigner l'acide acétylsalicylique (appellation générique). Dans ce document, le nom « acide acétylsalicylique » et son sigle, AAS, sont utilisés dans les résumés et l'extraction de données de ces publications pour éviter toute confusion et faciliter la lecture.

Autogestion

L'autogestion de l'anticoagulothérapie par AVK implique qu'un patient effectue lui-même, sans avoir à se déplacer dans une clinique médicale, la mesure de son RNI à l'aide d'un coagulomètre et l'ajustement de ses doses de médicament, selon un algorithme prédéfini par un professionnel de la santé [INESSS, 2014a].

Autosurveillance

L'autosurveillance de l'anticoagulothérapie par AVK implique qu'un patient effectue lui-même la mesure de son RNI à l'aide d'un coagulomètre, sans avoir à se déplacer dans une clinique médicale. Celui-ci doit par contre se référer à un professionnel de la santé ou à une clinique d'anticoagulothérapie pour l'ajustement de ses doses de médicament [INESSS, 2014a].

Dabigatran

Plusieurs publications scientifiques ou réglementaires utilisent la marque Pradaxa ou Pradax pour désigner le dabigatran (appellation générique). Dans ce document, le nom « dabigatran » est utilisé dans les résumés de ces publications pour éviter toute confusion et faciliter la lecture.

Édoxaban

Plusieurs publications scientifiques ou réglementaires utilisent la marque Lixiana ou Savaysa pour désigner l'édoxaban (appellation générique). Dans ce document, le nom « édoxaban » est utilisé dans les résumés de ces publications pour éviter toute confusion et faciliter la lecture.

Rapport de cotes

Le rapport de cotes, communément appelé *odds ratio* (emprunt direct à anglais, désigné par le sigle OR), est le rapport de la cote de la maladie chez les exposés et de sa valeur chez les non-exposés [Labreuche, 2011].

Rapport des risques instantanés

L'incidence instantanée se définit comme la probabilité qu'un sujet présente une maladie à un instant donné sachant qu'il n'était pas malade à l'instant précédent. Il s'agit en fait de la définition du risque sur un suivi très court [Labreuche, 2011]. Il est désigné par le sigle RRI.

Risque relatif

Le risque relatif, désigné par le sigle RR, est le rapport du risque de maladie dans le groupe exposé et du risque de maladie dans le groupe non exposé [Labreuche, 2011].

Rivaroxaban

Plusieurs publications scientifiques ou réglementaires utilisent la marque Xarelto pour désigner le rivaroxaban (appellation générique). Dans ce document, le nom « rivaroxaban » est utilisé dans les résumés de ces publications pour éviter toute confusion et faciliter la lecture.

Warfarine

Plusieurs publications scientifiques ou réglementaires utilisent la marque Coumadin pour désigner la warfarine (appellation générique). Dans ce document, le nom « warfarine » est utilisé dans les résumés de ces publications pour éviter toute confusion et faciliter la lecture.

INTRODUCTION

Les AVK (antagonistes de la vitamine K ou dérivés de synthèse de la coumarine, tels que la warfarine) ont été utilisés pendant de nombreuses années comme anticoagulants oraux pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire (FA). Ces médicaments ont une fenêtre thérapeutique étroite et la réponse à la dose montre une grande variabilité intra-individuelle et interindividuelle. La surveillance fréquente de l'effet anticoagulant, exprimé en rapport normalisé international (RNI), est donc nécessaire [Connolly *et al.*, 2009]. Dans les dernières années, des anticoagulants oraux directs (AOD) ne nécessitant pas un suivi aussi étroit des patients ont été mis sur le marché pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients souffrant de FA ainsi que pour la prévention et le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV). Les AOD incluent les anticoagulants suivants, tous homologués par Santé Canada : le dabigatran et le rivaroxaban, approuvés en 2008, l'apixaban, approuvé en 2012, et l'édoxaban, approuvé en 2017.

Contexte de l'amorce des travaux

De 2011 à 2014, des travaux de l'INESSS ont mené à la publication des trois documents suivants sur l'anticoagulothérapie orale chez des personnes atteintes de FA :

- un guide d'usage optimal (GUO) sur l'anticoagulothérapie par le dabigatran [INESSS, 2011];
- un portrait d'usage du dabigatran chez les personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) [INESSS, 2013];
- un outil d'aide à la décision quant au choix différentiel de l'anticoagulant dans le contexte de la FA (warfarine, dabigatran, rivaroxaban et apixaban) [INESSS, 2014b].

Plusieurs changements sont survenus depuis la publication de ces travaux de l'INESSS. Premièrement, Santé Canada a procédé, en avril 2017, à l'homologation de l'édoxaban, un quatrième AOD. Malgré des avis favorables, cet AOD n'a pas encore été ajouté aux listes de médicaments couverts par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) [INESSS, 2017a; INESSS, 2017b]. Ensuite, l'indication reconnue pour le remboursement de l'ensemble des AOD par le RPAM a récemment été modifiée pour permettre désormais leur remboursement sans avoir au préalable essayé un AVK (tel que la warfarine ou l'acénocoumarole), alors que les bandelettes Coaguchek XS PT TEST^{MC}, utilisées pour suivre le RNI des patients traités par un AVK, sont maintenant remboursées par ce régime. Enfin, Santé Canada a procédé, en 2016, à l'homologation de l'idarucizumab, un antidote spécifique qui neutralise l'effet du dabigatran, un médicament qui a reçu un avis favorable avec condition, mais qui est toujours absent de la Liste des médicaments fournis en établissement.

Considérant l'ampleur grandissante de la prévalence de chacune des indications pour lesquelles les AOD et la warfarine sont utilisés, un phénomène causé principalement par le vieillissement de la population, l'usage de ces médicaments est en forte croissance au

Québec. D'ailleurs, en 2016, le rivaroxaban était au 98^e rang des médicaments les plus utilisés et au 18^e rang des médicaments les plus coûteux. Il est également la dénomination commune dont l'augmentation de coût a été la plus importante de 2012 à 2016 : en 2014, les coûts associés à ce médicament étaient d'environ 19 millions de dollars; ils sont passés à près de 33 millions en 2016. L'apixaban et le dabigatran se retrouvent respectivement au 15^e et 50^e rang des médicaments les plus coûteux [INESSS, donnée non publiée].

Considérant l'ensemble de ces facteurs, l'usage optimal des AOD et de la warfarine a été priorisé par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) dans le cadre du « chantier de pertinence clinique – usage optimal des médicaments ».

Objectif

C'est donc dans ce contexte que les présentes revues systématiques (RS) ont été réalisées, dans l'objectif d'évaluer les données probantes sur l'efficacité et l'innocuité :

- des AOD, pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FA ainsi que pour le traitement de la TEV et la prévention des récurrences (thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP));
- de l'idarucizumab, pour neutraliser l'effet anticoagulant du dabigatran;
- de l'autogestion et de l'auto-surveillance de l'anticoagulation par un AVK, pour la prévention des événements thrombotiques et de la mortalité.

L'appréciation de la preuve scientifique issue de ces RS a par la suite été intégrée aux données contextuelles et aux savoirs expérientiels pour permettre l'élaboration des recommandations formulées dans les guides d'usage optimal (GUO) sur la fibrillation FA et la TEV, un processus décrit en détail dans le rapport en soutien aux GUO [INESSS, 2019].

1. MÉTHODOLOGIE

La méthodologie utilisée pour réaliser la présente RS respecte les normes de production des RS de l'INESSS. Les détails sont présentés ci-dessous.

1.1. Questions de recherche

Les questions de recherche ont été formulées à partir des lectures préliminaires. Les questions portant sur l'efficacité et l'innocuité ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICOTS, soit la population à l'étude (P), l'intervention ou le mode d'intervention (I), les comparateurs (C), les résultats d'intérêt (O, de l'anglais *outcomes*), le temps (T) et le milieu de soins (S, de l'anglais *setting*).

Efficacité

1. Quelle est l'efficacité des AOD, comparativement à celle des AVK, pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les personnes atteintes de FA non valvulaire (FANV), y compris la population générale, les personnes âgées, les personnes atteintes d'insuffisance rénale, les personnes obèses ou qui ont un surplus de poids, les personnes qui ont subi une chirurgie bariatrique et les personnes diabétiques?
2. Quelle est l'efficacité des AOD, comparativement à celle des AVK, ou à celle des héparines de faible poids moléculaires (HFPM) chez les personnes atteintes de cancer, pour le traitement de la TEV et la prévention des récives chez les personnes qui en sont atteintes, y compris la population générale, les personnes âgées, les personnes atteintes d'insuffisance rénale, les personnes obèses ou qui ont un surplus de poids, les personnes qui ont subi une chirurgie bariatrique et les personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides?
3. Quelle est l'efficacité de l'idarucizumab, comparativement à celle d'un placebo ou à l'absence de traitement ou de comparateur, pour neutraliser l'effet anticoagulant du dabigatran chez les patients dont l'état requiert une neutralisation spécifique rapide de ce médicament?
4. Quelle est l'efficacité de l'autogestion et de l'autosurveillance à l'aide d'un coagulomètre portatif, comparativement à celle d'un suivi en milieu clinique par un professionnel de la santé (suivi standard) chez les personnes qui suivent une anticoagulothérapie par un AVK, pour la prévention des événements thromboemboliques et de la mortalité?

Innocuité

5. Quels sont les effets indésirables majeurs associés à l'usage des AOD, comparativement à ceux associés à l'usage des AVK, chez les personnes atteintes de FANV, y compris la population générale, les personnes âgées, les personnes atteintes d'insuffisance rénale, les personnes obèses ou qui ont un surplus de poids, les personnes qui ont subi une chirurgie bariatrique et les personnes diabétiques?

6. Quels sont les effets indésirables majeurs associés à l'usage des AOD, comparativement à ceux associés à l'usage des AVK, ou des HFPM chez les personnes atteintes d'un cancer, pour le traitement de la TEV et la prévention des récurrences, y compris la population générale, les personnes âgées, les personnes atteintes d'insuffisance rénale, les personnes obèses ou qui ont un surplus de poids, les personnes qui ont subi une chirurgie bariatrique, les personnes atteintes d'un cancer et les personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides?
7. Quels sont les effets indésirables majeurs associés à l'usage de l'idarucizumab, comparativement à ceux d'un placebo ou à l'absence d'un traitement ou de comparateur, chez les personnes dont l'état nécessite une neutralisation spécifique rapide du dabigatran?
8. Quels sont les effets indésirables majeurs associés à l'autogestion et à l'autosurveillance à l'aide d'un coagulomètre portatif, comparativement à ceux d'un suivi en milieu clinique par un professionnel de la santé (suivi standard), chez les personnes qui suivent une anticoagulation par un AVK?

1.2. Stratégie de recherche d'information

La stratégie de recherche d'information pour répondre aux questions clés de recherche a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire). Cette stratégie est présentée dans l'annexe A.

Pour diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une banque de données, soit PubMed (NLM), Embase, Evidence-Based Medicine Reviews (EBMR) et Cochrane, et dans au moins deux registres d'études cliniques en cours, en anglais et en français. Les mots-clés utilisés sont présentés dans l'annexe A.

Une recherche spécifique a également été effectuée pour répertorier les études qui n'avaient pas été publiées dans des périodiques ayant un processus de révision par les pairs en utilisant le moteur de recherche Google. Dans le cas où des données pertinentes, relativement à l'analyse, étaient manquantes dans la version publiée, les auteurs de cette publication ont été contactés. La recherche a été limitée à certains types de publications, comme il est mentionné dans le tableau 2.

Une recherche de la littérature grise a été effectuée en consultant les sites Web des agences, des organismes, des associations et des institutions. La liste complète des sites consultés se trouve dans l'annexe A. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour repérer d'autres documents pertinents. Les différentes sources d'information utilisées selon les questions de recherche sont présentées dans le tableau 1.

Dans un premier temps, le processus de recherche d'information sur chacune des questions de recherche a été limité aux RS récentes (date de publication postérieure à 2014) et de bonne ou moyenne qualité méthodologique. Le cas échéant, celles-ci ont été actualisées en vérifiant si de nouvelles études primaires pertinentes avaient été réalisées après la période de recherche couverte par ces RS. De plus, lorsque certains résultats cliniques d'intérêt n'étaient pas présentés dans les RS retenues, les résultats provenant

des études primaires incluses dans la RS ont été extraits pour compléter l'information. En l'absence d'une RS répondant aux critères spécifiés ci-dessus, le processus de recherche d'information a été étendu aux études primaires.

1.3. Sélection des documents issus de la littérature

La sélection a été effectuée de façon indépendante par deux évaluateurs à partir des critères d'inclusion et d'exclusion établis ci-dessus. Les désaccords ont été réglés en considérant l'avis d'une troisième personne. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour l'analyse. La gestion des informations manquantes utiles pour la sélection a été faite en contactant les auteurs de la publication. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion ont été inscrites dans un fichier indiquant la qualification des références. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des études est présenté dans l'annexe B.

Les critères de sélection sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 Critères d'inclusion et critères d'exclusion

Critères d'inclusion – Études scientifiques	
POPULATION	Adultes souffrant de FA ou ayant subi une TEV (TVP ou EP) Adultes atteints du syndrome des antiphospholipides Adultes traités par un AOD et dont l'état nécessite la neutralisation de son effet anticoagulant
INTERVENTION	Administration d'apixaban, de dabigatran, d'édoxaban ou de rivaroxaban Administration d'un antidote (idarucizumab, Beriplex ^{MC}) Autogestion, autosurveillance
COMPARATEUR	AVK (y compris la warfarine), AAS (pour la prévention secondaire de la TEV), HFPM (TEV chez les personnes atteintes d'un cancer) Suivi standard (aux fins de comparaison avec l'autogestion et l'autosurveillance) Placébo ou aucun traitement (aux fins de comparaison avec les antidotes aux AOD)
RÉSULTATS D'INTÉRÊT (PARAMÈTRES)	Efficacité Taux de mortalité, de récurrences d'EP et de TVP, d'AVC (ischémiques ou hémorragiques); neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran Innocuité Taux de saignement majeur, de saignement gastro-intestinal, d'hémorragie intracrânienne Effets indésirables sérieux
Critères d'exclusion – Études scientifiques	
POPULATION	Toutes autres populations (ex. : patients atteints d'une pathologie autre qu'une FA ou ayant subi une TVP, un AVC, une embolie systémique ou une EP) Prévention primaire de la TEV à la suite d'une chirurgie
INTERVENTION	Autre anticoagulant qu'un AOD Autre antidote que l'idarucizumab (pour neutraliser le dabigatran)
COMPARATEUR	Placébo, AVK, y compris la warfarine, ou AAS, sans comparaison avec un AOD
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Faible et très faible (concernant les RS seulement)
TYPE DE PUBLICATION	Éditoriaux, mémoires, thèses
ANNÉE DE PUBLICATION	Concernant chacune des questions de recherche : année de publication antérieure à la période de recherche de la RS retenue

1.4. Évaluation de la qualité méthodologique des documents

L'évaluation de la qualité méthodologique des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels de la santé. Les outils d'évaluation utilisés sont les suivants :

- la grille R-AMSTAR (Revised Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews) [Shea *et al.*, 2007], pour évaluer les RS;
- la grille Critical Appraisal Skills Programme (CASP) [2017a], pour évaluer les ECRA;
- la grille Critical Appraisal Skills Programme (CASP) [2017b], pour évaluer les études de cohorte.

En tenant compte des résultats obtenus par les deux évaluateurs, les paramètres suivants ont été retenus pour évaluer la qualité méthodologique des documents :

- les RS devraient permettre d'obtenir un score global moyen dans la grille R-AMSTAR :
 - supérieur à 75 % pour être considérées de bonne qualité méthodologique,
 - de 50 % à 74 % pour être considérées de qualité méthodologique moyenne,
 - de 25 % à 49 % pour être considérées de faible qualité méthodologique, et
 - inférieure à 25 % pour être considérées de très faible qualité méthodologique;
- les ECRA devraient permettre d'obtenir des réponses affirmatives :
 - aux questions 1 à 6 de la grille CASP spécifiques aux ECRA pour être considérés de bonne qualité méthodologique,
 - à 4 ou 5 des 6 questions pour être considérés de qualité méthodologique moyenne, et
 - à 3 questions ou moins pour être considérés de faible qualité méthodologique;
- les études de cohorte devraient permettre d'obtenir des réponses affirmatives :
 - aux questions 1 à 5a/b de la grille CASP servant à évaluer les études de cohortes pour être considérées de bonne qualité méthodologique,
 - à 4 de ces questions pour être considérées de qualité méthodologique moyenne,
 - à 2 ou 3 de ces questions pour être considérées de faible qualité méthodologique, et
 - à 1 ou à aucune de ces questions pour être considérées de très faible qualité méthodologique.

Les désaccords ont été réglés par consensus ou, à défaut de consensus, en considérant l'avis d'un troisième examinateur. La qualité méthodologique des ECRA et des études de cohortes a été évaluée uniquement dans le cas où ces études n'étaient pas incluses dans la RS retenue et que leurs données n'allaient pas dans le même sens que cette dernière.

1.5. Extraction des données

Des tableaux présentant les caractéristiques des RS ou des études primaires ainsi que des tableaux présentant les résultats par paramètre évalué (résultats d'intérêt) ont été créés. Ces tableaux ont été testés sur quelques publications pour en assurer la validité. Les données ont été extraites par un professionnel scientifique et ont été validées par un deuxième professionnel scientifique. Dans le cas où des données pertinentes, relativement à l'analyse, étaient absentes de la version publiée, les auteurs de cette publication ont été contactés. Lorsque la présentation des résultats des RS sélectionnées n'était pas suffisamment détaillée, les données ont été extraites à partir des études primaires incluses dans celles-ci. Les données issues d'ECRA ou d'études de cohortes complémentaires aux RS ont été extraites uniquement dans le cas où ces études n'étaient pas incluses dans la RS retenue et que leurs données n'allaient pas dans le même sens que cette dernière.

1.6. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Après avoir été extraites et synthétisées sous forme de tableaux, l'ensemble des données ont été analysées et présentées en fonction des paramètres de résultats d'intérêt sous la forme d'une synthèse narrative analytique. L'appréciation de la preuve scientifique a ensuite reposé sur l'analyse de l'ensemble des données scientifiques selon les quatre critères suivants : les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence, l'effet clinique et la généralisabilité. Ces quatre critères d'appréciation sont décrits dans le tableau E-1 de l'annexe E.

Pour appuyer les énoncés scientifiques relatifs à l'efficacité et à l'innocuité, un niveau de preuve scientifique a été attribué à chacun des paramètres évalués dans les études selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible ou insuffisant). Le niveau de preuve scientifique reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique pour faire état de la confiance des évaluateurs envers les résultats rapportés (voir le tableau 2).

Tableau 2 Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique

Niveau de preuve	Interprétation
Élevé	Tous les critères ¹ ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau élevé de confiance que l'effet estimé est cohérent par rapport aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.
Modéré	La plupart des critères ¹ ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé est cohérent par rapport aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données sera affectée par les résultats d'études futures.
Faible	Tous les critères, ou la plupart ¹ , ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé est cohérent par rapport aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données sera fortement affectée par les résultats d'études futures.
Insuffisant	Aucune donnée scientifique n'est disponible ou les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance dans le lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention ou ils ne peuvent pas tirer de conclusion à partir des données présentées.

¹ Limites méthodologiques et scientifiques des études, cohérence ou fiabilité, effet clinique, généralisabilité

1.7. Validation

Le présent rapport a été soumis à trois lecteurs externes pour qu'ils en évaluent la qualité scientifique. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur implication dans le domaine concerné et de manière à représenter différentes régions du Québec, soit Montréal, Québec et Sherbrooke; le nom et l'affiliation de chacun de ces lecteurs sont présentés dans les pages liminaires du document.

Les commentaires des lecteurs externes ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final, s'il y avait lieu.

2. RÉSULTATS

2.1. Description des études repérées

La recherche d'information scientifique selon la stratégie établie (voir l'annexe A) a permis de répertorier 3 528 publications, parmi lesquelles 132 ont été retenues (voir la figure B-1 de l'annexe B). De ces 132 publications, l'information de 78 documents a été extraite et présentée dans le rapport intitulé « Usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse – Rapport en soutien aux guides d'usage optimal » [INESSS, 2019] alors que l'information de 54 documents a été extraite et analysée dans le présent rapport de RS. Le nombre de documents retenus pour répondre aux différentes questions de recherche des présentes RS est indiqué ci-dessous. Selon les différents sujets abordés, certains documents pouvaient faire partie de plus d'une catégorie.

Fibrillation auriculaire (FA) (26 documents) :

- Comparaison AOD et AVK : 13
- Comparaison AOD et AVK, avec AAS en concomitance : 3
- Comparaison AOD et AVK, personnes âgées : 6
- Comparaison AOD et AVK, insuffisance rénale : 2
- Comparaison AOD et AVK, obésité : 1
- Comparaison AOD et AVK, diabète : 1

Thromboembolie veineuse (TEV) (27 documents) :

- Comparaison AOD et AVK : 9
- Comparaison AOD et AAS : 2
- Comparaison AOD et AVK, personnes âgées : 1
- Comparaison AOD et AVK, insuffisance rénale : 3
- Comparaison AOD et AVK, obésité : 1
- Comparaison AOD et HFPM, cancer : 8
- Comparaison AOD et AVK, syndrome des antiphospholipides ou de thrombophilie : 3

Autres sujets (3 documents) :

- Antidote : 1
- Autogestion et autosurveillance : 2

La liste complète des publications retenues est présentée dans le tableau B-1 de l'annexe B, et celle des publications exclues lors de la deuxième sélection et des raisons d'exclusion, dans le tableau B-3. L'évaluation de la qualité méthodologique des documents cités dans la section des résultats est présentée dans l'annexe C (voir le tableau C-1 concernant les RS, le tableau C-2 concernant les ECRA et le tableau C-3 concernant les études de cohortes).

Les caractéristiques des RS et des études primaires retenues sont présentées dans les tableaux D-6 à D-29 de l'annexe D.

2.2. Appréciation de la preuve scientifique

Les énoncés de preuve scientifique sont présentés sous forme d'encadré à la fin de chacune des sous-sections correspondantes. L'appréciation détaillée de la preuve scientifique est présentée sous forme de tableau, soit les tableaux E-2 à E-17 de l'annexe E.

2.3. Fibrillation auriculaire

2.3.1. Efficacité et innocuité des AOD en comparaison avec celles des AVK – Population générale

Pour comparer l'efficacité et l'innocuité des AOD à celles des AVK chez les patients atteints de FA, la RS d'Almutairi et ses collaborateurs [2017] a été sélectionnée. Cette revue avait pour objectif d'évaluer, chez des patients atteints de FA, l'efficacité des AOD pour réduire le risque d'AVC (ischémique ou hémorragique), d'embolie systémique, d'infarctus du myocarde ou de mortalité, et l'innocuité des AOD relative au risque de saignement majeur ou gastro-intestinal ou d'hémorragie intracrânienne, en comparaison avec l'efficacité et l'innocuité des AVK. Cette RS de bonne qualité méthodologique inclut, dans son analyse, 32 articles sur la FA, dont 6 ECRA (y compris les études ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48, RE-LY, ROCKET AF et J-ROCKET AF) et 26 études observationnelles, et couvrait une période de recherche allant du 1^{er} janvier 2005 au 15 février 2016. Les résultats détaillés de la RS d'Almutairi et ses collaborateurs sont présentés dans le tableau D-33.

Pour compléter la période de recherche qui n'est pas couverte par la RS allant du 15 février 2016 jusqu'au jour de la recherche, les documents suivants, qui traitent de la FANV et comparent les AOD aux AVK, ont été retenus : 1 ECRA [Shosha *et al.*, 2017], 10 études de cohorte rétrospectives [Forslund *et al.*, 2018; Russo-Alvarez *et al.*, 2018; Adeboyeje *et al.*, 2017; Denas *et al.*, 2017; Friberg et Oldgren, 2017; Gieling *et al.*, 2017; Nielsen *et al.*, 2017; Staerk *et al.*, 2017; Larsen *et al.*, 2016b; Lip *et al.*, 2016] et 1 étude de cohorte prospective [Lip *et al.*, 2017]. À l'exception de l'étude de Gieling sur le risque de saignement majeur, ces études primaires ont présenté des conclusions semblables à celles de la RS.

