

ÉTAT DES PRATIQUES

Portrait de l'usage des anticoagulants
oraux directs et de la warfarine chez les
personnes de 18 ans et plus couvertes
par le régime public d'assurance
médicaments du Québec

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

Direction du médicament

Portrait de l'usage des anticoagulants
oraux directs et de la warfarine chez
les personnes de 18 ans et plus
couvertes par le régime public
d'assurance médicaments du Québec

Rédigé par
Mélanie Turgeon
Jean-Marc Daigle

Avec la collaboration de
Éric Tremblay
Marie-Claude Breton
Christiane Beaulieu

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

Mélanie Turgeon, B. Pharm., M. Sc.
Jean-Marc Daigle, M. Sc.

Collaborateurs

Éric Tremblay, B. Pharm., M. Sc.
Marie-Claude Breton, Ph. D.
Christiane Beaulieu

Analyses statistiques

Jean-Marc Daigle, M. Sc.

Coordination scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Direction

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

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 978-2-550-83851-7 (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). Portrait de l'usage des anticoagulants oraux directs et de la warfarine chez les personnes de 18 ans et plus couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec. Rapport rédigé par Mélanie Turgeon et Jean-Marc Daigle. Québec, Qc : INESSS; 2019. 81 p.

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

Comité consultatif

Les membres du comité consultatif attiré au présent rapport sont :

D^{re} Céline Beaulieu, gastroentérologue, Centre hospitalier régional de Lanaudière

D^{re} Isabelle Bureau, interniste, Hôpital Hôtel-Dieu de Lévis

D^{re} Stéphanie Cloutier, hématologue, Hôpital de l'Enfant-Jésus – CHU de Québec

D^r Michel Lapierre, médecin de famille, GMF Jacques Cartier, Sherbrooke

D^r Pierre Larochelle, urgentologue, CISSS du Bas-Saint-Laurent – Kamouraska

D^r Laurent Macle, cardiologue, Institut de cardiologie de Montréal (ICM)

D^r Gilles E. O'Hara, cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ)

Valérie Paquet, pharmacienne, GMF Jacques Cartier, Sherbrooke

Sébastien Perreault, pharmacien, Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL)

Maude Racine, infirmière praticienne spécialisée en cardiologie, Hôpital Hôtel-Dieu de Québec

D^r André Roussin, interniste, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^r Steve Verreault, neurologue, Hôpital de l'Enfant-Jésus – CHU de Québec

Lecture externe

La lectrice externe de ce rapport est **Line Guénette**, pharmacienne et professeure agrégée à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval.

Comité d'excellence clinique

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

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

D^r Benoît Cossette, pharmacien, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

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

D^r Pierre Ernst, pneumologue, Université McGill

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

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

Jean-François Proteau, citoyen

Déclaration d'intérêts

Les auteurs de ce document, leurs collaborateurs internes et la lectrice externe déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation.

Les membres du comité consultatif qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^{re} Isabelle Bureau : versement d'honoraires à titre de conférencière de la part de Bayer, Leo Pharma, Sanofi et BMS-Pfizer

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

Valérie Paquet : versement d'honoraires à titre de conférencière de la part de Roche Diagnostic et Apotex

Sébastien Perreault : versement d'honoraires à titre de conférencier de la part de 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 du CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^r André Roussin : versement d'honoraires et de subventions de recherche de la part de Bayer, Boehringer-Ingelheim, BMS-Pfizer et Servier pour la participation à différentes études cliniques et à titre de consultant ou de conférencier invité

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

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	VI
INTRODUCTION	1
1. OBJECTIFS	3
2. MÉTHODOLOGIE	4
2.1. Devis des études	4
2.2. Source des données.....	4
2.3. Populations à l'étude	4
2.4. Variables à l'étude	7
2.5. Analyse des données	15
2.6. Validation externe	17
3. RÉSULTATS.....	18
3.1. Résultats de l'objectif spécifique 1 – Tous les utilisateurs d'AOD ou de warfarine	18
3.2. Résultats de l'objectif spécifique 2 – Nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine	24
3.3. Résultats de l'objectif spécifique 3 – Nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 ayant un diagnostic de FANV ou de TEV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO.....	29
DISCUSSION	37