Concernant l'efficacité, les résultats présentés dans le tableau D-33 montrent ce qui suit :

- Une diminution statistiquement significative du risque combiné d'AVC et d'embolie systémique associé à l'apixaban (RRI : 0,79, IC à 95 % : 0,66-0,95) et au rivaroxaban (RRI : 0,80, IC à 95 % : 0,67-0,95), comparativement à celui associé aux AVK, dans les ECRA inclus dans la RS d'Almutairi, alors qu'aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs de l'usage des AVK et de l'usage du dabigatran (ECRA : RRI : 0,77, IC à 95 % : 0,57-1,03; Obs. : RRI : 1,03,

IC à 95 % : 0,83-1,27) ou de l'édoxaban (ECRA : RRI : 0,99, IC à 95 % : 0,77-1,28) n'est observé, peu importe le type d'étude, ou dans les études observationnelles sur le rivaroxaban (RRI : 0,78, IC à 95 % : 0,59-1,04). Il faut toutefois préciser qu'Almutairi et ses collaborateurs ont combiné les résultats obtenus aux doses de 110 mg et de 150 mg de dabigatran, alors qu'une diminution statistiquement significative du risque combiné d'AVC et d'embolie systémique a été associée à la dose de 150 mg de dabigatran (RR : 0,66, IC à 95 % : 0,53-0,82), comparativement à ce risque associé aux AVK, dans l'ECRA inclus dans leur analyse (étude RE-LY), ce qui n'est pas le cas à la dose de 110 mg [Connolly *et al.*, 2010; Connolly *et al.*, 2009].

- Une diminution statistiquement significative du risque d'AVC associé à l'apixaban (RRI : 0,79, IC à 95 % : 0,65-0,96), à l'édoxaban (RRI : 0,44, IC à 95 % : 0,26-0,69) et au rivaroxaban (RRI : 0,82, IC à 95 % : 0,68-0,98), comparativement à celui associé aux AVK, dans les ECRA inclus dans la RS d'Almutairi et ses collaborateurs, alors qu'aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs de l'usage des AVK et de l'usage du dabigatran n'est observé, et ce, peu importe le type d'étude (ECRA : RRI : 0,77, IC à 95 % : 0,54-1,10; Obs. : RRI : 0,94, IC à 95 % : 0,83-1,08). Encore une fois, il est important de préciser que l'ECRA original sur le dabigatran (étude RE-LY) a montré une diminution statistiquement significative du risque d'AVC à la dose de 150 mg (RR : 0,64, IC à 95 % : 0,51-0,81), comparativement à ce risque associé aux AVK, ce qui n'est pas le cas à la dose de 110 mg [Connolly *et al.*, 2010; Connolly *et al.*, 2009].
- Concernant le risque d'AVC ischémique associé à l'apixaban (RRI : 0,92, IC à 95 % : 0,74-1,14), au dabigatran (RRI : 0,92, IC à 95 % : 0,64-1,32), à l'édoxaban (RRI : 1,19, IC à 95 % : 0,85-1,67) et au rivaroxaban (RRI 0,90, IC à 95 % : 0,73-1,12), comparativement au risque associé aux AVK, aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs n'est rapporté dans les ECRA de même que dans les études observationnelles sur le rivaroxaban (RRI : 0,81, IC à 95 % : 0,57-1,15) inclus dans la RS d'Almutairi et ses collaborateurs, alors qu'une diminution statistiquement significative de ce risque, comparativement à celui associé aux AVK, est observée dans les études observationnelles sur le dabigatran (RRI : 0,80, IC à 95 % : 0,68-0,94) et dans l'ECRA original sur le dabigatran (étude RE-LY) à une dose de 150 mg (RR : 0,76, IC à 95 % : 0,60-0,98) [Connolly *et al.*, 2010; Connolly *et al.*, 2009].
- Une diminution statistiquement significative du risque d'AVC hémorragique associé à l'apixaban (ECRA : RRI : 0,51, IC à 95 % : 0,35-0,75), au dabigatran (ECRA : RRI : 0,29, IC à 95 % : 0,19-0,44; Obs. : RRI : 0,48, IC à 95 % : 0,39-0,61) et à l'édoxaban (ECRA : RRI : 0,43, IC à 95 % : 0,26-0,69), comparativement au risque associé aux AVK, alors qu'aucun écart statistiquement significatif n'est observé entre celui-ci et celui associé au rivaroxaban (ECRA : RRI : 0,80, IC à 95 % : 0,60-1,05; Obs. : RRI : 1,11, IC à 95 % : 0,13-9,54).

- Concernant le risque d'infarctus du myocarde associé aux AOD, comparativement à celui associé aux AVK, aucun écart statistiquement significatif n'est rapporté, et ce, autant dans les ECRA (apixaban : RRI : 0,88, IC à 95 % : 0,66-1,17; édoxaban : RRI : 1,06, IC à 95 % : 0,84-1,34; rivaroxaban : RRI : 0,82, IC à 95 % : 0,64-1,06) que dans les études observationnelles (dabigatran : RRI : 0,84, IC à 95 % : 0,70-1,01; rivaroxaban : RRI : 0,67, IC à 95 % : 0,35-1,28), à l'exception du dabigatran concernant lequel une augmentation statistiquement significative de 36 % de ce risque est rapportée uniquement dans les ECRA (RRI : 1,36, IC à 95 % : 1,09-1,72). Il faut toutefois préciser qu'après une compilation additionnelle d'événements survenus pendant l'ECRA RE-LY, aucun écart significatif entre les résultats comparatifs sur le risque d'infarctus du myocarde associé à chacune des deux doses de dabigatran (150 mg : RR : 1,27, IC à 95 % : 0,94-1,71; 110 mg : RR 1,29, IC à 95 % : 0,96-1,75) n'a été rapporté, quoiqu'une tendance à la hausse soit observée [Connolly *et al.*, 2010].
- Une diminution statistiquement significative du risque de mortalité toutes causes confondues associé à l'apixaban (ECRA : RRI : 0,89, IC à 95 % : 0,80-0,99), au dabigatran (ECRA : RRI : 0,90, IC à 95 % : 0,82-0,98; Obs. : RRI : 0,66, IC à 95 % : 0,51-0,86) et à l'édoxaban (ECRA : RRI : 0,89, IC à 95 % : 0,83-0,96), comparativement à celui associé aux AVK, alors qu'aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs n'est rapporté concernant le risque associé au rivaroxaban et celui associé aux AVK (ECRA : RRI : 0,85, IC à 95 % : 0,70-1,03).

Concernant l'innocuité, les résultats présentés dans le tableau G-33 montrent ce qui suit :

- Une diminution statistiquement significative du risque de saignement majeur associé à l'apixaban (ECRA : RRI : 0,69, IC à 95 % : 0,60-0,80), comparativement à celui associé aux AVK, alors qu'aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque associé aux AVK et celui associé au dabigatran (ECRA : RRI : 0,86, IC à 95 % : 0,75-1,00; Obs. : RRI : 0,85, IC à 95 % : 0,72-1,01), à l'édoxaban (ECRA : RRI : 0,61, IC à 95 % : 0,36-1,03) et au rivaroxaban (ECRA : RRI : 0,99, IC à 95 % : 0,97-1,01; Obs. : RRI : 1,03, IC à 95 % : 0,81-1,32) n'est rapporté. Par contre, une augmentation statistiquement significative de ce risque associé aux AOD (résultats obtenus sur l'usage combiné du dabigatran et du rivaroxaban), comparativement à celui associé aux AVK, est rapportée dans l'étude rétrospective de Gieling et ses collaborateurs (RRI : 2,08, IC à 95 % : 1,28-3,40) (voir le tableau D-34).
- Concernant le risque de saignement gastro-intestinal associé à l'apixaban (ECRA : RRI : 0,89, IC à 95 % : 0,69-1,14), au dabigatran (ECRA : RRI : 1,29, IC à 95 % : 0,95-1,75; Obs. : RRI : 1,11, IC à 95 % : 0,97-1,28), à l'édoxaban (ECRA : RRI : 0,91, IC à 95 % : 0,50-1,65) et au rivaroxaban (ECRA : RRI : 1,32, IC à 95 % : 0,48-3,59; Obs. : RRI : 1,10, IC à 95 % : 0,81-1,49), aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs n'est rapporté. Une augmentation statistiquement significative de ce risque, comparativement à celui

associé aux AVK, est toutefois rapportée dans l'ECRA original sur le dabigatran (étude RE-LY) à une dose de 150 mg (RR : 1,50, IC à 95 % : 1,19-1,89) et dans l'ECRA original sur l'édoxaban (étude ENGAGE AF-TIMI 48) à une dose de 60 mg (RRI : 1,23, IC à 95 % : 1,02-1,50) [Giugliano *et al.*, 2013; Connolly *et al.*, 2010; Connolly *et al.*, 2009].

- Une diminution statistiquement significative du risque d'hémorragie intracrânienne associé à l'apixaban (ECRA : RRI : 0,42, IC à 95 % : 0,30-0,58), au dabigatran (ECRA : RRI : 0,35, IC à 95 % : 0,26-0,48; Obs. : RRI : 0,42, IC à 95 % : 0,34-0,51) et à l'édoxaban (ECRA : RRI : 0,38, IC à 95 % : 0,24-0,59), comparativement à celui associé aux AVK, alors qu'aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur ce risque associé au rivaroxaban et celui associé aux AVK n'est rapporté (ECRA : RRI : 0,85, IC à 95 % : 0,58-1,23; Obs. : RRI : 1,17, IC à 95 % : 0,66-2,06).

La RS d'Almutairi et ses collaborateurs comporte certaines limites méthodologiques qui doivent être soulignées en ce qui concerne l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité des AOD dans un contexte de FA. Premièrement, comme il est mentionné ci-dessus, les auteurs de la RS ont combiné tous les résultats sur le dabigatran et l'édoxaban extraits de ces études, et ce, peu importe la dose utilisée. Cela introduit donc un certain biais dans l'analyse, ce qui a nécessité un retour aux données primaires des ECRA pour vérifier si certains écarts relatifs à l'efficacité ou à l'innocuité sont observés entre les différentes doses de ces AOD. Le cas échéant, ces écarts ont été rapportés dans l'analyse présentée ci-dessus. Ensuite, les analyses présentées dans cette RS reposent généralement sur un très petit nombre d'ECRA, à l'exception de l'analyse sur le rivaroxaban, 3 ECRA étant inclus dans l'analyse. Par contre, il est important de souligner que les ECRA retenues dans l'analyse sont de vastes études multicentriques internationales qui incluent un grand nombre de patients, ce qui peut limiter le risque de biais associé à un petit nombre d'études. De plus, le petit nombre d'ECRA inclus dans l'analyse d'Almutairi est compensé en partie, en ce qui a trait aux analyses sur le dabigatran et le rivaroxaban, par l'inclusion de respectivement 25 et 4 études observationnelles. Cela n'est toutefois pas le cas en ce qui a trait aux analyses sur l'apixaban et l'édoxaban, des sujets sur lesquels aucune étude observationnelle n'a été répertoriée par Almutairi. Malgré l'absence de contrôle sur l'attribution des différents traitements aux patients, ce type d'étude permet d'obtenir une évaluation plus représentative de ce qui peut être observé dans un contexte clinique réel et peut permettre d'augmenter la possibilité de généraliser ces résultats pour ensuite les appliquer à des groupes de patients peu couverts dans les ECRA. Enfin, les documents publiés dans une autre langue que l'anglais n'ont pas été retenus dans cette analyse, ce qui pourrait avoir introduit un biais de publication.

En ce qui concerne l'étude de Gieling et ses collaborateurs, la principale limite vient du fait qu'il ne peut être exclu, étant donné le devis rétrospectif, que les AOD à l'étude et la warfarine n'ont pas été administrés à des groupes distincts de patients, ce qui pourrait expliquer, du moins en partie, la hausse du risque de saignement majeur rapportée dans cette étude, contrairement aux résultats de la RS d'Almutairi et ses collaborateurs.

En résumé...

Selon les résultats rapportés, dans les documents retenus, sur les patients adultes atteints de FA (voir le tableau E-2) :

- Le risque combiné d'AVC et d'embolie systémique ou d'AVC hémorragique associé aux AOD est **similaire** à celui associé aux AVK, ou **plus faible** que celui-ci.
Niveau de preuve scientifique : élevé
- Le risque d'AVC ischémique associé aux AOD est **similaire** à celui associé aux AVK.
Niveau de preuve scientifique : élevé
- Le risque de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD est **similaire** à celui associé aux AVK ou **plus faible** que celui-ci.
Niveau de preuve scientifique : élevé
- Le risque de saignement majeur ou d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD est **similaire** à celui associé aux AVK ou **plus faible** que celui-ci.
Niveau de preuve scientifique : élevé
- Le risque de saignement gastro-intestinal associé aux AOD est **similaire** à celui associé aux AVK ou **plus élevé** que celui-ci.
Niveau de preuve scientifique : élevé

2.3.2. Efficacité et innocuité des AOD administrés en concomitance avec l'AAS, en comparaison avec celles des AVK

Étant donné que les maladies coronariennes sont des maladies dont souffrent souvent les personnes atteintes de FA (comorbidité), l'utilisation concomitante de l'acide acétylsalicylique (AAS) et des AOD est fréquemment observée en clinique. Un des objectifs de cette collecte de données était de vérifier si l'utilisation concomitante de l'AAS et des AOD apporte un avantage additionnel, comparativement à l'utilisation des AOD seuls chez les personnes atteintes de FA, pour évaluer si la prescription de l'AAS peut être arrêtée lorsqu'un AOD est prescrit. Au Canada, en raison de son effet inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, l'AAS est, entre autres, administrée à une dose de 81 mg ou de 325 mg [Santé Canada, 2012] pour les indications suivantes : la réduction du risque de mortalité vasculaire quand un infarctus aigu du myocarde est soupçonné, la réduction du risque d'un premier infarctus du myocarde non fatal quand ce risque est suffisamment élevé selon le médecin, la réduction du risque de morbidité et de décès chez les patients atteints d'angine de poitrine instable et ceux ayant déjà subi un infarctus du myocarde, la réduction du risque d'accident ischémique transitoire (AIT) et la prévention secondaire de l'infarctus cérébral athérothrombotique, la prophylaxie de la TEV après une arthroplastie totale de la hanche et la réduction des propriétés adhésives des plaquettes chez les patients ayant subi une endartériectomie carotidienne pour prévenir un nouvel AIT, et

chez les patients traités par hémodialyse qui sont porteurs d'une canule artérioveineuse en caoutchouc de silicone (325 mg seulement). Aucune publication sur ce sujet n'a toutefois été retenue dans la recherche de littérature.

Il a donc été décidé de vérifier l'efficacité et l'innocuité des AOD, comparativement à celles des AVK, chez les personnes qui sont traitées par l'AAS en concomitance, cela permettant d'évaluer si une option de traitement est préférable à l'autre dans cette population de patients, en raison du risque plus élevé de saignement lors d'une double thérapie par AAS. Pour répondre à cette question, la RS de Bennaghmouch et ses collaborateurs [2017] a été retenue. Cette revue avait pour objectif d'évaluer l'efficacité (AVC et embolie systémique, AVC ischémique, mortalité ou infarctus du myocarde) et l'innocuité (saignement majeur ou hémorragie intracrânienne) des AOD, en comparaison avec celles des AVK, chez les patients atteints de FA qui suivent également un traitement par AAS. Cette RS, de qualité méthodologique moyenne, de quatre ECRA (études ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48, RE-LY et ROCKET AF) couvrait une période de recherche allant de 2002 au 16 septembre 2016. Les résultats de la RS de Bennaghmouch et ses collaborateurs sont présentés en détail dans le tableau D-35.

Aucune autre étude n'a été retenue pour compléter la période de recherche utilisée par Bennaghmouch, soit à partir du 16 septembre 2016. Par contre, un complément d'information a été extrait des ECRA de Shah et ses collaborateurs (étude ROCKET AF) et d'Alexander et ses collaborateurs (étude ARISTOTLE), qui comparent l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban et de l'apixaban, respectivement, avec celles de la warfarine, avec ou sans administration concomitante d'AAS [Shah *et al.*, 2016; Alexander *et al.*, 2014]. Ces études étaient incluses dans la RS de Bennaghmouch et ses collaborateurs, mais ces derniers ne présentaient pas, dans leur analyse, certains résultats cliniques pertinents dans le contexte de la présente RS. Les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux D-36 et D-37.

Concernant l'efficacité, les résultats présentés dans le tableau D-35 relatifs à l'administration en concomitance d'AAS montrent ce qui suit :

- Une diminution statistiquement significative du risque combiné d'AVC et d'embolie systémique associé aux AOD, comparativement à celui associé aux AVK (RRI : 0,78, IC à 95 % : 0,67-0,91).
- Aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque d'AVC ischémique associé aux AOD et celui associé aux AVK (RRI : 0,93, IC à 95 % : 0,73-1,18).
- Aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque d'infarctus du myocarde associé aux AOD et celui associé aux AVK (RRI : 1,16, IC à 95 % : 0,97-1,39).
- Le risque d'AVC hémorragique n'était pas abordé dans RS de Bennaghmouch et ses collaborateurs. Toutefois, une diminution statistiquement significative de ce risque associé à l'apixaban, comparé à celui associé aux AVK, a été rapportée dans l'ECRA d'Alexander et ses collaborateurs (RRI : 0,40, IC à 95 % : 0,19-0,83), alors

qu'aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque associé au rivaroxaban et celui associé aux AVK n'est rapporté dans l'ECRA de Shah et ses collaborateurs (RRI : 0,49, IC à 95 % : 0,24-1,01) (voir les tableaux D-36 et D-37).

- Le risque de mortalité toutes causes confondues n'était pas non plus abordé dans la RS de Bennaghmouch. Toutefois, une diminution statistiquement significative de ce risque associé au rivaroxaban, comparé à celui associé aux AVK, a été rapportée dans l'ECRA de Shah (RRI : 0,83, IC à 95 % : 0,70-0,99), alors qu'aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque associé au l'apixaban et celui associé aux AVK n'est rapporté dans l'ECRA d'Alexander (RRI : 1,05, IC à 95 % : 0,75-1,47) (voir les tableaux D-36 et D-37).

Concernant l'innocuité, les résultats présentés dans le tableau D-35 relatifs à l'administration en concomitance d'AAS montrent ce qui suit :

- Aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque de saignement majeur associé aux AOD et celui associé aux AVK (RRI : 0,83, IC à 95 % : 0,69-1,01)
- Une diminution statistiquement significative du risque d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD, comparativement à celui associé aux AVK (RRI : 0,38, IC à 95 % : 0,26-0,56)
- Le risque de saignement gastro-intestinal n'était pas abordé dans la RS de Bennaghmouch et aucune information complémentaire n'a pu être extraite des études primaires.

La RS de Bennaghmouch et ses collaborateurs comporte certaines limites méthodologiques. Entre autres, la méta-analyse repose sur des analyses de sous-groupes de données agrégées sur des populations de patients qui diffèrent probablement selon de nombreuses caractéristiques reflétant différents risques de base. Les auteurs mentionnent également des différences importantes dans la conception et la conduite des différents ECRA retenus, notamment au sujet des doses thérapeutiques d'AAS autorisées en concomitance avec les AOD, et dans les définitions de résultat utilisées. Par ailleurs, aucune donnée n'était disponible, dans les analyses de sous-groupes, sur les saignements gastro-intestinaux signalés. De plus, les documents publiés dans une autre langue que l'anglais n'ont pas été retenus dans cette analyse, ce qui pourrait avoir introduit un biais de publication. Enfin, certains des auteurs de la RS présentent des conflits d'intérêts potentiels, ayant déjà reçu des honoraires de certaines compagnies pharmaceutiques impliquées dans la fabrication et la vente des médicaments à l'étude.

En résumé...

Selon les résultats rapportés, dans les documents retenus, sur les patients adultes atteints de FA qui prennent de l'AAS (voir le tableau E-3) :

- Le risque combiné d'AVC et d'embolie systémique, d'AVC ischémique ou d'infarctus du myocarde associé aux AOD est **similaire** à celui associé aux AVK.

Niveau de preuve scientifique : élevé

- Le risque d'AVC hémorragique associé à l'apixaban et au rivaroxaban est **similaire** à celui associé aux AVK ou **plus faible** que celui-ci.

Niveau de preuve scientifique : élevé (apixaban, rivaroxaban) ou insuffisant (dabigatran, édoxaban)

- Le risque de mortalité toutes causes confondues associé à l'apixaban et au rivaroxaban est **similaire** à celui associé aux AVK ou **plus faible** que celui-ci.

Niveau de preuve scientifique : élevé (apixaban, rivaroxaban) ou insuffisant (dabigatran, édoxaban)

- Le risque de saignement majeur associé aux AOD est **similaire** à celui associé aux AVK ou **plus faible** que celui-ci.

Niveau de preuve scientifique : élevé

- Le risque d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD est **plus faible** que celui associé aux AVK.

Niveau de preuve scientifique : élevé

- Aucune étude comparant le risque de saignement gastro-intestinal associé aux AOD et celui associé aux AVK n'a été publiée. Ce risque n'a donc pas pu être évalué.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

2.3.3. Efficacité et innocuité des AOD chez les personnes âgées

Pour vérifier l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les personnes âgées atteintes de FA, la RS de Bai et ses collaborateurs [2018] a été sélectionnée. Cette revue avait pour objectif d'évaluer l'efficacité (AVC ischémique ou hémorragique, embolies systémiques, infarctus du myocarde ou mortalité) et l'innocuité (saignement majeur, saignement gastro-intestinal ou hémorragie intracrânienne) des AOD, en comparaison avec celles des AVK, chez des patients âgés de plus de 65 ans atteints de FA. La qualité méthodologique de cette RS, qui porte sur 4 ECRA (études ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48, RE-LY et ROCKET AF) et 8 études observationnelles comparant les AOD à la warfarine, est moyenne et couvre une période de recherche allant du 1^{er} janvier 2000 au 14 décembre 2016. Les résultats de la RS de Bai sont présentés en détail dans le tableau D-38. De plus, un complément d'information a été extrait d'analyses post-hoc des 4 ECRA inclus dans cette RS, qui ne contient pas d'analyse sur certains résultats

cliniques pertinents dans le contexte de la présente RS [Kato *et al.*, 2016; Halperin *et al.*, 2014; Halvorsen *et al.*, 2014; Eikelboom *et al.*, 2011]. Les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux D-39 à D-42.

Une seule étude a été retenue pour compléter la période de recherche utilisée par Bai et ses collaborateurs (soit à partir du 14 décembre 2016). Cette analyse post-hoc de l'étude RE-LY a présenté des conclusions similaires à celles présentées ci-dessous [Lauw *et al.*, 2017].

Concernant l'efficacité des AOD chez les personnes âgées de 65 ans et plus, les résultats présentés dans le tableau D-38 montrent ce qui suit :

- Une diminution statistiquement significative du risque combiné d'AVC et de thromboembolie systémique associé aux AOD, en comparaison avec celui associé à la warfarine, et ce, autant dans les ECRA (RRI : 0,79, IC à 95 % : 0,71-0,86) que dans les études observationnelles (RRI : 0,83, IC à 95 % : 0,69-0,97) (total : RRI : 0,81, IC à 95 % : 0,73-0,89). Lorsqu'ils sont comparés individuellement, seuls le dabigatran (RRI : 0,80, IC à 95 % : 0,67-0,92) et le rivaroxaban (RRI : 0,81, IC à 95 % : 0,69-0,94) sont associés à une diminution statistiquement significative du risque d'AVC ou de thromboembolie systémique, comparativement à ce risque associé à la warfarine, alors qu'aucun écart statistiquement significatif n'est observé entre les résultats comparatifs sur ce risque associé à l'apixaban (RRI : 0,84, IC à 95 % : 0,59-1,09) ou à l'édoxaban et celui associé à la warfarine (RRI : 0,85, IC à 95 % : 0,70-1,00).
- Une diminution statistiquement significative du risque de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD, comparativement à celui associé à la warfarine, dans les études observationnelles (RRI : 0,80, IC à 95 % : 0,70-0,90) et lorsque tous les types d'études sont combinés (RRI : 0,82, IC à 95 % : 0,74-0,90), alors que cette diminution n'est pas statistiquement significative dans les ECRA (RRI : 0,88, IC à 95 % : 0,76-1,01). Il faut toutefois préciser que seulement 1 étude rétrospective sur le rivaroxaban a été incluse dans cette analyse et qu'aucune étude sur l'édoxaban ne l'a été.
- La RS de Bai et ses collaborateurs ne présente aucun résultat sur le risque d'AVC ischémique. Toutefois, aucun écart statistiquement significatif ou interaction avec l'âge n'est rapporté entre les résultats comparatifs sur ce risque associé à l'édoxaban et celui associé à la warfarine, chez les personnes âgées de 65 ans et plus (de 65 à 74 ans : RRI : 1,16, IC à 95 % : 0,84-1,59; 75 ans et plus : RRI : 0,90, IC à 95 % : 0,69-1,16) dans l'étude de Kato et ses collaborateurs (voir le tableau D-39), ni sur le rivaroxaban dans l'étude de Halperin et ses collaborateurs, chez les personnes de 75 ans et plus (RRI : 0,88, IC à 95 % : 0,67-1,16) (voir le tableau D-41).
- La RS de Bai ne présente aucun résultat sur le risque d'AVC hémorragique. Toutefois, une diminution statistiquement significative de ce risque associé à l'édoxaban, en comparaison avec celui associé à la warfarine, est observée chez les patients de 65 ans et plus (65 à 74 ans : RRI : 0,41, IC à 95 % : 0,23-0,72; 75 ans et plus : RRI : 0,58, IC à 95 % : 0,35-0,97) dans l'étude de Kato et ses collaborateurs

(voir le tableau D-39). Il en va de même du risque associé au rivaroxaban dans l'étude de Halperin et ses collaborateurs, chez les personnes de 75 ans et plus (RRI : 0,47, IC à 95 % : 0,25-0,89) (voir le tableau D-41).

Concernant l'innocuité des AOD chez les personnes âgées de 65 ans et plus, les résultats présentés dans le tableau D-38 montrent ce qui suit :

- Une diminution statistiquement significative du risque de saignement majeur associé aux AOD, en comparaison avec celui associé à la warfarine, dans les ECRA (RRI : 0,82, IC à 95 % : 0,70-0,95) et lorsque tous les types d'études sont combinés (RRI : 0,87; IC à 95 % : 0,77-0,97), alors que cette diminution n'est pas statistiquement significative dans les études observationnelles (RRI : 0,93; IC à 95 % : 0,75-1,11). Lorsqu'ils sont analysés individuellement, seuls l'apixaban (RRI : 0,68; IC à 95 % : 0,61-0,75) et l'édoxaban (RRI : 0,80; IC à 95 % : 0,69-0,91) sont associés à une diminution statistiquement significative du risque de saignement majeur, comparativement à ce risque associé à la warfarine, alors qu'aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque associé au dabigatran (RRI : 0,92; IC à 95 % : 0,74-1,11) ou au rivaroxaban (RRI : 1,12; IC à 95 % : 0,99-1,25) et celui associé à la warfarine n'est rapporté.
- La RS de Bai ne présente aucun résultat concernant le risque de saignement majeur gastro-intestinal. Toutefois, l'étude de Kato et ses collaborateurs montre une augmentation statistiquement significative de ce risque associé à l'édoxaban, comparativement à celui associé à la warfarine, chez les personnes de 75 ans et plus (RRI : 1,32, IC à 95 % : 1,01-1,72), alors qu'aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur ce risque chez les personnes de 65 à 74 ans (RRI : 1,20, IC à 95 % : 0,86-1,69) n'est rapporté (voir le tableau D-39). Par ailleurs, chez les personnes de 75 ans et plus, des résultats similaires sur le dabigatran aux deux doses à l'étude (150 mg : RRI : 1,79, IC à 95 % : 1,35-2,37; 110 mg : RRI : 1,39, IC à 95 % : 1,03-1,98) ont aussi été rapportés dans l'étude d'Eikelboom et ses collaborateurs (voir le tableau D-40) et concernant le rivaroxaban, dans l'étude de Halperin et ses collaborateurs (voir le tableau D-41); toutefois, ces résultats n'ont pas été chiffrés par les auteurs.
- La RS de Bai ne présente aucun résultat sur le risque d'hémorragie intracrânienne. Toutefois, une diminution statistiquement significative de ce risque associé à l'édoxaban, comparativement à celui associé à la warfarine, a été observée chez les personnes de 65 ans et plus dans l'étude de Kato et ses collaborateurs (65 à 74 ans : RRI : 0,42, IC à 95 % : 0,25-0,70; 75 ans et plus : RRI : 0,40, IC à 95 % : 0,26-0,62) (voir le tableau D-39) de même que chez les personnes de 75 ans et plus concernant l'usage du dabigatran aux deux doses à l'étude (150 mg : RRI : 0,42, IC à 95 % : 0,25-0,70; 110 mg : RRI : 0,37, IC à 95 % : 0,21-0,64) dans l'étude d'Eikelboom et ses collaborateurs (voir le tableau D-40). Des résultats similaires sur le risque associé à l'apixaban ont aussi été rapportés dans l'étude de Halvorsen et ses collaborateurs (65 à 74 ans : RRI : 0,35, IC à 95 % : 0,20-0,60; 75 ans et plus : RRI : 0,34, IC à 95 % : 0,20-0,57) (voir le tableau D-42), alors qu'aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur ce risque associé au rivaroxaban et celui

associé à la warfarine (RRI : 0,80, IC à 95 % : 0,50-1,28) chez les personnes de 75 ans et plus n'est rapporté dans l'étude de Halperin et ses collaborateurs (voir le tableau D-41).

La RS de Bai comporte certaines limites méthodologiques qui doivent être soulignées. Premièrement, le fait que les analyses présentées dans cette RS reposent généralement sur un très petit nombre d'études sur chacun des AOD, l'inclusion dans l'analyse de seulement 1 ECRA et un maximum de 5 études observationnelles sur chacun des AOD. Le nombre élevé de patients inclus dans ces études permet toutefois de limiter ce risque de biais. Par contre, l'interprétation des données de sous-groupes provenant des essais cliniques (personnes âgées de 65 ans et plus ou de 75 ans et plus) doit être faite avec une certaine prudence puisque, dans ces essais, l'échantillonnage aléatoire n'a pas été stratifié par groupe d'âge. Par conséquent, un équilibre entre les groupes de traitement pour palier certains facteurs confusionnels ne peut être assuré. Par ailleurs, on remarque une forte hétérogénéité parmi les études incluses relativement à certains résultats cliniques rapportés ci-dessus. Pour limiter le risque de biais associé à cette hétérogénéité, les auteurs de la RS ont utilisé un modèle à effets aléatoires dans leur analyse. De plus, certaines données ont été grossièrement estimées ou exclues par les auteurs de la RS, parce qu'ils n'avaient pas accès aux données originales de l'étude, malgré plusieurs tentatives pour en contacter les auteurs. De plus, les documents publiés dans une autre langue que l'anglais n'ont pas été retenus dans cette analyse, ce qui pourrait avoir introduit un biais de publication. Un biais de publication était d'ailleurs évident concernant le risque combiné d'AVC et de thromboembolie lorsque l'on comparait les AOD avec la warfarine, ce biais n'étant toutefois pas observé dans les analyses par sous-groupes des ECRA. Enfin, certains des auteurs de la RS présentent des conflits d'intérêts potentiels, ayant déjà reçu des honoraires de certaines compagnies pharmaceutiques impliquées dans la fabrication et la vente des médicaments à l'étude.

En résumé...

Selon les résultats rapportés, dans les documents retenus, sur les personnes âgées atteintes de FA (voir le tableau E-4) :

- Chez les patients âgés de 65 ans et plus, le risque combiné d'AVC et d'embolie systémique associé aux AOD est **similaire** à celui associé aux AVK **ou plus faible** que celui-ci.
Niveau de preuve scientifique : élevé
- Le risque d'AVC ischémique associé à l'édoxaban et au rivaroxaban est **similaire** à celui associé aux AVK, chez les patients âgés de 65 ans et plus et chez les patients âgés de 75 ans et plus, respectivement.
Niveau de preuve scientifique : modéré (édoxaban, rivaroxaban) ou insuffisant (apixaban, dabigatran)
- Le risque d'AVC hémorragique associé à l'édoxaban et au rivaroxaban est **plus faible** que celui associé aux AVK, chez les patients âgés de 65 ans et plus et chez les patients âgés de 75 ans et plus, respectivement.

Niveau de preuve scientifique : modéré (édoxaban, rivaroxaban) ou insuffisant (apixaban, dabigatran)

- Le risque de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) est **similaire** à celui associé aux AVK, **ou plus faible** que celui-ci, chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Niveau de preuve scientifique : élevé (apixaban, dabigatran), faible (rivaroxaban), insuffisant (édoxaban)

- Le risque de saignement majeur associé aux AOD est **similaire** à celui associé aux AVK, **ou plus faible** que celui-ci, chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Niveau de preuve scientifique : élevé

- Le risque de saignement gastro-intestinal associé aux AOD (dabigatran, édoxaban et rivaroxaban) est **plus élevé** que celui associé aux AVK, chez les patients âgés de 75 ans et plus. Toutefois, chez les patients âgés de 65 à 74 ans, ce risque associé à l'édoxaban est **similaire** à celui associé aux AVK.

Niveau de preuve scientifique : modéré (dabigatran, édoxaban), faible (rivaroxaban) ou insuffisant (apixaban)

- Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD est **similaire** à celui associé aux AVK, **ou plus faible** que celui-ci. Toutefois, chez les patients âgés de 65 à 74 ans, ce risque associé à l'apixaban et à l'édoxaban est **plus faible** que celui associé aux AVK.

Niveau de preuve scientifique : modéré

2.3.4. Efficacité et innocuité des AOD chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Étant donné le rôle important de la fonction rénale dans l'élimination des AOD de la circulation sanguine, la RS de Kimachi et ses collaborateurs a été retenue pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients atteints de FA qui souffrent d'une maladie rénale chronique [Kimachi *et al.*, 2017]. Cette revue avait pour objectif d'évaluer l'efficacité (AVC et embolies systémiques, infarctus du myocarde ou mortalité toutes causes confondues) et l'innocuité (saignement majeur, saignement gastro-intestinal ou hémorragie intracrânienne) des AOD, en comparaison avec celles de la warfarine, chez les patients atteints à la fois de FA et d'insuffisance rénale chronique. Cette revue, qui inclut 5 ECRA (études ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48, RE-LY, ROCKET AF et J-ROCKET AF), est de bonne qualité méthodologique et couvre une période de recherche allant jusqu'au 1^{er} août 2017. Les résultats détaillés de la RS de Kimachi et ses collaborateurs sont présentés dans le tableau D-43.

Pour compléter la période de recherche de la RS, soit à partir du 1^{er} août 2017, une étude de cohorte rétrospective a été retenue [Stanton *et al.*, 2017]. Cette étude, de

qualité méthodologique moyenne, a évalué le risque d'AVC et de saignement majeur associé à l'apixaban, comparativement à celui associé à la warfarine, chez les patients atteints de FA ou de TEV et qui présentent une insuffisance rénale sévère (Clcr inférieure à 25 ml/min). L'étude de Stanton et ses collaborateurs a présenté des résultats semblables à ceux rapportés dans la RS de Kimachi et ses collaborateurs.

Concernant l'efficacité des AOD chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (Clcr de 15 ml/min à 60 ml/min), les résultats présentés dans le tableau D-43 montrent ce qui suit :

- Une diminution statistiquement non significative du risque combiné d'AVC et d'embolie systémique associé aux AOD, comparativement à celui associé à la warfarine (RR : 0,81, IC à 95 % : 0,65-1,00).
- Aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque d'AVC ischémique associé aux AOD et celui associé à la warfarine (RR : 1,01, IC à 95 % : 0,75-1,36). Il faut toutefois préciser qu'aucun résultat sur le dabigatran n'a été inclus dans cette analyse (aucune donnée disponible).
- Une diminution statistiquement significative du risque d'AVC hémorragique associé aux AOD, comparativement à celui associé à la warfarine (RR : 0,52, IC à 95 % : 0,28-0,97). Il faut toutefois préciser qu'aucun résultat sur le dabigatran n'a été inclus dans cette analyse (aucune donnée disponible).
- Aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque d'infarctus du myocarde associé aux AOD et celui associé à la warfarine (RR : 0,92, IC à 95 % : 0,45-1,90). Il faut toutefois préciser que seulement 1 ECRA (sur l'édoxaban, étude ENGAGE AF-TIMI 48) a été inclus dans cette analyse (aucune donnée disponible sur les autres AOD).
- Aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD et celui associé à la warfarine (RR : 0,91, IC à 95 % : 0,78-1,05). Il faut toutefois préciser que, malgré l'inclusion, dans cette analyse, d'un ECRA sur chacun des AOD, seules les données provenant de l'ECRA J-ROCKET sur le rivaroxaban étaient disponibles.

Concernant l'innocuité des AOD chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (Clcr de 15 ml/min à 60 ml/min), les résultats présentés dans le tableau D-43 montrent ce qui suit :

- Une diminution statistiquement non significative du risque de saignement majeur associé aux AOD, comparativement à celui associé à la warfarine (RR : 0,79, IC à 95 % : 0,59-1,04).
- Une augmentation statistiquement non significative du risque de saignement gastro-intestinal associé aux AOD, comparativement à celui associé à la warfarine (RR : 1,40, IC à 95 % : 0,97-2,01). Il faut toutefois préciser que seulement 2 ECRA, respectivement sur l'édoxaban (étude ENGAGE-AF-TIMI 48) et sur le rivaroxaban (étude ROCKET AF), ont été inclus dans cette analyse.

- Une diminution statistiquement significative du risque d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD, comparativement à celui associé à la warfarine (RR : 0,43, IC à 95 % : 0,27-0,69).

La RS de Kimachi et ses collaborateurs comporte certaines limites méthodologiques. Tout d'abord, les auteurs combinent, dans leur analyse, les résultats obtenus sur tous les AOD, ce qui limite les conclusions qui peuvent être tirées sur chacun des AOD à l'échelle individuelle. Par contre, le faible degré d'hétérogénéité observé dans la plupart des analyses rapportées ci-dessus, sauf en ce qui concerne le risque de saignement majeur, semble indiquer un effet similaire des différents AOD relativement à ces résultats cliniques. Ensuite, les analyses présentées dans cette RS reposent généralement sur un très petit nombre d'ECRA sur chacun des AOD, le rivaroxaban étant la seule exception, 2 ECRA sur cet AOD (ROCKET AF et J-ROCKET) étant incluses dans l'analyse. De plus, les données sur les sous-groupes de patients atteints d'insuffisance rénale ont été obtenues à partir d'analyses post-hoc de ces ECRA. Étant donné que ces ECRA n'avaient pas été spécifiquement conçus pour évaluer l'effet du traitement par des AOD sur cette population de patients, l'échantillonnage aléatoire des patients n'avait pas été stratifié selon l'altération de la fonction rénale et un équilibre, sur ce plan, entre les groupes de traitement ne peut pas être assuré. Par ailleurs, bien que ces ECRA aient initialement inclus un grand nombre de patients, la précision de l'analyse de Kimachi est limitée par le plus petit nombre de patients inclus dans ce sous-groupe, surtout en ce qui a trait aux résultats cliniques relativement auxquels un petit nombre d'évènements a été observé (ex. : AVC hémorragiques et infarctus du myocarde). De plus, Kimachi et ses collaborateurs n'ont pas réussi à obtenir certaines données sur les maladies rénales et les greffes lorsqu'ils ont contacté les compagnies pharmaceutiques concernées. Il faut donc interpréter les résultats de ces analyses avec prudence. Par ailleurs, aucune étude de cohorte n'a été retenue dans la RS de Kimachi. L'inclusion de ce type d'étude dans leurs analyses aurait pu permettre de dégager un portrait d'innocuité des AOD plus fidèle au contexte clinique réel. Toutefois, l'étude de Stanton et ses collaborateurs, retenue dans la présente RS, a présenté des résultats semblables à ceux rapportés dans la RS de Kimachi et ses collaborateurs sur des patients atteints d'insuffisance rénale sévère, dont la Clcr est inférieure à 25 ml/min. Enfin, un des auteurs de la RS présente des conflits d'intérêts potentiels, ayant déjà reçu des honoraires de certaines compagnies pharmaceutiques impliquées dans la fabrication et la vente des médicaments à l'étude.

Les ECRA retenus pour effectuer les analyses présentées ci-dessus devaient à l'origine exclure tous les patients qui présentent une Clcr estimée (Clcr-e) de moins de 30 ml/min ou 25 ml/min. Il faut toutefois préciser qu'un petit nombre de patients dont la Clcr-e est de 15 ml/min à 30 ml/min a été inclus dans les ECRA sur la FA, soit 121 dans l'étude ENGAGE AF, 77 dans l'étude RE-LY, 270 dans l'étude ARISTOTLE et 8 dans l'étude ROCKET AF [Racchah *et al.*, 2016]. Kimachi et ses collaborateurs ont donc fixé à 15 ml/min la valeur minimale de Clcr à laquelle les conclusions présentées peuvent s'appliquer et en dessous de laquelle aucune donnée n'est disponible. Ces conclusions devraient toutefois être interprétées avec prudence en présence d'une Clcr de 15 ml/min à 30 ml/min, en raison du nombre limité de données disponibles.

En résumé...

Selon les résultats rapportés, dans les documents retenus, sur les personnes atteintes de FA dont la Clcr est de 15 ml/min à 60 ml/min (*précisons toutefois que peu de patients ayant une ClCr inférieure à 30 ml/min étaient inclus dans les études retenues*) (voir le tableau E-5) :

- Le risque combiné d'AVC et d'embolie systémique associé aux AOD est **similaire** à celui associé aux AVK.
Niveau de preuve scientifique : élevé
- Le risque d'AVC ischémique associé aux AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) est **similaire** à celui associé aux AVK.
Niveau de preuve scientifique : élevé (apixaban, édoxaban, rivaroxaban) ou insuffisant (dabigatran)
- Le risque d'AVC hémorragique associé aux AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) est **plus faible** que celui associé aux AVK.
Niveau de preuve scientifique : élevé (apixaban, édoxaban, rivaroxaban) ou insuffisant (dabigatran)
- Le risque de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD est **similaire** à celui associé aux AVK.
Niveau de preuve scientifique : élevé (apixaban, dabigatran, édoxaban) ou faible (rivaroxaban)
- Le risque de saignement majeur associé aux AOD est **similaire** à celui associé aux AVK **ou plus faible** que ce celui-ci.
Niveau de preuve scientifique : élevé
- Le risque de saignement gastro-intestinal associé aux AOD (édoxaban et rivaroxaban) est **similaire** à celui associé aux AVK **ou plus élevé** que celui-ci.
Niveau de preuve scientifique : élevé (édoxaban, rivaroxaban) ou insuffisant (apixaban, dabigatran)
- Le risque d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD est **plus faible** que celui associé aux AVK.
Niveau de preuve scientifique : élevé

2.3.5. Efficacité et innocuité des AOD chez les patients obèses ou ayant un surplus de poids

Pour vérifier l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients obèses ou ayant un surplus de poids et atteints de FA, la RS de Proietti et ses collaborateurs a été retenue [Proietti *et al.*, 2017]. Cette revue avait pour objectif d'effectuer, à partir d'ECRA comparant l'usage des AOD à celui de la warfarine chez des patients atteints de FA, une méta-analyse sur la relation entre l'indice de masse corporelle (IMC) et les événements d'AVC, d'embolie systémique et de saignements majeurs. Les auteurs comparaient également les faibles doses d'AOD aux doses standards ou à de fortes doses. Par contre, aucune donnée sur l'édoxaban n'a été incluse dans l'analyse, les données d'IMC de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 n'étant pas disponibles. Cette RS de qualité méthodologique moyenne incluait, pour réaliser la méta-analyse, 3 ECRA (études ARISTOTLE, RE-LY et ROCKET AF) et couvre une période de recherche allant jusqu'au 30 juin 2016. Les résultats de cette RS sont présentés en détail dans le tableau D-44. Aucun document additionnel n'a été retenu pour compléter la période de recherche de la RS de Proietti et ses collaborateurs.

Concernant l'efficacité des AOD chez les personnes obèses ou ayant un surplus de poids, les résultats présentés dans le tableau D-44 montrent ce qui suit :

- Concernant les patients ayant un surplus de poids (IMC de 25,0 kg/m² à 29,9 kg/m²) : aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque combiné d'AVC et d'embolie systémique associé aux AOD à la dose standard ou forte (RC : 0,88, IC à 95 % : 0,74-1,05), celui associé au dabigatran à faible dose (RC : 1,04, IC à 95 % : 0,74-1,45) et ce risque associé à la warfarine ou entre les résultats comparatifs sur le risque associé aux AOD, toutes doses confondues (RC : 0,91, IC à 95 % : 0,78-1,06), et celui associé à la warfarine.
- Concernant les patients obèses (IMC ≥ 30,0 kg/m²) : aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque combiné d'AVC et d'embolie systémique associé aux AOD à la dose standard ou forte (RC : 0,84, IC à 95 % : 0,70-1,03), celui associé au dabigatran à faible dose (RC : 1,00, IC à 95 % : 0,68-1,47) et celui associé à la warfarine ou entre les résultats comparatifs sur ce risque associé aux AOD (RC : 0,87, IC à 95 % : 0,74-1,04), toutes doses confondues, et celui associé à la warfarine.

Concernant l'innocuité des AOD chez les personnes obèses ou ayant un surplus de poids, les résultats présentés dans le tableau D-44 montrent ce qui suit :

- Chez les patients ayant un surplus de poids (IMC de 25,0 kg/m² à 29,9 kg/m²) : une diminution statistiquement non significative du risque de saignement majeur associé aux AOD à la dose standard ou forte (RC : 0,89, IC à 95 % : 0,73-1,08), comparativement à ce risque associé à la warfarine, et de ce risque associé aux AOD, toutes doses confondues (RC : 0,84, IC à 95 % : 0,71-1,00), comparativement au risque de saignement majeur associé à la warfarine. Toutefois, la diminution du risque de saignement majeur associé au dabigatran à une faible dose (RC : 0,73, IC

à 95 % : 0,57-0,93), comparativement à ce risque associé à la warfarine, est statistiquement significative.

- Chez les patients obèses ($\text{IMC} \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$) : aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque de saignement majeur associé aux AOD à la dose standard ou forte (RC : 1,03, IC à 95 % : 0,90-1,18), au dabigatran à faible dose (RC : 0,84, IC à 95 % : 0,65-1,09) ou aux AOD, toutes doses confondues (RC : 0,98, IC à 95 % : 0,87-1,11), et celui associé à la warfarine.

La RS de Proietti et ses collaborateurs comporte certaines limites méthodologiques qui doivent être soulignées. Premièrement, celle-ci repose sur une méta-analyse de sous-groupes qui n'étaient pas définis a priori dans les ECRA retenus. Les auteurs ne peuvent donc pas être assurés que les écarts observés entre les sous-groupes de poids corporel ne proviennent pas d'écarts initialement observés, relatifs à d'autres caractéristiques de base de ces sous-groupes. Ensuite, bien que les patients obèses ou ayant un surplus de poids soient bien représentés dans les ECRA inclus dans l'analyse, une faible proportion de patients ayant un poids corporel extrêmement élevé y avaient été recrutés, soit 5,55 % des patients (1 006 sur 18 107) ayant un IMC supérieur à 40 kg/m^2 dans l'étude ARISTOTLE [Boonyawat *et al.*, 2017; Sandhu *et al.*, 2016]. Ce manque de données probantes implique donc que l'analyse de Proietti pourrait ne pas s'appliquer aux patients ayant un poids corporel extrêmement élevé (IMC supérieur à 40 kg/m^2). Par ailleurs, le poids corporel des patients a été mesuré uniquement lors du recrutement des patients dans les ECRA inclus dans l'analyse de Proietti et ses collaborateurs; les auteurs n'ont donc pas pu tenir compte, dans leur analyse, de la variation du poids corporel des patients tout au long de l'étude. Ensuite, les auteurs ont observé une hétérogénéité significative dans la comparaison des saignements majeurs entre les patients ayant un surplus de poids et les patients ayant un poids normal. Ils ont toutefois utilisé un modèle à effet aléatoire pour limiter le risque de biais associé à une telle hétérogénéité. Par ailleurs, aucune étude de cohorte comparant l'efficacité et l'innocuité des AOD à celles de la warfarine selon le poids corporel des patients n'a été retenue dans la méta-analyse de Proietti et ses collaborateurs. L'inclusion de ce type d'étude aurait pu permettre de dégager un portrait d'innocuité des AOD plus fidèle au contexte clinique réel. De plus, l'exclusion des études publiées dans une autre langue que l'anglais et des résumés de conférence pourrait avoir généré un biais de sélection. Enfin, certains des auteurs de la RS présentent des conflits d'intérêts potentiels, ayant déjà reçu des honoraires de certaines compagnies pharmaceutiques impliquées dans la fabrication et la vente des médicaments à l'étude.

En résumé...

Selon les résultats rapportés, dans les documents retenus, sur les personnes ayant un surplus de poids (IMC de 25,0 kg/m² à 29,9 kg/m²) ou obèses (IMC de 30,0 kg/m² à 40,0 kg/m²) atteintes de FA (voir le tableau E-6) :

- Le risque combiné d'AVC et d'embolie systémique associé aux AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) est **similaire** à celui associé aux AVK.

Niveau de preuve scientifique : élevé (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) ou insuffisant (édoxaban)

- Aucune des publications retenues ne présente de résultats sur le risque d'AVC ischémique ou hémorragique ou sur la mortalité toutes causes confondues chez les utilisateurs d'AOD. Ces éléments n'ont donc pas pu être évalués.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

- Le risque de saignement majeur associé aux AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) est **similaire** à celui associé aux AVK **ou plus faible** que celui-ci.

Niveau de preuve scientifique : élevé (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) ou insuffisant (édoxaban)

- Aucune des publications retenues ne présentait de résultats sur le risque de saignement gastro-intestinal ou d'hémorragie intracrânienne chez les utilisateurs d'AOD. Ce risque n'a donc pas pu être évalué.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

2.3.6. Efficacité et innocuité des AOD chez les patients ayant subi une chirurgie bariatrique

Aucune RS ou étude primaire sur les patients ayant subi une chirurgie bariatrique et répondant aux critères de sélection n'a été repérée.

2.3.7. Efficacité et innocuité des AOD chez les patients diabétiques

Le diabète fait augmenter le risque de complication hémorragique et d'évènement cardiovasculaire. De plus, le risque d'évènement thromboembolique associé à la FA pourrait être augmenté chez les diabétiques, comparativement à ce risque chez les personnes qui ne sont pas diabétiques [Patti *et al.*, 2017]. Pour vérifier l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les diabétiques atteints de FA, la RS de Patti et ses collaborateurs a été retenue [Patti *et al.*, 2017]. Cette revue avait pour objectif d'évaluer l'efficacité (AVC et embolie systémique, AVC ischémique, mortalité toutes causes confondues) et l'innocuité (saignement majeur, hémorragie intracrânienne) des AOD, en comparaison avec celles de la warfarine, chez les diabétiques atteints de FA, tout en comparant ces résultats avec ceux obtenus chez des patients qui ne sont pas

diabétiques. Cette RS, qui inclut 4 ECRA (études ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48, RE-LY et ROCKET AF), est de qualité méthodologique moyenne et couvre une période de recherche allant jusqu'au 30 juin 2016. Les résultats de la RS de Patti sont présentés en détail dans le tableau D-45. Aucun document additionnel n'a été repéré pour compléter la période de recherche de la RS de Patti et ses collaborateurs.

Concernant l'efficacité, les résultats présentés dans le tableau D-45 montrent ce qui suit :

- Une diminution statistiquement significative du risque combiné d'AVC et d'embolies systémiques associé aux AOD, chez les patients atteints de FA, diabétiques (RR : 0,80, IC à 95 % : 0,68-0,93) ou non (RR : 0,83, IC à 95 % : 0,73-0,93), comparativement à ce risque associé à la warfarine.
- Aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque d'AVC ischémique associé aux AOD, chez les patients atteints de FA, diabétiques (RR : 0,88, IC à 95 % : 0,68-1,13) ou non (RR : 0,90, IC à 95 % : 0,67-1,20), et ce risque associé à la warfarine. Il faut toutefois préciser que seulement des résultats sur le dabigatran et le rivaroxaban ont été inclus dans cette analyse (aucune donnée sur l'apixaban ou l'édoxaban disponible).
- Une diminution statistiquement non significative du risque de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD chez les diabétiques atteints de FA (RR : 0,88, IC à 95 % : 0,76-1,02), alors que cette diminution est statistiquement significative chez les patients atteints de FA qui ne sont pas diabétiques (RR : 0,90, IC à 95 % : 0,82-0,99), comparativement au risque associé à la warfarine. Il faut toutefois préciser que seulement des résultats sur le dabigatran et l'apixaban ont été inclus dans cette analyse (aucune donnée sur l'édoxaban ou le rivaroxaban disponible).
- Le risque d'AVC hémorragique associé aux AOD n'était présenté dans aucune des publications retenues.

Concernant l'innocuité, les résultats présentés dans le tableau D-45 montrent ce qui suit :

- Aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque de saignement majeur associé aux AOD, que les utilisateurs soient diabétiques (RR : 0,94, IC à 95 % : 0,81-1,11) ou non (RR 0,83, IC à 95 % : 0,67-1,03), et ce risque associé à la warfarine.
- Une diminution statistiquement significative du risque d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD, que les utilisateurs soient diabétiques (RR : 0,57, IC à 95 % : 0,40-0,81) ou non (RR : 0,47, IC à 95 % : 0,32-0,68), comparativement à ce risque associé à la warfarine. Il faut toutefois préciser qu'aucun résultat sur l'édoxaban n'a été inclus dans cette analyse (aucune donnée disponible).
- Le risque de saignement gastro-intestinal associé aux AOD chez les patients diabétiques n'était abordé dans aucune des publications retenues.

La présente RS comporte certaines limites. Premièrement, l'analyse de Patti et ses collaborateurs repose encore une fois sur une méta-analyse de sous-groupes qui n'étaient pas définis a priori dans les ECRA retenus. Les auteurs ne peuvent donc pas exclure un déséquilibre de certains facteurs potentiellement confusionnels pour expliquer

les résultats qu'ils observent dans leur analyse chez les patients diabétiques. Ensuite, Patti et ses collaborateurs n'ont pas eu accès aux données individuelles des patients; ils n'ont donc pas été en mesure de repérer des sous-groupes de patients auxquels les AOD procureraient un avantage supérieur, ou encore d'évaluer l'interaction possible entre l'efficacité et l'innocuité des AOD et la durée du diabète, le contrôle glycémique ou l'état de dépendance à l'insuline. De plus, aucune étude de cohorte n'a été retenue dans la RS de Patti. L'inclusion de ce type d'étude dans leurs analyses aurait pu permettre de dégager un portrait d'innocuité des AOD plus fidèle au contexte clinique réel. Enfin, à l'instar de plusieurs autres RS, seules les études publiées en langue anglaise ont été sélectionnées pour effectuer l'analyse, ce qui pourrait avoir introduit un biais de publication. De plus, un des auteurs de la RS présente des conflits d'intérêts potentiels, ayant déjà reçu des honoraires de certaines compagnies pharmaceutiques impliquées dans la fabrication et la vente des médicaments à l'étude.

En résumé...

Selon les résultats rapportés, dans les documents retenus, sur les diabétiques atteints de FA (voir le tableau E-7) :

- Le risque combiné d'AVC et d'embolie systémique associé aux AOD est **plus faible** que celui associé à la warfarine.
Niveau de preuve scientifique : élevé
- Le risque d'AVC ischémique associé aux AOD (dabigatran et rivaroxaban) est **similaire** à celui associé à la warfarine.
Niveau de preuve scientifique : élevé (dabigatran, rivaroxaban) ou insuffisant (apixaban, édoxaban)
- Le risque d'AVC hémorragique n'a pas été abordé dans ces documents; il n'a donc pas pu être évalué.
Niveau de preuve scientifique : insuffisant
- Le risque de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD (apixaban et dabigatran) est **similaire** à celui associé à la warfarine.
Niveau de preuve scientifique : élevé (apixaban, dabigatran) ou insuffisant (édoxaban, rivaroxaban)
- Le risque de saignement majeur associé aux AOD est **similaire** à celui associé à la warfarine.
Niveau de preuve scientifique : élevé
- Le risque d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) est **plus faible** que celui associé à la warfarine.
Niveau de preuve scientifique : élevé (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) ou insuffisant (édoxaban)
- Le risque de saignement gastro-intestinal n'a pas été abordé dans ces documents; il n'a donc pas pu être évalué.
Niveau de preuve scientifique : insuffisant

2.4. Thromboembolie veineuse

2.4.1. Efficacité et innocuité des AOD en comparaison avec celles de la warfarine

Pour vérifier l'efficacité et l'innocuité des AOD dans le traitement et la prévention des récurrences de la TEV chez les patients adultes, la RS avec méta-analyse d'Almutairi et ses collaborateurs a été retenue [Almutairi *et al.*, 2017]. Cette revue de bonne qualité méthodologique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité (risque de récurrence de TEV, d'EP fatale ou non ou de mortalité) et l'innocuité (risque de saignement majeur, de saignement gastro-intestinal ou d'hémorragie intracrânienne) des AOD, en comparaison avec celles des AVK, chez des patients atteints d'une TEV aiguë. Cette RS inclut une analyse de 8 articles sur la TEV, soit 7 ECRA (études AMPLIFY, EINSTEIN, EINSTEIN-PE, HOKUSAI-VTE, RE-COVER, RE-COVER II et RE-MEDY) et 1 étude observationnelle, et couvre une période de recherche allant du 1^{er} janvier 2005 au 15 février 2016. Les résultats détaillés de la RS d'Almutairi et ses collaborateurs sont présentés dans le tableau D-46. Bien que cette RS porte aussi sur l'efficacité et l'innocuité des AOD pour la prise en charge de la FA, les analyses ont été effectuées en fonction de l'indication couverte dans l'étude primaire (résultats relatifs à la FA et ceux relatifs à la TEV analysés séparément).

Pour compléter la période de recherche qui n'est pas couverte par la RS, soit à partir du 15 février 2016, les documents suivants sur la TEV, qui comparent les AOD aux AVK, ont été retenus de la RS qui a été effectuée : 3 ECRA [Goldhaber *et al.*, 2016b; Raskob *et al.*, 2016; Verhamme *et al.*, 2016], 1 étude de cohorte prospective [Turpie *et al.*, 2017] et 4 études de cohorte rétrospectives [Coleman *et al.*, 2017; Jun *et al.*, 2017; Larsen *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2017]. Ces études primaires ont présenté des conclusions semblables à celles présentées dans la RS. Contrairement à la plupart des autres RS publiées, celle d'Almutairi et ses collaborateurs présente séparément les résultats relatifs à chaque AOD et ne comporte aucune analyse des résultats relatifs à tous les AOD combinés.

Concernant l'efficacité, les résultats présentés dans le tableau D-46 montrent ce qui suit :

- Un risque de récurrence de la TEV associé aux AOD, qui est équivalent ou inférieur à celui associé aux AVK, dans les ECRA analysés (apixaban : RRI : 0,61, IC à 95 % : 0,35-1,06; dabigatran : RRI : 1,17, IC à 95 % : 0,86-1,61; édoxaban : RRI : 0,83, IC à 95 % : 0,57-1,21; rivaroxaban : RRI : 0,72, IC à 95 % : 0,35-1,50). Ces résultats sont appuyés par ceux des études observationnelles sur le rivaroxaban (RRI : 0,36, IC à 95 % : 0,19-0,69).
- Un risque d'EP non fatale associé aux AOD, qui est équivalent ou inférieur à celui associé aux AVK dans les ECRA analysés (apixaban : RRI : 1,18, IC à 95 % : 0,68-2,05; dabigatran : RRI : 1,23, IC à 95 % : 0,53-2,85; édoxaban : RRI : 0,91, IC à 95 % : 0,64-1,29; rivaroxaban : RRI : 1,13, IC à 95 % : 0,73-1,75). Ces résultats sont

appuyés par ceux des études observationnelles sur le rivaroxaban (RRI : 0,82, IC à 95 % : 0,42-1,61).

- Un risque de TVP associé aux AOD, qui est équivalent ou inférieur à celui associé aux AVK, dans les ECRA analysés (apixaban : RC : 0,61, IC à 95 % : 0,35-1,06; dabigatran : RC : 1,20, IC à 95 % : 0,82-1,76; édoxaban : RC : 0,91, IC à 95 % : 0,64-1,29; rivaroxaban : RC : 0,72, IC à 95 % : 0,35-1,50). Ces résultats sont appuyés par ceux des études observationnelles sur le rivaroxaban (RC : 0,36, IC à 95 % : 0,19-0,69).
- Un risque de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD, qui est équivalent ou inférieur à celui associé aux AVK, dans les ECRA analysés (apixaban : RRI : 0,79, IC à 95 % : 0,53-1,18; dabigatran : RRI : 0,96, IC à 95 % : 0,68-1,35; édoxaban : RRI : 1,05, IC à 95 % : 0,82-1,33; rivaroxaban : RRI : 0,88, IC à 95 % : 0,53-1,46). Ces résultats sont appuyés par ceux des études observationnelles sur le rivaroxaban (RRI : 0,26, IC à 95 % : 0,14-0,49).

Concernant l'innocuité, dans l'ensemble, les résultats présentés dans le tableau D-46 montrent ce qui suit :

- Un risque de saignement majeur associé aux AOD, qui est équivalent (édoxaban : RRI : 0,84, IC à 95 % : 0,59-1,20) ou inférieur (apixaban : RRI : 0,31, IC à 95 % : 0,17-0,56; dabigatran : RRI : 0,68, IC à 95 % : 0,47-0,97; rivaroxaban : RRI : 0,54, IC à 95 % : 0,36-0,79) à celui associé aux AVK, dans les ECRA analysés.
- Un risque de saignement gastro-intestinal associé à l'apixaban, inférieur à celui associé aux AVK, dans l'ECRA analysé (RRI : 0,39, IC à 95 % : 0,16-0,94), alors qu'une augmentation statistiquement significative de ce risque associé au dabigatran, comparativement à celui associé aux AVK, est observée dans les ECRA analysés (RRI : 1,38, IC à 95 % : 1,02-1,87). Une diminution statistiquement significative du risque de saignement gastro-intestinal associé au rivaroxaban, comparativement à ce même risque associé aux AVK, a aussi été observée dans l'étude observationnelle analysée (RRI : 0,14, IC à 95 % : 0,04-0,47). Les 4 études observationnelles et les 3 ECRA analysés par Almutairi et ses collaborateurs montrent toutefois une augmentation statistiquement non significative de ce risque dans un contexte de FA (ECRA : RRI : 1,32, IC à 95 % : 0,48-3,59; Obs. : RRI : 1,10, IC à 95 % : 0,81-1,49), comparativement celui associé aux AVK. Aucune étude chez des patients atteints d'une TEV traités par l'édoxaban ne présentait de résultats sur le risque de saignement gastro-intestinal associé à cet AOD. Par contre, l'ECRA analysé par Almutairi rapporte un risque de saignement gastro-intestinal associé à l'édoxaban (résultats obtenus à des doses de 60 mg et 30 mg combinés) similaire à celui associé aux AVK (RRI : 0,91, IC à 95 % : 0,50-1,65), dans un contexte de FA. Toutefois, le risque de saignement gastro-intestinal associé à l'édoxaban est plus élevé que celui associé aux AVK lorsque les résultats obtenus à une dose de 60 mg sont analysés individuellement (RRI : 1,23, IC à 95 % : 1,02-1,50).

- Un risque d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD, équivalent ou inférieur à celui associé aux AVK, dans les ECRA analysés (apixaban : RRI : 0,50, IC à 95 % : 0,13-2,01; dabigatran : RRI : 0,35, IC à 95 % : 0,12-1,04; édoxaban : 0,28, IC à 95 % : 0,10-0,75; rivaroxaban : RRI : 0,25, IC à 95 % : 0,07-0,89).

La RS d'Almutairi et ses collaborateurs comporte certaines limites méthodologiques qui doivent être soulignées en ce qui concerne l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité des AOD dans le traitement de la TEV et la prévention des récives. Premièrement, très peu d'études, soit de 1 à 3 ECRA, ont été retenues sur chacun des AOD à l'étude. De plus, seulement 1 étude observationnelle (uniquement sur le rivaroxaban) est incluse dans la RS d'Almutairi. Malgré l'absence de contrôle sur l'attribution des différents traitements aux patients, ce type d'étude permet d'obtenir une évaluation plus représentative de ce qui peut être observé dans un contexte clinique réel et pourrait faire augmenter la possibilité de généraliser les résultats pour ensuite les appliquer à des groupes de patients peu couverts dans les ECRA. Il est toutefois important de préciser que les ECRA retenus dans l'analyse sont de vastes études multicentriques internationales qui incluent un grand nombre de patients, ce qui peut limiter le risque de biais associé à un petit nombre d'études. Enfin, les documents publiés dans une autre langue que l'anglais n'ont pas été retenus dans cette analyse, ce qui pourrait avoir introduit un biais de publication.

En résumé...

Selon les résultats rapportés, dans les documents retenus, sur le traitement des patients adultes atteints de TEV aiguë (voir le tableau E-8) :

- Le risque de récive de la TEV, de TVP, d'EP non fatale ou de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD est **similaire** à celui associé aux AVK ou **plus faible** que celui-ci.
Niveau de preuve scientifique : élevé
- Le risque de saignement majeur ou d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD est **similaire** à celui associé aux AVK ou **plus faible** que celui-ci.
Niveau de preuve scientifique : élevé
- Le risque de saignement gastro-intestinal associé à l'apixaban et au rivaroxaban est **similaire** à celui associé aux AVK ou **plus faible que** celui-ci et le risque associé au dabigatran et à l'édoxaban) lui est **plus élevé**.
Niveau de preuve scientifique : élevé (dabigatran), modéré (apixaban) ou faible (édoxaban, rivaroxaban) – repose principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA (édoxaban)

2.4.2. Efficacité et innocuité des AOD pour la prévention secondaire des récives de la TEV, en comparaison avec celles de l'AAS

Au Canada, l'AAS est administrée à une dose de 81 mg ou de 325 mg parce qu'elle inhibe l'agrégation plaquettaire, entre autres pour la réduction du risque d'AIT et la

prévention secondaire de l'infarctus cérébral athérombotique [Santé Canada, 2012]. Un des objectifs du présent projet était donc de comparer l'efficacité et l'innocuité des AOD à celles de l'AAS pour la prévention secondaire de la TEV lors d'un traitement prolongé par un anticoagulant.

La RS de Sterne et ses collaborateurs [2017] a été sélectionnée, parce que l'un des objectifs de cette revue était de comparer, au moyen d'une méta-analyse en réseau, l'efficacité des AOD comparativement à celle de l'AAS pour la prévention secondaire des récurrences de la TEV chez les patients déjà traités pour un premier événement de TEV. Cette RS de bonne qualité méthodologique inclut 10 ECRA (études ASPIRE, AMPLIFY-EXT, EINSTEIN-EXTENSION, LAFIT, PREVENT, RE-MEDY, RE-SONATE, WARFASA, WOODIT-DVT et WOODIT-PE), qui ont été répertoriés sur une période de recherche allant de 2008 à septembre 2014. Les résultats de la RS de Sterne et ses collaborateurs sont présentés en détail dans le tableau D-47. Aucune des études retenues dans l'analyse de Sterne ne comportait de données sur l'édoxaban ou ne comparait directement un AOD avec l'AAS. Les résultats présentés ci-dessous proviennent donc de comparaisons indirectes entre les autres AOD et l'AAS.

Pour compléter la période de recherche qui n'est pas couverte par la RS de Sterne, soit à partir de septembre 2014, un ECRA de faible qualité méthodologique comparant le rivaroxaban à l'AAS a été retenu [Weitz *et al.*, 2017]. Les données de cette étude proviennent de l'ECRA EINSTEIN CHOICE. Cette étude primaire a présenté des conclusions semblables à celles présentées dans la RS (voir le tableau D-48). Par contre, aucune étude sur l'édoxaban n'a été repérée pour compléter la RS de Sterne et ses collaborateurs.

Concernant l'efficacité, les résultats présentés dans le tableau D-47 montrent ce qui suit :

- Une diminution statistiquement significative, allant de 73 % à 89 %, du risque de récurrence de la TEV associé aux AOD, en comparaison avec celui associé à l'AAS (apixaban 2,5 mg BID : RC : 0,25, IC à 95 % : 0,13-0,49; apixaban 5 mg BID : RC : 0,26, IC à 95 % : 0,14-0,51; dabigatran 150 mg BID : RC : 0,11, IC à 95 % : 0,04-0,34; rivaroxaban 20 mg DIE : RC : 0,27, IC à 95 % : 0,12-0,58). Une diminution similaire de ce risque associé au rivaroxaban à une dose de 10 mg (RRI : 0,26, IC à 95 % : 0,14-0,47) ou de 20 mg (RRI : 0,34, IC à 95 % : 0,20-0,59) est aussi rapportée dans l'ECRA de Weitz et ses collaborateurs (voir le tableau D-48).
- Une diminution statistiquement significative, allant de 81 % à 91 %, du risque de TVP associé aux AOD, en comparaison avec celui associé à l'AAS (apixaban 2,5 mg BID : RC : 0,14, IC à 95 % : 0,05-0,32; apixaban 5 mg BID : RC : 0,19, IC à 95 % : 0,08-0,42; dabigatran 150 mg BID : RC : 0,09, IC à 95 % : 0,02-0,30; rivaroxaban 20 mg DIE : RC : 0,19, IC à 95 % : 0,06-0,51). Une diminution similaire est aussi rapportée dans l'ECRA de Weitz et ses collaborateurs en comparant l'AAS avec le rivaroxaban aux deux doses testées (10 mg : 7/1 127 [0,6 %]; 20 mg : 9/1 107 [0,8 %]; AAS : 29/1131 [2,6 %]) (voir le tableau D-48).

- Une diminution statistiquement significative, allant de 81 % à 86 %, du risque d'EP symptomatique associé au dabigatran et au rivaroxaban, en comparaison avec celui associé à l'AAS (dabigatran 150 mg BID : RC : 0,14, IC à 95 % : 0,02-0,61; rivaroxaban 20 mg DIE : RC : 0,19, IC à 95 % : 0,03-0,78). Par contre, une diminution statistiquement non significative de ce risque associé à l'apixaban, est observé en comparaison avec celui associé à l'AAS (apixaban 2,5 mg BID : RC : 0,81, IC à 95 % : 0,29-2,19; apixaban 5 mg BID : RC : 0,40, IC à 95 % : 0,10-1,28). Une diminution similaire est aussi rapportée dans l'ECRA de Weitz et ses collaborateurs en comparant l'AAS avec le rivaroxaban aux deux doses testées (10 mg : 5/1 127 [0,4 %]; 20 mg : 6/1 107 [0,5 %]; AAS : 19/1 131 [1,7 %]) (voir le tableau D-48).
- Aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque d'infarctus du myocarde associé aux AOD et celui associé à l'AAS (apixaban 2,5 mg BID : RC : 1,57, IC à 95 % : 0,12-21,7; apixaban 5 mg BID : RC : 2,60, IC à 95 % : 0,26-33,1; dabigatran 150 mg BID : RC : 3,19, IC à 95 % : 0,05-174). Les intervalles de confiance (IC) à 95 % sont toutefois très étendus et limitent la fiabilité de cette conclusion. Un résultat similaire est aussi rapporté dans l'ECRA de Weitz et ses collaborateurs en comparant l'AAS avec le rivaroxaban aux deux doses testées (10 mg : 0/1 127 [0 %]; 20 mg : 1/1 107 [0,1 %]; AAS : 4/1 131 [0,4 %]) (voir le tableau D-48).
- Une diminution statistiquement significative de 71 % du risque de mortalité toutes causes confondues associé à l'apixaban à une dose de 5 mg administrée deux fois par jour (BID), comparativement au risque associé à l'AAS (RC : 0,29, IC à 95 % : 0,07-0,98). Une diminution de ce risque, qui n'est toutefois pas significative, est aussi observée lorsqu'une dose de 2,5 mg BID d'apixaban est administrée (RC : 0,50, IC à 95 % : 0,16-1,49). Il en va de même du dabigatran à 150 mg BID (RC : 0,26, IC à 95 % : 0,01-2,87) et du rivaroxaban à 20 mg DIE (RC : 0,43, IC à 95 % : 0,01-5,90). Aucun écart entre les résultats comparatifs sur le risque de mortalité toutes causes confondues associé au rivaroxaban, aux deux doses testées, et celui associé à l'AAS (10 mg : 2/1 127 [0,2 %]; 20 mg : 8/1 107 [0,7 %]; AAS : 7/1 131 [0,6 %]) n'est rapporté (voir le tableau D-48).

Concernant l'innocuité, les résultats présentés dans le tableau D-47 montrent ce qui suit :

- Aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque de saignement majeur associé à l'apixaban et celui associé à l'AAS (apixaban 2,5 mg BID : RC : 0,34, IC à 95 % : 0,03-2,60; apixaban 5 mg BID : RC : 0,14, IC à 95 % : 0-1,54), alors qu'une augmentation statistiquement non significative de ce risque associé au dabigatran et au rivaroxaban, comparativement à ce risque associé à l'AAS, est observée (dabigatran 150 mg BID : RC : 4,81, IC à 95 % : 0,50-126; rivaroxaban 20 mg DIE : RC : 13,9, IC à 95 % : 0,78-6 690). De même, aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque de saignements majeurs associé au rivaroxaban à une dose de 10 mg (RRI : 1,64, IC à 95 % : 0,39-6,84) ou à une dose de 20 mg (RRI : 2,01, IC à 95 % : 0,50-8,04) et

celui associé à l'ASS n'est rapporté dans l'ECRA de Weitz et ses collaborateurs (voir le tableau D-48). Les IC à 95 % sont toutefois très étendus et limitent la fiabilité de cette conclusion.

- Le risque de saignement gastro-intestinal et le risque d'hémorragie intracrânienne n'ont pas été évalués dans la RS de Sterne. Par contre, les données extraites de l'étude de Weitz, présentées dans le tableau D-48, montrent que le risque de saignement gastro-intestinal (rivaroxaban 20 mg : 1/1 107 [0,1 %]; rivaroxaban 10 mg : 2/1 127 [0,2 %]; AAS : 1/1 131 [0,1 %]) et le risque d'hémorragie intracrânienne (rivaroxaban 20 mg : 3/1 107 [0,3 %]; rivaroxaban 10 mg : 1/1 127 [0,1 %]; AAS : 2/1 131 [0,2 %]) sont similaires lorsque l'on compare le rivaroxaban à l'AAS.

La RS de Sterne montre bien sûr les limites méthodologiques des études primaires qui ont été incluses dans les méta-analyses publiées, dont les différences entre les définitions utilisées dans les essais concernant les résultats cliniques mesurés. De plus, seulement 4 ECRA sur l'efficacité et l'innocuité des AOD pour la prévention secondaire de la TEV (traitement prolongé) ont été retenus dans leur analyse, dont 3 utilisaient pour comparateur un placebo et 1, la warfarine. Aussi, comme il a été mentionné précédemment, aucune étude n'évaluait l'édoxaban dans ce contexte. Les études retenues dans l'analyse de Sterne et ses collaborateurs étaient toutes de phase III et multicentriques, mais aucune étude retenue n'effectuait une comparaison directe entre un AOD et l'AAS. Pour tenter de pallier cette limite, ces auteurs ont utilisé une méta-analyse en réseau, qui permet d'évaluer l'efficacité et l'innocuité comparatives des différents agents testés par rapport à un comparateur commun, dans ce cas-ci le placebo. Toutefois, cet aspect est encore celui qui pose la principale limite de l'analyse de Sterne et ses collaborateurs, la seule comparaison commune entre tous ces traitements ayant été effectuée avec un placebo, et ce, dans un très petit nombre d'études sur chacun des traitements. Par ailleurs, les durées de traitement utilisées dans les différentes études étaient variables (études sur les AOD : 6 à 36 mois; études sur l'AAS : 24 à 48 mois; études sur la warfarine : 3 à 52 mois) et la moyenne de temps dans l'intervalle thérapeutique concernant la warfarine était variable (de 64 % à 81 %) et rapportée dans seulement 3 études sur 5, ce qui limite davantage la comparabilité de ces différentes études.

Les résultats de l'étude EINSTEIN Choice de Weitz et ses collaborateurs ajoutent toutefois un peu de poids aux conclusions de la RS de Sterne et ses collaborateurs, du moins en ce qui concerne le rivaroxaban. Dans cet ECRA multicentrique à double insu et de faible qualité méthodologique, un traitement de près de 1 an par le rivaroxaban (à 20 mg et à 10 mg) s'est avéré plus efficace et aussi sécuritaire que l'AAS pour la prévention secondaire de la TEV lors d'un traitement prolongé. Il faut toutefois préciser que ce traitement n'a été étudié que sur une période de 12 mois; son efficacité et son innocuité ne peuvent donc pas être confirmées au-delà de cette période. De plus, seuls les patients chez lesquels on rapportait un équilibre dans la décision de poursuivre ou non le traitement étaient inclus dans cette étude; l'applicabilité des résultats obtenus en administrant la plus faible dose de rivaroxaban chez les patients qui nécessitent clairement un traitement

prolongé est donc discutable, puisque cette dose est considérée comme une dose prophylactique et non thérapeutique. Enfin, cette étude a été principalement financée par l'industrie pharmaceutique, ce qui pourrait avoir introduit un biais.

En résumé...

Selon les résultats rapportés, dans les documents retenus, sur la prévention secondaire de la TEV chez les patients adultes (voir le tableau E-9) :

- Le risque de TEV ou de TVP associé aux AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) est **plus faible** que celui associé à l'AAS.
Niveau de preuve scientifique : modéré (rivaroxaban), faible (apixaban, dabigatran) ou insuffisant (édoxaban)
- Le risque d'EP associé aux AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) est **similaire à** celui associé à l'AAS **ou plus faible** que celui-ci.
Niveau de preuve scientifique : modéré (rivaroxaban), faible (apixaban, dabigatran) ou insuffisant (édoxaban)
- Le risque de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) est **similaire à** celui associé à l'AAS **ou plus faible** que celui-ci.
Niveau de preuve scientifique : modéré (rivaroxaban), faible (apixaban, dabigatran) ou insuffisant (édoxaban)
- Le risque de saignement majeur associé aux AOD (apixaban, dabigatran et rivaroxaban) est **similaire à** celui associé à l'AAS **ou plus élevé** que celui-ci.
Niveau de preuve scientifique : modéré (rivaroxaban), faible (apixaban, dabigatran) ou insuffisant (édoxaban)
- Le risque de saignement gastro-intestinal ou d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD (rivaroxaban) est **similaire à** celui associé à l'AAS.
Niveau de preuve scientifique : faible (rivaroxaban) ou insuffisant (apixaban, dabigatran, édoxaban)

2.4.3. Efficacité et innocuité des AOD chez les personnes âgées

Pour vérifier l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients âgés susceptibles de subir une TEV, la RS de Sharma et ses collaborateurs [2015] a été retenue. Cette revue avait pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité des AOD à celle des AVK pour la prise en charge de la FA et de la TEV aiguë chez les patients âgés de 75 ans et plus. Cette RS de bonne qualité méthodologique inclut 19 ECRA (apixaban : études ARISTOTLE, ARISTOTLE-J, AMPLIFY et Botticelli-DVT; dabigatran : études BIBR 1048, PETRO, RE-LY, RE-COVER et RE-COVER II; édoxaban : études EDOX-P2, EDOX-P2A, EDOX-J, ENGAGE AF-TIMI 48 et HOKUSAI-VTE; rivaroxaban : études EINSTEIN-DVT [étude de doses], EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, ROCKET AF et J-ROCKET AF) et couvre une période de recherche allant du 22 novembre 1993 au 22 novembre 2013.

Les résultats de la RS de Sharma et ses collaborateurs sont présentés en détail dans le tableau D-49. Il est important de préciser que les analyses d'efficacité dans cette RS ont été réalisées séparément dans le cas des études sur la FA (risque combiné d'AVC et d'embolie systémique) et sur la TEV (risque de récurrence de la TEV), alors que les analyses d'innocuité (risque de saignement majeur, de saignement gastro-intestinal ou d'hémorragie intracrânienne) ont porté sur les résultats combinés des études sur la FA et sur la TEV, la très grande majorité des événements compilés provenant surtout des études effectuées dans un contexte de FA.

Aucune étude primaire sur la TEV n'a été retenue lors la recherche d'information scientifique pour compléter la période qui n'était pas couverte par la RS de Sharma, soit à partir de novembre 2013.

Concernant l'efficacité des AOD dans le traitement de la TEV, les résultats présentés dans le tableau D-49 montrent ce qui suit :

- Une diminution statistiquement significative du risque de récurrence de la TEV associé à l'édoxaban, comparativement à celui associé aux AVK, chez les personnes âgées de 75 ans et plus (RC : 0,50, IC à 95 % : 0,27-0,94), une diminution qui n'est toutefois pas statistiquement significative concernant ce risque associé à l'apixaban, au dabigatran et au rivaroxaban dans cette population (apixaban : RC : 0,50, IC à 95 % : 0,21-1,21; dabigatran : RC : 0,66, IC à 95 % : 0,16-2,66; rivaroxaban : RC : 0,62, IC à 95 % : 0,33-1,18).
- Aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque de TEV associé aux AOD et celui associé aux AVK chez les patients âgés de moins de 75 ans (apixaban : RC : 0,92, IC à 95 % : 0,63-1,34; dabigatran : RC : 1,13, IC à 95 % : 0,77-1,66; édoxaban : RC : 0,98, IC à 95 % : 0,76-1,27; rivaroxaban : RC : 0,99, IC à 95 % : 0,71-1,37).

Concernant l'innocuité des AOD dans le traitement de la TEV, les résultats présentés dans le tableau D-49 montrent ce qui suit :

- Une diminution statistiquement significative du risque de saignement majeur associé à l'apixaban (RC : 0,63, IC à 95 % : 0,51-0,77) et à l'édoxaban (60 mg : RC : 0,81, IC à 95 % : 0,67-0,98), comparativement à celui associé aux AVK, chez les personnes âgées de 75 ans et plus, alors qu'aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur ce risque associé au dabigatran (150 mg : RC : 1,18, IC à 95 % : 0,97-1,44; 110 mg : RC : 1,03, IC à 95 % : 0,83-1,27) ou au rivaroxaban (RC : 1,04, IC à 95 % : 0,86-1,26) et celui associé aux AVK n'est observé dans cette population. Toutefois, on rapporte une diminution de ce risque associé à tous les AOD, comparativement à celui associé aux AVK, chez les patients de moins de 75 ans, soit une diminution statistiquement significative de ce risque associé à l'apixaban (RC : 0,68, IC à 95 % : 0,57-0,82), au dabigatran (150 mg : RC : 0,71, IC à 95 % : 0,58-0,85; 110 mg : RC 0,65, IC à 95 % : 0,53-0,79) et à l'édoxaban (60 mg : RC : 0,76, IC à 95 % : 0,63-0,91), mais cette diminution n'est pas statistiquement significative en ce qui concerne le rivaroxaban (RC : 0,87, IC à 95 % : 0,73-1,04).

- Une augmentation statistiquement significative du risque de saignement gastro-intestinal associé au dabigatran (à 110 mg et à 150 mg), en comparaison avec ce risque associé aux AVK, chez les patients de 75 ans et plus (dabigatran 150 mg : RC : 1,78, IC à 95 % : 1,35-2,35; dabigatran 110 mg : RC : 1,40, IC à 95 % : 1,04-1,90), mais aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur ce risque chez les patients de moins de 75 ans (dabigatran 150 mg : RC : 1,19, IC à 95 % : 0,87-1,62; dabigatran 110 mg : RC : 0,83, IC à 95 % : 0,59-1,17). Le risque de saignement gastro-intestinal associé à l'apixaban, à l'édoxaban ou au rivaroxaban n'a pas été évalué dans la RS de Sharma et ses collaborateurs. Toutefois, on rapporte des résultats similaires sur ce risque associé à l'édoxaban dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 [Kato *et al.*, 2016]. De plus, les auteurs de l'étude ROCKET AF rapportent une fréquence plus élevée de saignements gastro-intestinaux chez les personnes âgées de 75 ans et plus traitées par le rivaroxaban, comparativement au traitement par la warfarine, sans préciser davantage le nombre de cas et l'ampleur de cet écart entre les résultats de ces deux traitements [Halperin *et al.*, 2014]. Ces deux dernières études étaient incluses dans la RS de Bai et ses collaborateurs, qui a été retenue pour évaluer l'efficacité des AOD dans le contexte de la FA.
- Une diminution statistiquement significative du risque d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD, comparativement à ce risque associé aux AVK, chez les patients âgés de 75 ans et plus (apixaban : RC : 0,38, IC à 95 % : 0,24-0,59; dabigatran : 150 mg : RC : 0,43, IC à 95 % : 0,26-0,72; dabigatran 110 mg : RC : 0,36, IC à 95 % : 0,22-0,61; rivaroxaban : RC : 0,77, IC à 95 % : 0,48-1,23) et chez les patients âgés de moins de 75 ans (apixaban : RC : 0,50, IC à 95 % : 0,34-0,75; dabigatran 150 mg : RC : 0,43, IC à 95 % : 0,27-0,71; dabigatran 110 mg : RC : 0,32, IC à 95 % : 0,19-0,53; rivaroxaban : RC : 0,50, IC à 95 % : 0,34-0,75). Toutefois, chez les patients âgés de 75 ans et plus, la diminution de ce risque associé au rivaroxaban, comparativement à celui associé aux AVK, n'est pas statistiquement significative. Il faut préciser que le risque d'hémorragie intracrânienne associé à l'édoxaban n'a pas été évalué dans la RS de Sharma et ses collaborateurs. Une diminution statistiquement significative de ce risque associé à l'édoxaban, comparativement celui associé à la warfarine, a toutefois été observée chez les personnes âgées de 75 ans et plus atteintes de FA dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 [Kato *et al.*, 2016].

La RS de Sharma comporte certaines limites méthodologiques qui doivent être soulignées. Premièrement, les données de sous-groupes provenant des essais cliniques (patients âgés de 75 ans et plus) doivent être interprétées avec une certaine prudence, parce que ces essais n'étaient pas initialement conçus pour comparer l'efficacité ou l'innocuité des médicaments à l'étude dans le présent rapport chez cette population de patients. Aussi, en raison d'un manque de données sur les patients inclus dans les études, Sharma et ses collaborateurs n'ont pas pu déterminer la répartition par âge des patients de plus de 80 ans qui avaient été inclus. Ensuite, l'échantillonnage aléatoire de ces études n'a pas été stratifié par âge; par conséquent, un équilibre entre les groupes de traitement pour pallier certains facteurs confusionnels tels que l'utilisation

concomitante de l'AAS ou l'altération de la fonction rénale ne peut pas être assuré. Par ailleurs, les estimations calculées par Sharma et ses collaborateurs chez les personnes âgées de 75 ans et plus reposent sur un très petit nombre d'études (1 ou 2 dans certains cas). Le nombre élevé de patients inclus dans ces études permet toutefois de limiter ce risque de biais. Enfin, les définitions des saignements ne s'excluaient pas mutuellement dans les essais; certaines estimations du risque par classification des saignements étaient donc difficiles à interpréter, ce qui pourrait affecter la précision des estimations du risque de saignements. De plus, les documents publiés dans une autre langue que l'anglais n'ont pas été retenus dans cette analyse, ce qui pourrait avoir introduit un biais de publication. Aussi, certains des auteurs de la RS présentent des conflits d'intérêts potentiels, ayant déjà reçu des subventions de certaines compagnies pharmaceutiques impliquées dans la fabrication et la vente des médicaments à l'étude.

Il est aussi important de mentionner que toutes les analyses d'innocuité rapportées ci-dessus reposent principalement, sinon totalement, sur des données obtenues dans un contexte de FA, puisque ce type d'information n'était pas rapporté ou était peu observé dans les études effectuées dans un contexte de TEV. Il faut donc en interpréter les résultats avec prudence.

En résumé...

Selon les résultats rapportés, dans les documents retenus, sur le traitement des personnes âgées de 75 ans et plus atteintes de TEV aiguë (voir le tableau E-10) :

- Le risque de récurrence de la TEV associé aux AOD est **similaire** à celui associé aux AVK **ou plus faible** que celui-ci.

Niveau de preuve scientifique : élevé

- Le risque d'EP, de TVP ou de mortalité toutes causes confondues n'a pas pu être évalué.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

- Le risque de saignement majeur associé aux AOD est **similaire** à celui associé aux AVK **ou plus faible** que celui-ci.

Niveau de preuve scientifique : élevé – repose principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA.

- Le risque de saignement gastro-intestinal associé aux AOD (dabigatran, édoxaban et rivaroxaban) est **plus élevé** que celui associé aux AVK.

Niveau de preuve scientifique : élevé (dabigatran, édoxaban), faible (rivaroxaban) ou insuffisant (apixaban) – repose principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA.

- Le risque d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD est **similaire** à celui associé aux AVK **ou plus faible** que celui-ci.

Niveau de preuve scientifique : élevé – repose principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA.

2.4.4. Efficacité et innocuité des AOD chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Pour vérifier l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients atteints d'insuffisance rénale susceptibles de subir une TEV, la RS de Raccach et ses collaborateurs [2016] a été retenue. Cette revue avait pour objectif d'évaluer l'innocuité (risque de saignement majeur) des AOD, en comparaison avec celle des AVK, chez les patients atteints de FANV ou de TEV également atteints d'insuffisance rénale chronique. Raccach et ses collaborateurs ont donc combiné, dans leur analyse d'innocuité, les résultats obtenus dans le contexte de la FA ou de la TEV. Une analyse de sensibilité présentée dans cette RS montre toutefois que les résultats sont similaires, que ces résultats soient combinés ou séparés selon l'indication de traitement. L'efficacité des AOD dans le traitement de la TEV n'était pas directement évaluée dans cette RS de qualité méthodologique moyenne, qui inclut 9 ECRA (études AMPLIFY, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48, EINSTEIN, EINSTEIN-PE, HOKUSAI-VTE, RE-LY, ROCKET AF et J-ROCKET AF) et couvre une période de recherche allant d'octobre 2013 à novembre 2015. Les résultats de la RS de Raccach et ses collaborateurs sont présentés en détail dans le tableau D-50.

Pour compléter la période de recherche couverte par Raccach, soit à partir de novembre 2015, une étude de cohorte rétrospective a été retenue à partir de la revue systématique de la littérature [Sarratt *et al.*, 2017]. Cette étude visait à évaluer l'innocuité de l'apixaban par rapport à celle de la warfarine chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. Cette étude ne présentait que des données sur le risque de saignement majeur et les conclusions de l'étude allaient dans le même sens que celles de la RS de Raccach et ses collaborateurs.

Concernant l'innocuité, les résultats présentés dans le tableau D-50 montrent ce qui suit :

- Un risque de saignement majeur associé aux AOD, similaire ou inférieur à celui associé aux AVK, et ce, que les patients aient une Clcr-e inférieure à 50 ml/min (RR : 0,83, IC à 95 % : 0,68-1,02) ou de 50 ml/min à 80 ml/min (RR : 0,81, IC à 95 % : 0,81-0,93). Il faut toutefois préciser que les résultats sur le dabigatran proviennent uniquement de l'étude RE-LY, réalisée dans un contexte de FA, de même que les résultats sur l'apixaban, qui proviennent principalement de l'étude ARISTOTLE, alors que peu d'évènements de saignement majeur ont été observés dans l'étude AMPLIFY, réalisée dans un contexte de TEV. Quant aux résultats sur le rivaroxaban et l'édoxaban, ils ont été extraits des deux types de populations.
- Aucun résultat n'est présenté dans la RS de Raccach et ses collaborateurs sur le risque de saignement gastro-intestinal ou le risque d'hémorragie intracrânienne. Par contre, la RS de Kimachi et ses collaborateurs, retenue précédemment pour évaluer l'efficacité des AOD chez les patients atteints de FA, rapporte une augmentation statistiquement non significative du risque de saignement gastro-intestinal associé aux AOD, en comparaison de ce risque associé à la warfarine, chez les patients dont la Clcr ou la Clcr-e est de 15 ml/min à 60 ml/min (RR : 1,40, IC à 95 % : 0,97-2,01; seulement à partir des résultats des études ROCKET AF et ENGAGE AF-TIMI 48 sur le rivaroxaban et l'édoxaban, respectivement), et une diminution

statistiquement significative de 67 % du risque d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD, en comparaison de ce risque associé à la warfarine (RR : 0,43; IC à 95 % : 0,27-0,69), dans cette même population [Kimachi *et al.*, 2017].

La RS de Raccach et ses collaborateurs comporte certaines limites méthodologiques. Tout d'abord, on remarque une forte hétérogénéité parmi les études incluses concernant certaines des analyses effectuées par les auteurs, notamment pour évaluer le risque de saignement majeur chez les patients dont la Clcr-e est inférieure à 50 ml/min ($I^2 = 65\%$). Toutefois, pour pallier cette forte hétérogénéité, un modèle à effets aléatoires a été utilisé. De plus, une analyse subséquente à l'aide d'un modèle de méta-analyse en réseau semble montrer que cette hétérogénéité est due à un écart observé dans les résultats d'innocuité entre les AOD, le risque de saignement majeur associé à l'apixaban étant inférieur à celui associé aux autres AOD chez les patients dont la Clcr-e est inférieure à 50 ml/min. Ensuite, bien qu'au total 22 études répondent aux critères d'inclusion de cette RS, seulement 9 de ces études présentent des données d'innocuité chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Par contre, ces études incluent un grand nombre de patients (94 879 au total) alors que la plupart des études qui n'ont pu être incluses dans les analyses en comptent un plus petit nombre (11 117 patients au total). Il est donc peu probable que les résultats de ces études modifient de façon significative les conclusions. Enfin, bien que l'analyse de Raccach et ses collaborateurs repose sur les résultats de plusieurs grands ECRA sur la FA et la TEV, les données utilisées pour évaluer l'innocuité des AOD chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale ont été obtenues à partir d'analyses post-hoc de ces ECRA concernant ce sous-groupe de patients. Étant donné que ces ECRA n'avaient pas été spécifiquement conçus pour évaluer l'effet du traitement des AOD dans cette population, l'échantillonnage aléatoire des patients n'avait pas été stratifié selon l'altération de la fonction rénale et un équilibre relatif à ce critère entre les groupes de traitement ne peut pas être assuré. Il faut donc interpréter ces analyses avec prudence.

Les ECRA retenus pour réaliser les analyses présentées ci-dessus devaient à l'origine exclure tous les patients dont la Clcr-e était inférieure à 30 ml/min ou 25 ml/min. Il faut toutefois préciser qu'un petit nombre de patients dont la Clcr-e est de 15 ml/min à 30 ml/min a été inclus dans les ECRA sur la FA, soit 121 dans l'étude ENGAGE AF, 77 dans l'étude RE-LY, 270 dans l'étude ARISTOTLE et 8 dans l'étude ROCKET AF [Raccach *et al.*, 2016]. La valeur minimale de Clcr à laquelle les conclusions présentées ci-dessous s'appliquent a donc été fixée à 15 ml/min, en dessous de laquelle aucune donnée n'est disponible. De plus, ces conclusions devraient être interprétées avec prudence en présence d'une Clcr de 15 ml/min à 30 ml/min, en raison du nombre limité de données disponibles.

La RS de Kimachi, qui a permis de compléter les résultats de la RS de Raccach pour évaluer le risque de saignement gastro-intestinal et le risque d'hémorragie intracrânienne, comporte des limites semblables à celles de la RS de Raccach. De plus, les analyses de Kimachi ont été effectuées uniquement sur les études primaires relatives à la FA, ce qui pourrait limiter la possibilité de généraliser ces résultats pour ensuite les appliquer aux patients atteints de TEV. Enfin, aucune étude de cohorte n'a été retenue

dans les RS de Raccach et de Kimachi. L'inclusion de ce type d'étude dans leurs analyses aurait pu permettre de dégager un portrait d'innocuité des AOD plus fidèle au contexte clinique réel.

En résumé...

Selon les résultats rapportés, dans les documents retenus, sur le traitement des personnes atteintes d'insuffisance rénale (*précisons toutefois que peu de patients dont la ClCr était inférieure à 30 ml/min étaient inclus dans les études retenues*) (voir le tableau E-11) :

- L'efficacité des AOD, comparativement à celle des AVK, dans le traitement de la TEV n'a pas pu être évaluée chez les patients atteints d'insuffisance rénale, étant donné qu'aucune publication retenue ne présentait de données d'efficacité stratifiées selon le niveau de Clcr.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

- Le risque de saignement majeur associé aux AOD est **similaire** à celui associé aux AVK **ou plus faible** que celui-ci, en présence d'une ClCr-e de 15 ml/min à 50 ml/min ou de 50 ml/min à 80 ml/min.

Niveau de preuve scientifique : élevé – repose principalement sur les résultats obtenus dans un contexte de FA (apixaban, dabigatran).

- Le risque de saignement gastro-intestinal associé aux AOD (édoxaban et rivaroxaban) est **similaire** à celui associé à la warfarine, **ou plus élevé** que celui-ci, en présence d'une Clcr ou d'une Clcr-e de 15 ml/min à 60 ml/min.

Niveau de preuve scientifique : élevé (édoxaban, rivaroxaban) ou insuffisant (apixaban, dabigatran) – repose sur les résultats obtenus dans un contexte de FA.

- Le risque d'hémorragie intracrânienne associé aux AOD est **plus faible** que celui associé à la warfarine en présence d'une Clcr ou d'une Clcr-e de 15 ml/min et 60 ml/min.

Niveau de preuve scientifique : élevé – repose sur les résultats obtenus dans un contexte de FA.

2.4.5. Efficacité et innocuité des AOD selon le poids corporel des patients traités

Pour vérifier l'efficacité et l'innocuité des AOD selon le poids des patients traités pour une TEV, la RS de Boonyawat et ses collaborateurs a été retenue [Boonyawat *et al.*, 2017]. L'objectif de cette revue était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des AOD et de la warfarine selon le poids corporel des patients traités, et ce, quelle que soit l'indication pour laquelle le traitement est administré. Les auteurs ont aussi évalué l'effet de

différentes doses d'AOD (dose standard : apixaban à 5 mg, dabigatran à 150 mg, édoxaban à 60 mg, rivaroxaban à 20 mg; faible dose : dabigatran à 110 mg, édoxaban à 30 mg, sans inclure les patients ayant reçu une faible dose en raison de la présence de certains critères prédéterminés dans les ECRA) et ont présenté les résultats selon le mécanisme d'action des AOD. Cette RS de bonne qualité méthodologique inclut 11 ECRA (études AMPLIFY, ARISTOTLE, AVERROES, ENGAGE AF-TIMI 48, EINSTEIN, EINSTEIN-PE, HOKUSAI-VTE, RE-COVER, RE-COVER II, RE-LY, ROCKET AF) et couvre une période de recherche allant de 1946 jusqu'au 20 novembre 2016. Aucun document additionnel n'a été retenu pour compléter la période de recherche qui n'était pas couverte par la RS.

Les résultats détaillés de la RS de Boonyawat et ses collaborateurs sont présentés dans le tableau D-51. L'auteur a été contacté par l'INESSS pour clarifier certains résultats, notamment une apparente duplication de tableaux de résultats présentés en annexe de l'étude. En réponse à cette demande, l'auteur a fait parvenir à l'INESSS une version corrigée de la figure S3 concernant l'analyse de sous-groupe pour évaluer les risques de saignement selon la dose des AOD administrée chez les patients ayant un faible poids corporel, comparativement aux autres patients.

Concernant l'efficacité chez les patients ayant un faible poids (≤ 60 kg) ou un poids élevé (≥ 100 kg), les résultats présentés dans le tableau D-51 montrent ce qui suit :

- Une augmentation statistiquement significative du risque de thromboembolie chez les patients ayant un faible poids traités par un anticoagulant oral (AOD ou warfarine), comparativement à ce risque chez les autres patients qui reçoivent le même traitement (dabigatran : RR : 1,80, IC à 95 % : 1,03-3,12; apixaban, édoxaban et rivaroxaban : RR : 1,46, IC à 95 % : 1,12-1,89; AOD à faible dose : RR : 1,57, IC à 95 % : 1,15-2,15; AOD : RR : 1,50, IC à 95 % : 1,21-1,86; warfarine : RR : 1,64, IC à 95 % : 1,27-2,13). Par contre, cette augmentation n'est pas statistiquement significative lorsque seulement les résultats relatifs aux AOD à la dose standard sont considérés dans l'analyse (RR : 1,38, IC à 95 % : 0,97-1,98).
- Aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque de thromboembolie rapporté chez les patients ayant un poids élevé traités par anticoagulant oral (dabigatran, AOD ou warfarine) et celui observé chez autres patients qui reçoivent le même traitement (dabigatran : RR : 1,08, IC à 95 % : 0,31-3,78; AOD : RR : 0,91, IC à 95 % : 0,57-1,47; warfarine : RR : 0,84, IC à 95 % : 0,50-1,40).
- Le risque d'EP, de TVP ou de mortalité toutes causes confondues n'est pas abordé dans la RS de Boonyawat et ses collaborateurs et aucune étude primaire sur ce sujet n'a été repérée.

Concernant l'innocuité chez les patients ayant un faible poids (≤ 60 kg) ou un poids élevé (≥ 100 kg), les résultats présentés dans le tableau D-51 montrent ce qui suit :

- Aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque de saignement rapporté chez les patients ayant un faible poids, traités par un

anticoagulant oral (AOD ou warfarine) et celui observé chez les autres patients qui reçoivent le même traitement (AOD : RR : 0,95, IC à 95 % : 0,74-1,20; warfarine : RR : 0,99, IC à 95 % : 0,84-1,15).

- Aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque de saignement chez les patients ayant un poids élevé traités par un AOD et celui observé chez les autres patients qui reçoivent le même traitement (RR : 1,03, IC à 95 % : 0,85-1,25), alors qu'une diminution statistiquement significative de ce risque est observée chez les patients ayant un poids élevé, traités par la warfarine, comparativement au risque rapporté chez les autres patients qui reçoivent le même traitement (RR : 0,84, IC à 95 % : 0,74-0,97). Le risque de saignement gastro-intestinal et le risque d'hémorragie intracrânienne ne sont pas abordés dans la RS de Boonyawat et aucune étude primaire sur ce sujet n'a été repérée. La RS de Proietti et ses collaborateurs, retenue précédemment pour évaluer l'efficacité des AOD dans le contexte de la FA, ne présente pas non plus de résultats sur ce sujet [Proietti *et al.*, 2017].

La RS de Boonyawat comportait certaines limites méthodologiques. Premièrement, comme il a été mentionné dans certaines sections précédentes, la RS de Boonyawat et ses collaborateurs repose sur une méta-analyse de sous-groupes qui n'étaient pas définis a priori dans les ECRA retenus. Les auteurs ne peuvent donc pas être assurés que les écarts observés entre les sous-groupes de poids corporel ne proviennent pas d'écarts relatifs à d'autres caractéristiques de base de ces sous-groupes. Ensuite, bien que les patients ayant un faible poids corporel soient bien représentés dans les ECRA inclus dans l'analyse, une très faible proportion de patients ayant un poids corporel extrêmement élevé (> 120 kg ou IMC > 40 kg/m²) y avaient été recrutés, soit 3,67 % des patients (222 / 8 271) dont le poids est de 120 kg à 140 kg et 1 % des patients (81 / 8 271) dont le poids est supérieur à 140 kg dans l'étude EINSTEIN; 5,55 % des patients (1 006 / 18 107) ayant un IMC supérieur à 40 kg/m² dans l'étude ARISTOTLE; les proportions de patients ayant un poids extrêmement élevé sont peu rapportées dans les autres études [Boonyawat *et al.*, 2017]. Ainsi, l'analyse de Boonyawat et ses collaborateurs pourrait ne pas s'appliquer aux patients ayant un poids corporel extrêmement élevé, dont ceux qui pèsent plus de 120 kg. Par ailleurs, le poids corporel des patients a été mesuré uniquement lors du recrutement des patients dans tous les ECRA inclus dans l'analyse de Boonyawat et ses collaborateurs; les auteurs n'ont donc pas pu tenir compte, dans leur analyse, de la variation du poids corporel des patients tout au long de l'étude. Enfin, certains éléments pourraient aussi limiter la comparabilité des différents ECRA entre eux. Ainsi, les patients ayant un faible poids corporel (< 60 kg) recevaient, dans certaines études, des doses réduites d'AOD (apixaban et édoxaban), ce qui pourrait aussi limiter la comparabilité des sous-groupes selon le poids corporel. De plus, dans les études sur l'efficacité et l'innocuité du dabigatran dans le traitement de la TEV, le risque de thrombose associé au dabigatran était plus élevé que celui associé à la warfarine chez les patients ayant un poids élevé, un résultat qui n'a pas été observé dans les autres études sur les AOD. Cela pourrait donc indiquer que la population de patients recrutée dans les études sur le dabigatran diffère des populations de patients

recrutés dans les autres ECRA et pourrait limiter leur comparabilité. Les résultats de l'étude doivent donc être appliqués avec prudence aux AOD, un ajustement de la dose selon le poids corporel ayant été utilisé dans les ECRA. Par ailleurs, certains des auteurs de la RS présentent des conflits d'intérêts potentiels, ayant déjà reçu des subventions ou des honoraires de certaines compagnies pharmaceutiques impliquées dans la fabrication et la vente des médicaments à l'étude.

Par contre, les associations observées par Boonyawat et ses collaborateurs ne montrent pas la causalité et ne devraient pas être interprétées comme telles. De plus, aucune interaction statistiquement significative entre les différents anticoagulants utilisés n'a pu être déterminée par les auteurs relativement à chacun des résultats cliniques analysés. Par ailleurs, les auteurs ont observé une forte hétérogénéité ($\geq 63\%$) des résultats thromboemboliques dans les analyses effectuées chez les patients ayant un poids corporel élevé. Des analyses subséquentes semblent indiquer que cette hétérogénéité est due à un écart relatif au risque d'évènement thromboembolique chez les patients dont le poids est élevé, selon l'indication d'utilisation (FA ou TEV) des anticoagulants.

En résumé...

Selon les résultats rapportés, dans les documents retenus, sur le traitement de la TEV aiguë chez des adultes ayant un faible poids (≤ 60 kg) ou un poids élevé (de 100 kg à 120 kg) (voir le tableau E-12) :

- Chez les patients ayant un faible poids, traités par un anticoagulant oral (AOD ou warfarine), le risque thromboembolique est **plus élevé** que chez les autres patients qui reçoivent le même traitement. Toutefois, ce risque est **similaire** lorsque seulement les résultats relatifs aux AOD à la dose standard sont considérés dans l'analyse.

Niveau de preuve scientifique : élevé

- Chez les patients ayant un poids élevé, traités par un anticoagulant oral (AOD ou warfarine), le risque thromboembolique est **similaire** à celui rapporté chez les autres patients qui reçoivent le même traitement.

Niveau de preuve scientifique : élevé

- Le risque d'EP, de TVP ou de mortalité toutes causes confondues n'a pas pu être évalué parce qu'il n'était pas présenté dans la RS sélectionnée et qu'aucune étude primaire sur ce sujet n'a été repérée.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

- Chez les patients ayant un faible poids, traités par un anticoagulant oral (AOD ou warfarine), le risque de saignement est **similaire** à celui rapporté chez les autres patients qui reçoivent le même traitement.

Niveau de preuve scientifique : élevé

- Chez les patients ayant un poids élevé traités par un AOD, le risque de saignement est **similaire** à celui rapporté chez les autres patients qui reçoivent le même traitement. Toutefois, chez les patients ayant un poids

élevé, traités par la warfarine, le risque de saignement est plus faible que chez les autres patients qui reçoivent ce traitement.

Niveau de preuve scientifique : élevé

- Le risque de saignement gastro-intestinal et le risque d'hémorragie intracrânienne n'ont pas pu être évalués parce qu'ils ne sont pas abordés dans la RS de Boonyawat et ses collaborateurs et qu'aucune étude primaire sur ce sujet n'a été repérée.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

2.4.6. Efficacité et innocuité des AOD chez les patients ayant subi une chirurgie bariatrique

Aucune RS ou étude primaire concernant les patients ayant subi une chirurgie bariatrique et répondant aux critères de sélection n'a été retenue lors de la recherche d'information scientifique pour réaliser la présente RS.

2.4.7. Efficacité et innocuité des AOD chez les patients atteints d'un cancer

Comparativement à la population générale, les personnes atteintes d'un cancer présentent un risque élevé de TEV et un risque élevé de saignement majeur. En raison d'une plus grande diminution du risque de récurrence de la TEV associé aux HFPM, comparativement au risque associé aux AVK, les HFPM sont généralement reconnues comme le traitement de référence dans cette population de patients [Kearon *et al.*, 2016]. Un des objectifs de la présente RS était donc de comparer l'efficacité et l'innocuité des AOD à celle des HFPM pour le traitement de la TEV chez les patients atteints d'un cancer. Comme ce domaine de recherche est très récent, aucune RS pertinente, relativement à la présente RS, et suffisamment complète n'a été retenue, mais 2 ECRA de qualité méthodologique moyenne publiés en 2018 ont été retenus, l'un portant sur l'édoxaban (étude Hokusai VTE Cancer) et l'autre, sur le rivaroxaban (étude SELECT-D) [Raskob *et al.*, 2018; Young *et al.*, 2018]. Un dernier ECRA de qualité méthodologique moyenne portant sur l'apixaban a aussi été retenu (étude ADAM VTE) [McBane II *et al.*, 2018; McBane II *et al.*, 2017]. Les résultats de cet ECRA ne sont disponibles que sous la forme d'un résumé de conférence; par contre, les méthodes utilisées sont présentées en détail dans un protocole déjà publié, ce qui a permis d'en évaluer la qualité méthodologique. Les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux D-52 à D-54.

De plus, 4 études de cohorte rétrospectives ont aussi été retenues [Uppuluri *et al.*, 2019; Chaudhury *et al.*, 2018; Zakai *et al.*, 2018; Ross *et al.*, 2017]. L'étude rétrospective de qualité méthodologique moyenne de Chaudhury et ses collaborateurs avait pour objectif de déterminer l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban pour le traitement de la TEV chez les patients atteints d'un cancer. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau D-55. L'étude rétrospective de faible qualité méthodologique d'Uppuluri et ses

collaborateurs porte sur la relation entre les événements thromboemboliques ou hémorragiques chez les patients atteints d'un cancer et qui prennent un AOD (9 patients traités par l'apixaban et 2 patients traités par le rivaroxaban), de la warfarine ou une HFPM pour une durée minimale de 1 mois. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau D-56. Dans leur étude rétrospective, Ross et ses collaborateurs ont évalué les taux de récurrence de la TEV et de saignement majeur chez les patients atteints d'un cancer et traités par un AOD (27 sur 30 patients traités par le rivaroxaban), comparativement au traitement de référence (HFPM), et présentent des conclusions semblables à celles des autres études. Enfin, l'étude rétrospective de bonne qualité méthodologique de Zakai et ses collaborateurs porte sur le risque de saignement nécessitant une hospitalisation chez les patients qui prennent un AOD (2 922 patients prenaient du rivaroxaban, 252, de l'apixaban et 84, du dabigatran), de la warfarine ou une HFPM pour traiter une TEV associée à un cancer. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau D-57.

Concernant l'efficacité, les résultats présentés dans les tableaux D-52 à D-57 montrent ce qui suit :

- Une diminution statistiquement significative du risque de récurrence de la TEV associé au rivaroxaban (RRI : 0,43, IC à 95 % : 0,19-0,99) et à l'apixaban (RRI : 0,26, IC à 95 % : 0,09-0,80), comparativement à ce risque associé à la daltéparine, alors qu'une diminution statistiquement non significative de ce risque associé à l'édoxaban, comparativement au risque associé à la daltéparine (RRI 0,71, IC à 95 % 0,48-1,06) [McBane II *et al.*, 2018; Raskob *et al.*, 2018; Young *et al.*, 2018] est rapportée. Une diminution de ce risque est aussi rapportée dans les 3 études rétrospectives; toutefois, ces écarts ne sont pas statistiquement significatifs [Uppuluri *et al.*, 2019; Chaudhury *et al.*, 2018; Ross *et al.*, 2017].
- Aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque de récurrence de l'EP associé à la daltéparine, celui associé à l'édoxaban (RRI : 1,00, IC à 95 % : 0,59-1,69) et celui associé au rivaroxaban (4/203 [2,0 %]; daltéparine : 9/203 [4,4 %]) [Raskob *et al.*, 2018; Young *et al.*, 2018]. Les résultats des études rétrospectives de Chaudhury et ses collaborateurs (rivaroxaban : 3/60 [5,0 %]; daltéparine : 3/97 [3,1 %]) et d'Uppuluri et ses collaborateurs (AOD : 0/11 [0 %]; HFPM : 5/86 [5,8 %]) vont aussi dans ce sens [Uppuluri *et al.*, 2019; Chaudhury *et al.*, 2018].
- Une diminution statistiquement significative du risque de récurrence de la TVP associé à l'édoxaban, comparativement à ce risque associé à la daltéparine (RRI : 0,56, IC à 95 % : 0,32-0,97) [Raskob *et al.*, 2018]. Les résultats de l'étude rétrospective de Chaudhury et ses collaborateurs vont aussi dans ce sens (rivaroxaban : 0/60 [0 %]; daltéparine : 8/97 [8,2 %]) [Chaudhury *et al.*, 2018], alors que les résultats obtenus par Uppuluri et ses collaborateurs montrent que le risque de TVP associé aux AOD (1/11 [9,1 %]) est similaire à celui associé aux HFPM (3/86 [3,5 %]) [Uppuluri *et al.*, 2019].

- Le risque de mortalité toutes causes confondues associé à la daltéparine est similaire à ce risque associé à l'apixaban (RRI : 1,36, IC à 95 % : 0,79-2,35), à l'édoxaban (RRI : 1,12, IC à 95 % : 0,92-1,37) ou au rivaroxaban (rivaroxaban : 23,6 %; daltéparine : 27,6 %) [McBane II *et al.*, 2018; Raskob *et al.*, 2018; Young *et al.*, 2018]. Par ailleurs, l'étude rétrospective d'Uppuluri montre une diminution statistiquement significative ($p = 0,006$) du risque de mortalité toutes causes confondues dans le groupe qui avait reçu les AOD (apixaban ou rivaroxaban; risque de 18,2 %), comparativement à ce risque rapporté dans le groupe qui avait reçu les HFPM (risque de 26,7 %) [Uppuluri *et al.*, 2019].

Concernant l'innocuité, les résultats présentés dans les tableaux D-52 à D-57 montrent ce qui suit :

- Aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque de saignement majeur associé à l'apixaban et celui associé à la daltéparine (apixaban : 0/142 [0 %]; daltéparine : 3/145 [2,1 %]; valeur de $p = 0,9956$), alors qu'une augmentation statistiquement significative de ce risque associé à l'édoxaban (RRI 1,77, IC à 95 % 1,03-3,04) et une augmentation non statistiquement significative de ce risque associé au rivaroxaban (RRI : 1,83, IC à 95 % : 0,68-4,96) sont observées comparativement à celui associé à la daltéparine [McBane II *et al.*, 2018; Raskob *et al.*, 2018; Young *et al.*, 2018]. Il est toutefois intéressant de souligner que l'augmentation du risque de saignement majeur associé à l'édoxaban a surtout été observée chez les patients atteints d'un cancer gastro-intestinal lors de la répartition aléatoire ($p = 0,0169$ relativement à l'interaction), alors qu'une même tendance peut aussi être associée au rivaroxaban. Aucun écart statistiquement significatif n'a toutefois pu être observé entre les résultats comparatifs sur le risque de saignement majeur associé aux AOD et celui associé aux HFPM dans les quatre études rétrospectives retenues [Uppuluri *et al.*, 2019; Chaudhury *et al.*, 2018; Zakai *et al.*, 2018; Ross *et al.*, 2017]. Par contre, l'étude de Zakai et ses collaborateurs montre aussi une tendance vers une augmentation du risque de saignement associé aux AOD, comparativement à celui associé aux HFPM, en présence d'un cancer du tractus gastro-intestinal supérieur (RRI : 2,36, IC à 95 % : 0,92-6,07), ce qui n'est pas le cas des autres types de cancer étudiés [Zakai *et al.*, 2018].
- Aucune étude documentant le risque de saignement gastro-intestinal ou d'hémorragie intracrânienne et répondant aux critères de sélection n'a été repérée dans la recherche d'information scientifique sur ce sujet.

La présente RS comporte toutefois certaines limites importantes. Premièrement, aucun patient n'a été traité par le dabigatran dans les études retenues, ce qui empêche de conclure sur l'efficacité et l'innocuité de cet AOD chez les personnes atteintes d'un cancer. Ensuite, le cancer est une maladie très hétérogène et, bien que les différentes études aient inclus un large éventail de types de tumeur, il peut être difficile de généraliser les résultats obtenus dans ces études et de les appliquer à l'ensemble des types de cancer, d'autant plus que les traitements chimiothérapeutiques et biologiques concomitants peuvent aussi grandement varier d'un type de cancer à un autre. Enfin, les trois ECRA inclus dans l'analyse étaient de type ouvert, c'est-à-dire sans insu, ce qui

peut introduire un biais important dans l'essai. Les auteurs de ces études ont toutefois tenté de limiter ce risque de biais par la mise en place d'un comité indépendant responsable de valider à l'aveugle les différents événements cliniques rapportés. Par ailleurs, le diagnostic de cancer est généralement mal défini dans les études primaires retenues et les écarts dans les résultats sur l'efficacité et l'innocuité pourraient être fonction d'autres variables, telles que le type, la cause ou le stade du cancer.

En résumé...

Selon les résultats rapportés, dans les documents retenus, sur le traitement de la TEV chez des personnes atteintes d'un cancer (voir le tableau E-13) :

- Le risque de TEV associé aux AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) est **similaire** à celui associé aux HFPM **ou plus faible** que celui-ci.
Niveau de preuve scientifique : modéré (apixaban, édoxaban, rivaroxaban) ou insuffisant (dabigatran)
- Le risque d'EP associé aux AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) est **similaire** à celui associé aux HFPM.
Niveau de preuve scientifique : modéré (édoxaban, rivaroxaban), faible (apixaban) ou insuffisant (dabigatran)
- Le risque de TVP associé aux AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) est **similaire** à celui associé aux HFPM **ou plus faible** que celui-ci.
Niveau de preuve scientifique : modéré (édoxaban), faible (apixaban, rivaroxaban) ou insuffisant (dabigatran)
- Le risque de mortalité toutes causes confondues associé aux AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) est **similaire** à celui associé aux HFPM **ou plus faible** que celui-ci.
Niveau de preuve scientifique : modéré (apixaban, édoxaban, rivaroxaban) ou insuffisant (dabigatran)
- Le risque de saignement majeur associé aux AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban) est **similaire** à celui associé aux HFPM **ou plus élevé** que celui-ci.
Niveau de preuve scientifique : modéré (apixaban, édoxaban, rivaroxaban) ou insuffisant (dabigatran)
- Le risque de saignement gastro-intestinal et le risque d'hémorragie intracrânienne associés aux anticoagulants oraux ne sont pas couverts dans la littérature retenue. Ces risques n'ont donc pas pu être évalués.
Niveau de preuve scientifique : insuffisant

2.4.8. Efficacité et innocuité des AOD chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides

Pour vérifier l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides susceptibles de subir une TEV, la RS de Bala et ses collaborateurs [2017] a été retenue. L'un des objectifs de cette revue était d'évaluer l'efficacité (risque de récurrence de la thrombose, d'AVC, d'infarctus du myocarde ou de mortalité toutes causes confondues) et l'innocuité (risque de saignement majeur) des anticoagulants dans la prévention secondaire de la TEV chez les personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides. Cette RS couvre une période de recherche allant jusqu'au 27 février 2017 et inclut 5 ECRA, dont seulement 1 (étude RAPS) compare un AOD (rivaroxaban) à un AVK (warfarine). Les résultats détaillés de la RS de Bala et ses collaborateurs sont présentés dans le tableau D-58.

Pour compléter la période de recherche de cette RS, 2 ECRA ont été repérés lors de la recherche d'information scientifique. Le premier avait pour objectif de réaliser une analyse post-hoc de sous-groupes de données regroupées, provenant des études RE-COVER, RE-COVER II et RE-MEDY, pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du dabigatran par rapport à celles de la warfarine dans le traitement et la prévention secondaire de la TEV chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides [Goldhaber *et al.*, 2016a]. Cet ECRA était absent de la RS de Bala et ses collaborateurs, mais il a été retenu dans la présente RS parce qu'il répond à la question de recherche. Le second ECRA (étude TRAPS) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban par rapport à celles de la warfarine dans le traitement et la prévention secondaire de la TEV chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides qui présentent un risque thrombotique élevé (patients ayant obtenu des résultats positifs aux trois tests de dépistage des anticorps contre l'anticoagulant de type lupique, de l'anticardiolipine et de l'anti- β 2-glycoprotéine I, tous du même isotype) [Pengo *et al.*, 2018]. Le groupe de Pengo et ses collaborateurs a toutefois mis fin à cette étude de façon prématurée après le recrutement de seulement 120 patients, en raison d'un trop grand nombre d'événements dans le groupe traité par le rivaroxaban. Les résultats de ces études sont présentés dans les tableaux D-59 et D-60.

Concernant l'efficacité, les résultats présentés dans les tableaux D-58 à D-60 montrent ce qui suit :

- Aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque de TEV, ou de décès relié à une TEV, associé au dabigatran et ce risque associé à la warfarine (RRI : 0,43, IC à 95 % : 0,08-2,38) [Goldhaber *et al.*, 2016a]. Les IC à 95 % sont toutefois très étendus et limitent la fiabilité de cette conclusion. Par contre, l'étude TRAPS montre une augmentation statistiquement significative du risque composé d'événements thromboemboliques, de saignement majeur ou de mortalité d'origine vasculaire associé au rivaroxaban, en comparaison avec ce risque associé à la warfarine chez les patients triples positifs (RRI : 7,4, IC à 95 % : 1,7-32,9) [Pengo *et al.*, 2018].

- Aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque de mortalité toutes causes confondues associé au rivaroxaban et celui associé aux AVK (rivaroxaban : 0/57 [0 %]; warfarine : 1/58 [2 %]; RR : 0,34, IC à 95 % : 0,01-8,15) [Bala *et al.*, 2017]. Par ailleurs, l'étude TRAPS montre également une fréquence similaire de la mortalité d'origine vasculaire (rivaroxaban : 1/59 [2 %]; warfarine : 0/61 [0 %]) associée au rivaroxaban et celle associée à la warfarine chez les patients triples positifs [Pengo *et al.*, 2018]. Il faut toutefois préciser qu'un seul décès a été observé dans chacune des 2 études présentées, ce qui limite la fiabilité de cette conclusion.
- Le risque d'évènements thromboemboliques, de TEV ou d'AVC n'a pas pu être évalué, parce qu'aucun évènement permettant une comparaison entre le rivaroxaban et les AVK n'est survenu [Bala *et al.*, 2017]. Par contre, l'étude TRAPS montre une fréquence plus élevée d'AVC ischémique (rivaroxaban : 4/59 [7 %]; warfarine : 0/61 [0 %]), d'infarctus du myocarde (rivaroxaban : 3/59 [5 %]; warfarine : 0/61 [0 %]) et une fréquence similaire de TEV (rivaroxaban : 1/59 [2 %]; warfarine : 0/61 [0 %]) associées au rivaroxaban, comparativement à celles associées à la warfarine, chez les patients triples positifs [Pengo *et al.*, 2018].

Concernant l'innocuité, les résultats présentés dans les tableaux D-58 à D-60 montrent ce qui suit :

- Aucun évènement de saignement majeur associé au rivaroxaban ou à la warfarine n'est rapporté dans la RS de Bala et ses collaborateurs. [Bala *et al.*, 2017]. Une comparaison du risque de saignement majeur entre ces deux traitements n'est donc pas possible. Toutefois, aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque de saignement majeur associé au dabigatran et celui associé à la warfarine n'est rapporté dans l'ECRA de Goldhaber et ses collaborateurs (dabigatran : 1/70 [1,4 %]; warfarine : 2/77 [2,6 %]; RRI : 0,46, IC à 95 % : 0,04-5,43) [Goldhaber *et al.*, 2016a] ou dans l'étude TRAPS, où le risque associé au rivaroxaban est comparé à celui associé à la warfarine chez les patients triples positifs (rivaroxaban : 4/59 [7 %]; warfarine : 2/61 [3 %]; RRI : 2,3, IC à 95 % : 0,4-12,5) [Pengo *et al.*, 2018]. Il faut encore une fois préciser que très peu d'évènements ont été observés dans chacune des 2 études présentées, ce qui limite la fiabilité de cette conclusion.
- Les risques de saignement gastro-intestinal et le risque d'hémorragie intracrânienne ne sont pas couverts dans la littérature retenue sur l'efficacité et l'innocuité des AOD chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides.

La présente RS comporte certaines limites très importantes. Premièrement, très peu d'études primaires documentant l'efficacité ou l'innocuité des AOD chez les personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides ont été répertoriées, et ce, autant dans la RS de Bala (1 seule étude sur le rivaroxaban) que dans la recherche complémentaire effectuée (1 étude sur le dabigatran et 1 étude sur le rivaroxaban). Bala et ses collaborateurs mentionnent d'ailleurs qu'ils n'ont pas pu évaluer le biais potentiel de publication à l'aide d'un graphique en entonnoir en raison de ce trop petit nombre de

publications. Ensuite, les résultats extraits de ces études proviennent d'un échantillonnage de patient très limité pour le type de résultats cliniques analysé (moins de 200 patients dans chacune des 3 études), Ainsi, très peu d'évènements d'intérêt ont pu être observés dans ces études, ce qui limite énormément la portée de ces résultats et les conclusions qui peuvent en être tirées. De plus, le syndrome des antiphospholipides affecte un groupe de personnes très hétérogène (triple positif ou non, thrombose artérielle ou veineuse, inflammation ou non, etc.) et il est donc très difficile de généraliser les résultats obtenus pour les appliquer à l'ensemble de cette population. On remarque d'ailleurs des résultats qui semblent désavantager les AOD, du moins le rivaroxaban, par rapport à la warfarine chez les patients triples positifs dans l'étude TRAPS, alors que les résultats de l'étude RAPS et de l'étude de Goldhaber, qui incluaient aussi des patients ayant obtenu un ou deux résultats positifs aux tests d'antiphospholipides, ne semblent pas dégager une tendance aussi claire au détriment des AOD. Par ailleurs, l'ECRA de Goldhaber et ses collaborateurs repose sur une analyse de sous-groupes qui n'était pas définie a priori dans l'étude initiale. Les auteurs ne peuvent donc pas être assurés que les écarts observés entre les résultats comparatifs sur les deux traitements chez les patients atteints du syndrome des antiphospholipides ne proviennent pas des écarts relatifs à d'autres caractéristiques de base de ce sous-groupe. Enfin, aucune étude de cohorte n'a été retenue dans la RS de Bala et ses collaborateurs et la recherche complémentaire de littérature n'a pas permis de repérer une étude qui réponde aux critères d'inclusion. L'inclusion de ce type d'étude dans la présente analyse aurait pu permettre de dégager un portrait d'innocuité des AOD plus fidèle au contexte clinique réel et aurait peut-être permis d'atteindre un seuil d'échantillonnage permettant de conclure sur le sujet avec plus de confiance.

En résumé...

Selon les résultats rapportés, dans les documents retenus, sur le traitement de la TEV chez les personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides (voir le tableau E-14) :

- Le risque d'évènement thromboembolique, de TEV ou d'AVC n'a pas pu être évalué, parce qu'aucune des publications retenues ne présentait de résultats et qu'aucun évènement n'est survenu permettant une comparaison entre un AOD et les AVK.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

- Le risque d'AVC ischémique associé au rivaroxaban **pourrait être plus élevé** que celui associé à la warfarine chez les patients triples positifs.

Niveau de preuve scientifique : faible

- Une fréquence **similaire** de TEV est associée au rivaroxaban et à la warfarine. De plus, le risque de TEV, ou de décès relié à une TEV, associé au dabigatran est **similaire** à celui associé à la warfarine. Par contre, le risque composé d'évènement thromboembolique, de saignement majeur et de mortalité d'origine vasculaire associé au rivaroxaban est **plus élevé** que ce risque associé à la warfarine chez les patients triples positifs.

Niveau de preuve scientifique : faible (dabigatran, rivaroxaban) ou insuffisant (apixaban, édoxaban)

- Le risque de mortalité toutes causes confondues associé au rivaroxaban est **similaire** à celui associé aux AVK.

Niveau de preuve scientifique : faible (rivaroxaban) ou insuffisant (apixaban, dabigatran, édoxaban)

- Le risque de saignement majeur associé au dabigatran et au rivaroxaban est **similaire** à celui associé à la warfarine.

Niveau de preuve scientifique : faible (dabigatran, rivaroxaban) ou insuffisant (apixaban, édoxaban)

- Le risque de saignement gastro-intestinal et le risque d'hémorragie intracrânienne chez les personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides ne sont pas couverts dans la littérature retenue. Ces risques n'ont donc pas pu être évalués

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

2.5. Efficacité et innocuité des antidotes

L'idarucizumab, un antidote spécifique pour neutraliser l'effet du dabigatran, est actuellement disponible au Canada, ce qui n'est pas le cas des autres AOD (apixaban, édoxaban et rivaroxaban). La présente RS vise donc, dans un premier temps, à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'idarucizumab pour la prise en charge des patients traités par le dabigatran. Dans un deuxième temps, étant donné l'absence d'un antidote spécifique pour neutraliser l'effet de l'apixaban, de l'édoxaban et du rivaroxaban, l'efficacité et l'innocuité d'autres neutralisants (ex. : concentrés de complexes prothrombiniques) pour la prise en charge des patients traités par ces AOD ont été évaluées.

2.5.1. Idarucizumab

L'idarucizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé qui se lie au dabigatran et à ses métabolites glucuronidés actifs avec une affinité 350 fois plus élevée que la thrombine (la cible primaire du dabigatran) [Eikelboom *et al.*, 2015]. Pour vérifier l'efficacité et l'innocuité de l'idarucizumab pour neutraliser l'effet anticoagulant du dabigatran, une seule étude primaire a été retenue (étude RE-VERSE AD [Pollack *et al.*, 2017]). Cette étude de cohorte prospective multicentrique de qualité méthodologique moyenne avait pour objectif d'évaluer l'efficacité (neutralisation de l'effet anticoagulant, rétablissement de l'hémostase) et l'innocuité (événement thrombotique, mortalité, effets indésirables) de l'idarucizumab chez les patients traités par le dabigatran et qui présentent un saignement incontrôlé ou potentiellement mortel (groupe A) ou dont l'état nécessite une chirurgie urgente (groupe B).

Concernant l'efficacité, les résultats de cette étude, présentés dans le tableau D-61, montrent ce qui suit :

- La neutralisation complète de l'effet du dabigatran dans les 4 heures suivant l'administration de l'idarucizumab, selon le temps de thrombine diluée et le temps de coagulation par l'écarine, et ce, autant chez les patients qui présentent un saignement incontrôlé (100 %, IC à 95 % : 100-100) que chez les patients dont l'état nécessite une chirurgie urgente (100 %, IC à 95 % : 100-100).
- L'arrêt du saignement confirmé 24 heures après l'administration de l'idarucizumab, chez 67,7 % des patients évaluable qui présentent un saignement incontrôlé, et un temps médian de retour à l'hémostase de 2,5 heures (IC à 95 % : 2,2-3,9).
- Le retour à une hémostase normale périprocédurale après l'administration de l'idarucizumab chez la majorité (93,4 %) des patients dont l'état nécessite une chirurgie urgente.

Concernant l'innocuité, les résultats de cette étude, présentés dans le tableau D-61, montrent ce qui suit :

- Des événements thrombotiques 90 jours après le traitement par l'idarucizumab chez 6,3 % des patients qui présentent un saignement incontrôlé et chez 7,4 % des patients dont l'état nécessite une chirurgie urgente.

- Un décès 90 jours après le traitement par l'idarucizumab chez 18,8 % des patients qui présentent un saignement incontrôlé et chez 18,9 % des patients dont l'état nécessite une chirurgie urgente.
- Des effets indésirables graves chez 21,9 % des patients qui présentent un saignement incontrôlé et chez 25,2 % des patients dont l'état nécessite une chirurgie urgente. Par contre, la plupart de ces événements semblaient être reliés à une détérioration de l'évènement initial ou à une pathologie concomitante (comorbidité).

Les critères d'inclusion de cette étude ont été choisis pour refléter le plus adéquatement possible les situations cliniques où un traitement par un agent neutralisant est requis, ce qui facilite l'application de ces résultats au contexte clinique réel. Par contre, une des principales limites de cette étude provient de l'absence de groupe témoin (comparateur) et de répartition aléatoire, ce qui limite les conclusions qui peuvent en être tirées. Ainsi, on ne peut pas déterminer si certaines caractéristiques initiales des patients inclus dans l'étude pourraient expliquer, en partie, les effets observés du traitement par l'idarucizumab (facteurs confusionnels). De plus, aucune conclusion ne peut être tirée sur les avantages et les inconvénients du traitement par l'idarucizumab, comparativement à ceux des autres traitements qui auraient pu être utilisés pour la prise en charge de ce type de patient. Bien que certaines lignes directrices recommandent, en l'absence d'idarucizumab, d'utiliser les concentrés de complexes prothrombiniques (CCP) pour la prise en charge des saignements sévères chez les patients traités par le dabigatran, Pollack et ses collaborateurs mentionnent que des preuves de bonne qualité démontrant l'efficacité de ce traitement sont limitées [Pollack *et al.*, 2017]. Il n'était donc pas acceptable, d'un point de vue éthique, d'inclure dans l'étude des patients ne recevant aucun traitement actif ou ne recevant qu'un placebo. Enfin, il n'y avait aucune restriction dans l'étude en ce qui concerne l'utilisation concomitante d'autres mesures de soutien pour favoriser l'hémostase chez les participants. Plusieurs participants ont donc reçu au moins une transfusion sanguine ou un autre produit sanguin pendant l'étude (groupe A : 66,8 %, groupe B : 39,1 %), ce qui constitue un facteur confusionnel important [Pollack *et al.*, 2017].

En résumé...

Selon les résultats rapportés, dans les documents retenus, sur l'efficacité et l'innocuité de l'idarucizumab pour neutraliser l'effet anticoagulant du dabigatran (voir le tableau E-15) :

- L'idarucizumab neutralise l'effet du dabigatran chez 100 % des patients testés (temps de thrombine et temps de coagulation par l'écarine). Ce résultat ne peut toutefois pas être comparé à celui d'un traitement de référence.

Niveau de preuve scientifique : faible

- En l'absence d'un traitement de référence, aucune autre conclusion précise ne peut être tirée sur l'innocuité de l'idarucizumab.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

2.5.2. Autres agents neutralisants

Aucune RS ou étude primaire concernant l'utilisation d'agents neutralisants (autres qu'un antidote spécifique) dans la prise en charge des patients traités par l'apixaban, l'édoxaban ou le rivaroxaban et répondant aux critères de sélection n'ont été repérées lors de recherche d'information scientifique.

2.6. Efficacité et innocuité de l'autogestion et de l'autosurveillance des traitements par AVK

Une des contraintes majeures associées au traitement anticoagulant par un AVK est le suivi fréquent des valeurs de RNI de chaque patient, ce qui nécessite des visites fréquentes à l'hôpital ou dans une clinique spécialisée. Certains appareils d'autosurveillance sont toutefois disponibles pour les patients traités par un AVK qui désirent suivre eux-mêmes leurs valeurs de RNI sans avoir à se déplacer régulièrement pour se rendre à l'hôpital ou dans une clinique spécialisée, un type de surveillance qui s'apparente à ce qui est effectué depuis plusieurs années chez les diabétiques. Selon les valeurs de RNI indiquées par l'appareil, le patient peut par la suite ajuster lui-même son dosage d'AVK selon une grille préétablie (autogestion) ou contacter un professionnel de la santé qui déterminera l'ajustement nécessaire (autosurveillance). Pour vérifier l'efficacité et l'innocuité de ces types de gestion du traitement anticoagulant par un AVK, la RS de Heneghan et ses collaborateurs [2016] a été retenue. Cette revue de bonne qualité méthodologique visait, entre autres objectifs, à évaluer l'efficacité (événements thromboemboliques, mortalité toutes causes confondues) et l'innocuité (saignements majeurs et saignements mineurs) de l'autogestion et de l'autosurveillance des traitements par un AVK en les comparant au suivi standard du RNI de ces patients, assuré par un professionnel de la santé, et ce, peu importe l'indication de traitement. Cette RS couvre une période de recherche allant jusqu'au 1^{er} juillet 2015 et inclut 27 ECRA. Les résultats détaillés de la RS de Heneghan et ses collaborateurs sont présentés dans le tableau D-62.

Pour compléter la période de recherche de cette RS, une étude de cohorte rétrospective a été repérée lors la recherche d'information scientifique [Larsen *et al.*, 2016a]. Cette étude avait pour objectif d'évaluer, dans un contexte de TEV, l'efficacité et l'innocuité de l'autogestion du traitement anticoagulant par un AVK, comparativement à celles d'un suivi standard par un professionnel de la santé. Des conclusions semblables à celles de la RS de Heneghan et ses collaborateurs ont été présentées par les auteurs de cette étude.

Concernant l'efficacité, les résultats présentés dans le tableau D-62 montrent ce qui suit :

- Une diminution statistiquement significative du risque d'évènement thromboembolique associé à l'autosurveillance (RR : 0,69, IC à 95 % 0,49-0,97) et à l'autogestion (RR : 0,47, IC à 95 % : 0,31-0,70) de l'anticoagulation orale par un AVK, comparativement à celui associé au suivi assuré par un professionnel de la santé.

- Une diminution statistiquement significative du taux de mortalité toutes causes confondues chez les patients qui assurent l'autogestion de leur traitement anticoagulant par un AVK, comparativement à celle rapportée chez les patients dont le suivi est assuré par un professionnel de la santé (RR : 0,55, IC à 95 % : 0,36-0,84). Toutefois, le taux rapporté chez les patients qui assurent l'autosurveillance de leur traitement anticoagulant par un AVK est similaire à celui rapporté chez les patients dont le suivi est assuré par un professionnel de la santé (RR : 0,94, IC à 95 % : 0,78-1,15).

Concernant l'innocuité, les résultats présentés dans le tableau D-62 montrent ce qui suit :

- Une diminution statistiquement non significative du taux de saignement majeur chez les patients qui assurent l'autosurveillance de leur traitement anticoagulant par un AVK, comparativement au taux rapporté chez les patients dont le suivi est assuré par un professionnel de la santé (RR : 0,90, IC à 95 % : 0,74-1,09), alors qu'aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque associé à l'autogestion (RR : 1,08, IC à 95 % : 0,79-1,47) et celui associé au suivi assuré par un professionnel n'est rapporté.
- Une augmentation statistiquement non significative du taux de saignement mineur chez les patients qui assurent l'autosurveillance de leur traitement anticoagulant par un AVK, comparativement au taux rapporté chez les patients dont le suivi est assuré par un professionnel de la santé (RR : 1,16, IC à 95 % : 0,95-1,42), alors qu'aucun écart statistiquement significatif entre les résultats comparatifs sur le risque associé à l'autogestion (RR : 0,91, IC à 95 % : 0,47-1,76) et celui associé au suivi assuré par un professionnel n'est rapporté.

La RS de Heneghan repose sur un grand nombre d'ECRA, soit 27 en tout. Par contre, la plupart des études incluses dans la RS ne présentent qu'un très petit nombre d'évènements concernant chacun des résultats cliniques analysés. Ainsi, seulement 4 études ont rapporté plus de 10 évènements thromboemboliques ou de mortalité dans au moins 1 groupe de traitement, alors que seulement 5 études ont rapporté plus de 10 évènements de saignement majeur dans au moins 1 groupe de traitement. Cela peut mener à une surestimation de l'effet réel des interventions à l'étude. Ensuite, le niveau de preuve attribué aux différents résultats cliniques analysés a été abaissé par les auteurs de la RS en raison d'un important risque de biais repéré dans 11 des 27 ECRA inclus dans l'analyse. Des analyses de sensibilité effectuées par Heneghan montrent toutefois des résultats similaires lorsque les études comportant un risque élevé de biais sont exclues de l'analyse. De plus, la durée de suivi des patients pouvait varier de façon importante entre les différents ECRA, allant de 2 mois à plus de 24 mois (la moyenne étant de 12 mois) et, en raison de la nature de l'intervention, il n'était pas possible d'assigner les traitements à l'insu des participants.

Heneghan et ses collaborateurs ont également tenu à souligner que certains autres facteurs pourraient aussi avoir un effet déterminant sur l'amplitude de l'effet observé, soit la formation des patients sur le traitement et la variabilité de la qualité des soins administrés au groupe témoin, quoique ce dernier n'ait pas pu être vérifié par des

analyses de sous-groupes. Ils ajoutent que l'autosurveillance n'est pas réalisable par près de la moitié des patients dont l'état nécessite un traitement anticoagulant et que certains patients peuvent être réticents à participer à un programme d'autogestion en raison des connaissances approfondies et de la formation requises.

Enfin, il est important de préciser que la fréquence des suivis des valeurs de RNI dans les études incluses dans la RS de Heneghan était normalement plus élevée chez les patients qui assurent l'autosurveillance ou l'autogestion de leur anticoagulothérapie à l'aide d'un coagulomètre portatif (lecture du RNI généralement 1 fois par semaine, mais pouvant aller de 2 fois par semaine à 2 fois par mois), comparativement aux patients dont le suivi est assuré par un professionnel de la santé (presque exclusivement 1 fois par mois). Cette information était documentée dans plus de la moitié des études primaires (15 études sur 27; 5 430 patients) et pourrait expliquer, du moins en partie, la plus grande efficacité du traitement associée à l'autosurveillance et à l'autogestion.

En résumé...

Selon les résultats rapportés, dans les documents retenus, sur l'efficacité et l'innocuité de l'autosurveillance et de l'autogestion de l'anticoagulothérapie par la warfarine (voir les tableaux E-16 et E-17) :

- Le risque d'événements thromboemboliques associé à l'autosurveillance et à l'autogestion de l'anticoagulation orale par un AVK est **plus faible** que celui associé au suivi assuré par un professionnel de la santé (suivi standard).

Niveau de preuve scientifique : modéré

- Le risque de mortalité toutes causes confondues associé à l'autosurveillance est **similaire** à celui associé au suivi assuré un professionnel de la santé, mais celui associé à l'autogestion de l'anticoagulation orale par un AVK est **plus faible** que celui associé au suivi assuré par un professionnel de la santé (suivi standard).

Niveau de preuve scientifique : modéré

- Le risque de saignement majeur associé à l'autosurveillance et à l'autogestion de l'anticoagulation orale par un AVK est **similaire** à celui associé au suivi assuré par un professionnel de la santé (suivi standard).

Niveau de preuve scientifique : modéré

- Le risque de saignement mineur associé à l'autosurveillance et à l'autogestion de l'anticoagulation orale par un AVK est **similaire** à celui associé au suivi assuré par un professionnel de la santé (suivi standard).

Niveau de preuve scientifique : modéré

DISCUSSION

Dans les RS retenues aux fins du présent projet, l'efficacité et l'innocuité des AOD pour la prévention de l'AVC et de l'ES chez les personnes atteintes de FA ainsi que pour le traitement de la TEV et la prévention des récives ont été évaluées. De plus, l'efficacité et l'innocuité de l'idarucizumab pour la neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran ont été évaluées, de même que l'efficacité et l'innocuité de l'autogestion et de l'autosurveillance de l'anticoagulothérapie par un AVK pour la prévention des événements thromboemboliques et de la mortalité.

Bilan des principaux constats

Fibrillation auriculaire (FA)

Dans les documents retenus, les résultats comparant les AOD à la warfarine dans la population générale atteinte de FA montrent, à un niveau de preuve élevé, que les AOD sont au moins aussi efficaces que les AVK pour prévenir l'AVC et l'embolie systémique, certains AOD étant même plus efficaces que les AVK selon les études retenues dans l'analyse. Au même niveau de preuve scientifique, les AOD sont également au moins aussi sécuritaires que les AVK pour ce qui est du risque de saignement majeur dans cette population de patients. De plus, bien que le risque de saignement gastro-intestinal associé aux AOD soit plus élevé que celui associé aux AVK, le risque d'hémorragie intracrânienne – l'un des effets indésirables aux conséquences les plus dommageables pour les patients – associé à la plupart des AOD est plus faible que celui associé aux AVK.

L'efficacité et surtout l'innocuité des AOD ont aussi été évaluées dans certaines populations particulières qui sont considérées comme étant plus fragiles ou plus à risque de subir un événement thromboembolique que la population générale. Les résultats des présentes RS permettent de dégager des constats semblables à ceux observés dans la population générale chez les personnes âgées de 65 ans et plus (à un niveau de preuve scientifique allant de faible à élevé), chez les personnes dont la Clcr est supérieure à 30 ml/min (à un niveau de preuve allant de faible à élevé), chez les personnes qui ont un surplus de poids ou qui sont obèses (à un niveau de preuve scientifique élevé), chez les diabétiques (à un niveau de preuve scientifique élevé) et chez les personnes qui reçoivent un traitement en concomitance avec l'AAS (à un niveau de preuve scientifique généralement élevé). Il faut toutefois préciser que le risque de saignement gastro-intestinal associé à la majorité des AOD est plus élevé que celui associé à la warfarine chez les personnes âgées de 75 ans et plus (à un niveau de preuve scientifique modéré). De plus, le niveau de preuve scientifique du risque associé à certains AOD ou de certains résultats d'intérêts relatifs à des paramètres cliniques analysés dans ces populations de patients était parfois insuffisant. Enfin, les données sont insuffisantes pour conclure sur l'efficacité ou l'innocuité des AOD comparativement à celles de la warfarine chez les personnes ayant subi une chirurgie bariatrique, chez les personnes

qui ont un surplus de poids très important (poids corporel supérieur à 120 kg ou IMC supérieur à 40 kg/m²) et chez les personnes dont la Clcr est de 15 ml/min à 30 ml/min.

Thromboembolie veineuse (TEV)

Des constats similaires à ceux présentés sur la FA peuvent être tirés des études retenues sur le traitement de la TEV et la prévention des récives. Les données étaient toutefois insuffisantes pour conclure sur l'efficacité des AOD chez les personnes dont la Clcr est de 15 ml/min à 50 ml/min. De plus, on rapporte très peu de cas de saignement gastro-intestinal ou d'hémorragie intracrânienne lors du traitement de la TEV ou de la prévention des récives dans les études cliniques retenues. Premièrement, concernant la population générale, cette lacune a pu être compensée en partie par les résultats d'études rétrospectives sur le sujet, notamment l'étude canadienne de Jun et ses collaborateurs [2017]. Par contre, concernant certaines populations particulières, notamment les personnes âgées et les personnes atteintes d'insuffisance rénale, ce type de données n'ont pu être extraites de toutes les études cliniques retenues et les données d'innocuité obtenues dans le contexte de la FA ont dû être utilisées, dans certains cas, pour permettre de conclure sur le sujet. Une certaine prudence s'impose donc dans l'interprétation de ces conclusions, parce que les contextes de la FA et de la TEV présentent certaines différences populationnelles importantes qui pourraient limiter la possibilité d'en généraliser les résultats.

Tout comme dans le contexte de la FA, l'efficacité et l'innocuité des AOD ont aussi été évaluées dans certaines populations particulières où le risque de TEV ou de saignement majeur est plus élevé, dont les personnes atteintes d'un cancer, chez qui l'administration sous-cutanée des HFP, et non l'administration orale d'un AVK, constitue le traitement de référence, et les personnes atteintes du syndrome des antiphospholipides. À ce sujet, les RS retenues ici montrent, à un niveau de preuve scientifique généralement modéré, que l'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban sont au moins aussi efficaces que les HFP pour le traitement de la TEV et la prévention des récives chez les personnes atteintes d'un cancer, alors que les données sont insuffisantes pour conclure sur l'efficacité du dabigatran dans cette population. De plus, le risque de saignement majeur associé à l'apixaban et au rivaroxaban est similaire à celui associé aux HFP, alors que celui associé à l'édoxaban est plus élevé que celui-ci. Ce dernier résultat semble toutefois correspondre à une plus grande fréquence de saignements gastro-intestinaux chez les patients atteints d'un cancer gastro-intestinal, une observation qui a aussi été rapportée dans un ECRA portant sur le rivaroxaban et une étude rétrospective portant majoritairement sur le rivaroxaban. Une RS du groupe Cochrane a été publiée pendant la réalisation du présent rapport, mais elle n'incluait pas l'étude SELECT-D sur le rivaroxaban, dont les résultats complets n'étaient pas encore disponibles au moment de la publication [Kahale *et al.*, 2018]. Kahale et ses collaborateurs arrivent toutefois à des conclusions similaires à celles présentées ci-dessus. En ce qui concerne les patients atteints du syndrome des antiphospholipides, il est très difficile d'arriver à une conclusion sur l'efficacité et l'innocuité des AOD, comparativement à celles des AVK, étant donné le peu de données disponibles sur le sujet (niveau de preuve scientifique faible à insuffisant) et surtout l'hétérogénéité des critères qui caractérisent ce syndrome,

notamment la présence d'un ou plusieurs des anticorps associés au syndrome des antiphospholipides. Ainsi, il est fort probable que le rivaroxaban ne soit pas aussi efficace que la warfarine chez les patients triples positifs (l'étude TRAPS a été arrêtée de façon prématurée en raison d'un nombre élevé d'évènements dans le groupe traité par le rivaroxaban), alors que cela ne semble pas aussi clair concernant les patients dont les résultats aux tests d'antiphospholipides ne sont pas tous positifs.

Antidotes

Un seul antidote est commercialisé au Canada pour neutraliser les AOD, soit l'idarucizumab, un anticorps qui cible spécifiquement le dabigatran. La RS sur ce sujet dans le présent rapport montre, à un niveau de preuve scientifique faible, que l'idarucizumab est efficace pour neutraliser l'effet du dabigatran chez les patients qui présentent un saignement incontrôlé ou potentiellement mortel ou dont l'état nécessite une chirurgie urgente. Il semble aussi que ce traitement soit sécuritaire, bien qu'aucune comparaison avec un traitement de référence n'ait pu être effectuée dans ce cas, ce qui limite les conclusions qui peuvent en être tirées. Par ailleurs, aucune étude n'a été repérée sur l'utilisation des traitements de soutien, dont les CCP pour neutraliser l'effet anticoagulant des autres AOD, pour lesquels aucun antidote spécifique n'est actuellement commercialisé au Canada.

Autogestion et autosurveillance

Une des contraintes majeures associées au traitement anticoagulant par un AVK est le suivi fréquent des valeurs de RNI de chaque patient, ce qui nécessite des visites fréquentes à l'hôpital ou dans une clinique spécialisée. La commercialisation de coagulomètres portatifs pourrait grandement faciliter le suivi des valeurs de RNI en permettant aux patients d'effectuer eux-mêmes ce suivi, sans avoir à se déplacer pour se rendre à une clinique pour obtenir une prise de sang (suivi par autosurveillance et par autogestion). La RS sur ce sujet dans le présent rapport montre, à un niveau de preuve scientifique modéré, que l'autosurveillance permet d'améliorer l'efficacité de l'anticoagulothérapie par un AVK, comparativement à un suivi assuré par un professionnel de la santé (suivi standard), en diminuant le risque d'évènement thromboembolique sans modifier le profil d'innocuité du traitement. Une conclusion similaire peut aussi être tirée des résultats sur l'autogestion de l'anticoagulothérapie par un AVK, à la différence que le risque de mortalité toutes causes confondues qui y est associé est aussi plus faible que le risque associé à un suivi effectué par un professionnel de la santé (suivi standard).

Forces et limites de l'évaluation

Une des forces principales des RS retenues pour appuyer l'argumentaire des recommandations des GUO sur l'usage des AOD et de la warfarine dans un contexte de FA et de TEV est que celles-ci reposent sur une méthodologie rigoureuse et explicite comprenant une recherche de la littérature faite de façon systématique, une évaluation critique des publications pertinentes, une appréciation du niveau de preuve scientifique ainsi qu'une présentation et une synthèse systématique des conclusions.

Fibrillation auriculaire et thromboembolie veineuse

De grandes études cliniques de phase III sur chacun des AOD dans le contexte de la FA (études ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48, RE-LY et ROCKET AF) et dans le contexte de la TEV (études AMPLIFY, EINSTEIN, HOKUSAI VTE et RE-COVER) sont disponibles. Les résultats de ces études ont été repris par toutes les RS retenues dans le cadre du présent projet et dont le nombre très important de patients recrutés permet, dans la plupart des cas, d'établir des conclusions à un niveau de confiance élevé. Enfin, comme les premiers AOD sont commercialisés depuis maintenant près de 10 ans au Canada, le présent rapport de RS a pu profiter du nombre grandissant d'études rétrospectives dans la littérature, qui permettent d'obtenir une vision d'ensemble de l'efficacité et de l'innocuité des AOD qui est plus représentative de ce qui peut être observé en contexte clinique réel.

Ce travail comporte néanmoins certaines limites qui doivent être soulignées. Premièrement, aucune comparaison directe entre les différents AOD ne peut être effectuée à l'heure actuelle à partir des données disponibles, principalement en raison de l'absence d'études évaluant directement l'efficacité et l'innocuité relatives des différents AOD entre eux, mais aussi des différences importantes dans les définitions utilisées pour décrire les saignements et dans les populations de patients recrutés dans les grandes études sur les AOD. Deuxièmement, étant donné la commercialisation plus tardive de l'apixaban et, surtout, de l'édoxaban, ceux-ci sont encore très peu représentés (voire complètement absents dans le cas de l'édoxaban) dans les études rétrospectives publiées, ce qui fait que les connaissances sur l'efficacité et l'innocuité de ces AOD en situation clinique réelle sont limitées. Enfin, les grandes études cliniques ont majoritairement été financées par l'industrie pharmaceutique, ce qui pourrait introduire un biais dans les résultats présentés dans ces études.

Antidote

Une seule étude primaire a été retenue pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'idarucizumab pour neutraliser l'effet anticoagulant du dabigatran. Bien que les critères d'inclusion de cette étude aient été choisis pour refléter le plus adéquatement possible les situations cliniques où un traitement par un agent neutralisant est requis, cette étude comporte plusieurs limites importantes, dont l'absence d'un groupe témoin ou de répartition aléatoire, ce qui limite les conclusions qui peuvent en être tirées. De plus, cette étude ne comportait aucune restriction sur l'utilisation concomitante d'autres mesures de soutien pour favoriser l'hémostase chez les participants, des mesures qui pourraient mener à une surestimation de l'efficacité du traitement par l'idarucizumab.

Autogestion et autosurveillance

Les constats retenus sur l'autosurveillance et l'autogestion de l'anticoagulothérapie par un AVK reposent sur les résultats d'un très grand nombre d'ECRA qui sont aussi appuyés par une étude de cohorte rétrospective récente. Par contre, la plupart de ces études sont limitées par la très faible occurrence des résultats cliniques analysés, ce qui pourrait mener à une surestimation de l'effet réel de ces deux types de suivi. La limite principale de cette analyse provient toutefois du fait que les patients qui assurent

l'autosurveillance ou l'autogestion de leur anticoagulothérapie doivent montrer un intérêt et présenter certaines capacités physiques et cognitives minimales pour être admissibles à ces types de suivi. L'autosurveillance et l'autogestion ne seraient donc pas possibles pour près de la moitié des patients dont l'état nécessite un traitement anticoagulant et, pour cette raison, on peut considérer que les personnes recrutées dans les études retenues sont rigoureusement sélectionnées, ce qui limite la possibilité de généraliser les résultats présentés. Il est aussi important de préciser que la plus grande efficacité du traitement observée relativement à l'autosurveillance et à l'autogestion pourrait résulter, du moins en partie, de la plus grande fréquence de suivi des valeurs de RNI dans les études chez ces patients (généralement 1 fois par semaine), comparativement au suivi standard assuré par un professionnel de la santé (1 fois par mois).

CONCLUSION

Le présent rapport de RS a permis de répondre aux quatre grandes questions de recherche formulées en vue de son élaboration. Le niveau de preuve scientifique des paramètres évalués dans les études a été apprécié (voir l'annexe E) et il permet à l'INESSS de conclure ce qui suit :

- L'efficacité et l'innocuité générales des AOD sont similaires à celles des AVK, ou meilleures que celles-ci, pour la prévention de l'AVC et de l'ES chez les patients atteints de FA ainsi que pour le traitement de la TEV et la prévention des récives.
- Chez les personnes atteintes d'un cancer, l'efficacité générale de l'apixaban, de l'édoxaban et du rivaroxaban est similaire à l'efficacité générale des HFPM, ou plus élevé que celle-ci. De plus, le risque de saignement majeur associé à ces trois AOD est similaire à ce risque associé aux HFPM, ou plus élevé que celui-ci. Aucune conclusion ne peut toutefois être formulée sur l'efficacité et l'innocuité du dabigatran dans cette population.
- L'idarucizumab semble être efficace pour neutraliser l'effet anticoagulant du dabigatran, mais aucune conclusion précise ne peut être formulée sur son innocuité.
- Comparativement à un suivi standard assuré par un professionnel de la santé, l'autosurveillance et l'autogestion améliorent l'efficacité de l'anticoagulothérapie par un AVK pour ce qui est du risque d'évènement thromboembolique qui y est associé, sans aucun effet sur l'innocuité du traitement. L'autogestion améliore également l'efficacité de l'anticoagulothérapie par un AVK pour ce qui est du risque de mortalité toutes causes confondues.

La preuve scientifique évaluée dans ces RS a donc été bonifiée à l'aide de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels pour permettre l'élaboration des recommandations formulées dans les GUO sur la FA et la TEV, un processus présenté en détail dans le rapport en soutien aux GUO sur ce sujet [INESSS, 2019].

Ces RS ont également permis de mettre en lumière certaines populations sur lesquelles encore très peu ou pas de données sont disponibles relativement à l'usage des AOD, notamment les personnes qui ont un poids corporel élevé (plus de 120 kg), celles qui ont subi une chirurgie bariatrique, celles dont la Clcr est inférieure à 15 ml/min et celles qui sont atteintes du syndrome des antiphospholipides. Par conséquent, la réalisation d'études cliniques adéquates qui intégreraient un plus grand nombre de personnes issues de ces populations, et une plus grande homogénéité des caractéristiques de base des participants, surtout en ce qui a trait au syndrome des antiphospholipides, serait utile pour mieux définir les indications pour lesquelles les AOD peuvent procurer un avantage clinique concret et les conditions cliniques dans lesquelles cet avantage serait possible.

RÉFÉRENCES

- Adeboyeje G, Sylwestrzak G, Barron JJ, White J, Rosenberg A, Abarca J, et al. Major bleeding risk during anticoagulation with warfarin, dabigatran, apixaban, or rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23(9):968-78.
- Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, Alings M, Atar D, Aylward P, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35(4):224-32.
- Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, Lee JK, Slack MK, Martin JR, Lo-Ciganic WH. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analyses. *Clin Ther* 2017;39(7):1456-78.e36.
- Bai Y, Guo SD, Deng H, Shantsila A, Fauchier L, Ma CS, Lip GYH. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-regression analysis. *Age Ageing* 2018;47(1):9-17.
- Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, Padjas A, Kaczmarczyk M, Swierz MJ, Undas A. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD012169.
- Bennaghmouch N, de Veer A, Bode K, Mahmoodi BK, Dewilde WJM, Lip GYH, et al. Efficacy and safety of the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and concomitant aspirin therapy: A meta-analysis of randomized trials. *Circulation* 2017;137(11):1117-29.
- Boonyawat K, Caron F, Li A, Chai-Adisaksopha C, Lim W, Iorio A, et al. Association of body weight with efficacy and safety outcomes in phase III randomized controlled trials of direct oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2017;15(7):1322-3.
- Chaudhury A, Balakrishnan A, Thai C, Holmstrom B, Nanjappa S, Ma Z, Jaglal MV. The efficacy and safety of rivaroxaban and dalteparin in the treatment of cancer associated venous thrombosis. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2018;34(3):530-4.
- Coleman CI, Bunz TJ, Turpie AGG. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin for treatment and prevention of recurrence of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2017;117(10):1841-7.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Eng 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 Eng J Med* 2009;361(12):1139-51.
- Critical Appraisal Skills Programme (CASP). Critical Appraisal Skills Programme randomised controlled trials checklist. 11 questions to help you make sense of a trial. Oxford, Royaume-Uni : CASP; 2017a. Disponible à : http://docs.wixstatic.com/ugd/dded87_4239299b39f647ca9961f30510f52920.pdf.

Critical Appraisal Skills Programme (CASP). Critical Appraisal Skills Programme cohort study checklist. 12 questions to help you make sense of cohort study. Oxford, Royaume-Uni : CASP; 2017b. Disponible à : http://docs.wixstatic.com/ugd/dded87_5ad0ece77a3f4fc9bcd3665a7d1fa91f.pdf.

Denas G, Gennaro N, Ferroni E, Fedeli U, Saugo M, Zoppellaro G, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulation with non-vitamin K antagonists compared to well-managed vitamin K antagonists in naive patients with non-valvular atrial fibrillation: Propensity score matched cohort study. *Int J Cardiol* 2017;249:198-203.

Eikelboom JW, Quinlan DJ, van Ryn J, Weitz JI. Idarucizumab: The antidote for reversal of dabigatran. *Circulation* 2015;132(25):2412-22.

Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123(21):2363-72.

Forslund T, Wettermark B, Andersen M, Hjemdahl P. Stroke and bleeding with non-vitamin K antagonist oral anticoagulant or warfarin treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation: A population-based cohort study. *Europace* 2018;20(3):420-8.

Friberg L et Oldgren J. Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared with warfarin in patients with atrial fibrillation. *Open Heart* 2017;4(2):e000682.

Gieling EM, van den Ham HA, van Onzenoort H, Bos J, Kramers C, de Boer A, et al. Risk of major bleeding and stroke associated with the use of vitamin K antagonists, nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and aspirin in patients with atrial fibrillation: A cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(8):1844-59.

Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2013;369(22):2093-104.

Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, Schellong S, Feuring M, Fraessdorf M, et al. Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. *Vasc Med* 2016a;21(6):506-14.

Goldhaber SZ, Schellong S, Kakkar A, Eriksson H, Feuring M, Kreuzer J, et al. Treatment of acute pulmonary embolism with dabigatran versus warfarin. A pooled analysis of data from RE-COVER and RE-COVER II. *Thromb Haemost* 2016b;116(4):714-21.

Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130(2):138-46.

- Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: Observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35(28):1864-72.
- Heneghan CJ, Garcia-Alamino JM, Spencer EA, Ward AM, Perera R, Bankhead C, et al. Self-monitoring and self-management of oral anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD003839.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine dans le contexte de la fibrillation auriculaire et de la thromboembolie veineuse – Rapport en soutien aux guides d'usage optimal. Rapport rédigé par Frédéric St-Pierre et Ann Lévesque. Québec, Qc : INESSS; 2019. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Lixiana^{MC} – Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'événement embolique systémique en présence de fibrillation auriculaire. Avis d'inscription sur les listes des médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2017a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2017/Lixiana_FA_2017_06.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Lixiana^{MC} – Traitement des thromboembolies veineuses et prévention des récives. Avis d'inscription sur les listes des médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2017b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2017/Lixiana_TEV_2017_06_.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). CoaguChek XS PT Test^{MC} – Mesure du rapport international normalisé. Québec, Qc : INESSS; 2014a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2014/CoaguChek_2014_02_CAV.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Anticoagulothérapie chez l'adulte – Fibrillation auriculaire. [Outil d'aide à la décision]. Québec, Qc : INESSS; 2014b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_outil_choix_anticoagulothérapie.pdf.
- 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. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Portraitdusage_Dabigatran.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Anticoagulothérapie par le dabigatran (PRADAX^{MC}) – Fibrillation auriculaire. Guide d'usage optimal. Québec, Qc : INESSS; 2011. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Outils/Pradax/Pradaxa_FINAL_201205_FR.pdf.

- Jun M, Lix LM, Durand M, Dahl M, Paterson JM, Dormuth CR, et al. Comparative safety of direct oral anticoagulants and warfarin in venous thromboembolism: Multicentre, population based, observational study. *BMJ* 2017;359:j4323.
- Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Alturki F, Matar CF, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD006650.
- Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5(5):e003432.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149(2):315-52.
- Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, Goto Y, Fukuma S, Fukuhara S. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD011373.
- Labreuche J. Les principaux indices d'effet en recherche clinique et épidémiologique. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2011;23(10):552-60.
- Larsen TB, Skjoth F, Kjaeldgaard JN, Lip GYH, Nielsen PB, Sogaard M. Effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in patients with unprovoked venous thromboembolism: A propensity-matched nationwide cohort study. *Lancet Haematol* 2017;4(5):e237-44.
- Larsen TB, Skjoth F, Grove EL, Nielsen PB, Christensen TD. Effectiveness of self-managed oral anticoagulant therapy in patients with recurrent venous thromboembolism. A propensity-matched cohort study. *Thromb Haemost* 2016a;116(3):524-9.
- Larsen TB, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: Propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2016b;353:i3189.
- Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart* 2017;103(13):1015-23.
- Lip GY, Skjoth F, Nielsen PB, Kjaeldgaard JN, Larsen TB. Effectiveness and safety of standard-dose nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin among patients with atrial fibrillation with a single stroke risk factor: A nationwide cohort study. *JAMA Cardiol* 2017;2(8):872-81.
- Lip GY, Pan X, Kamble S, Kawabata H, Mardekian J, Masseria C, et al. Major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin: A "real-world" observational study in the United States. *Int J Clin Pract* 2016;70(9):752-63.
- McBane II R, Loprinzi CL, Ashrani A, Perez-Botero J, Leon Ferre RA, Henkin S, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism. The ADAM VTE Trial. *Thromb Haemost* 2017;117(10):1952-61.

- McBane II RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher J, Ashrani AA, Tafur AJ, Gundabolu K, et al. Apixaban, dalteparin, in Active Cancer Associated Venous Thromboembolism, the ADAM VTE Trial. *Blood* 2018;132(Suppl 1):421 [abstract].
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, Kjaeldgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: Propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017;356:j510.
- Patti G, Di Gioia G, Cavallari I, Nenna A. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of phase III randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33(3):e2876.
- Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Padayattil Jose S, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132(13):1365-71.
- Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—Full cohort analysis. *N Eng J Med* 2017;377(5):431-41.
- Proietti M, Guiducci E, Cheli P, Lip GY. Is there an obesity paradox for outcomes in atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant trials. *Stroke* 2017;48(4):857-66.
- Racchah BH, Perlman A, Danenberg HD, Pollak A, Muszkat M, Matok I. Major bleeding and hemorrhagic stroke with direct oral anticoagulants in patients with renal failure: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Chest* 2016;149(6):1516-24.
- Raskob G, Ageno W, Cohen AT, Brekelmans MP, Grosso MA, Segers A, et al. Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: A post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol* 2016;3(5):e228-36.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2018;378(7):615-24.
- Ross JA, Miller MM, Rojas Hernandez CM. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) versus conventional anticoagulation for the treatment of cancer-related venous thromboembolism: A retrospective analysis. *Thromb Res* 2017;150:86-9.
- Russo-Alvarez G, Martinez KA, Valente M, Bena J, Hu B, Luxenburg J, et al. Thromboembolic and major bleeding events with rivaroxaban versus warfarin use in a real-world setting. *Ann Pharmacother* 2018;52(1):19-25.
- Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, Alexander JH, Granger CB, Halvorsen S, et al. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *Eur Heart J* 2016;37(38):2869-78.

- Santé Canada. Ligne directrice - Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives. Ottawa, ON: Santé Canada; 2012. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_cbs_ebc_ld-fra.pdf.
- Santos SM, Cunha S, Baptista R, Monteiro S, Monteiro P, Goncalves F, Pego M. Early, real-world experience with direct oral anticoagulants in the treatment of intermediate-high risk acute pulmonary embolism. *Rev Port Cardiol* 2017;36(11):801-6.
- Sarratt SC, Nesbit R, Moye R. Safety outcomes of apixaban compared with warfarin in patients with end-stage renal disease. *Ann Pharmacother* 2017;51(6):445-50.
- Shah R, Hellkamp A, Lokhnygina Y, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, et al. Use of concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: Findings from the ROCKET AF trial. *Am Heart J* 2016;179:77-86.
- Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2015;132(3):194-204.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
- Shosha RI, Ibrahim OM, Setiha ME, Abdelwahab AA. The efficacy and safety of rivaroxaban as an alternative to warfarin for the prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2017;43(2):38-48.
- Staerk L, Fosbol EL, Lip GYH, Lamberts M, Bonde AN, Torp-Pedersen C, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2017;38(12):907-15.
- Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. *Pharmacotherapy* 2017;37(4):412-9.
- Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, Davies PA, Lopez-Lopez JA, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: Systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2017;21(9):1-386.
- Turpie AG, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J, et al. Analysis of patients with deep vein thrombosis switched from standard therapy to rivaroxaban in the non-interventional XALIA study. *Thromb Res* 2017;155:23-7.
- Uppuluri EM, Burke KR, Haaf CM, Shapiro NL. Assessment of venous thromboembolism treatment in patients with cancer on low molecular weight heparin, warfarin, and the direct oral anticoagulants. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25(2):261-8.

- Verhamme P, Wells PS, Segers A, Ageno W, Brekelmans MP, Cohen AT, et al. Dose reduction of edoxaban preserves efficacy and safety for the treatment of venous thromboembolism. An analysis of the randomised, double-blind HOKUSAI VTE trial. *Thromb Haemost* 2016;116(4):747-53.
- Weitz JI, Lensing AW, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2017;376(13):1211-22.
- Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in cancer patients with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36(20):2017-23.
- Zakai NA, Walker RF, MacLehose RF, Adam TJ, Alonso A, Lutsey PL. Impact of anticoagulant choice on hospitalized bleeding risk when treating cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2018;16(12):2403-12.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

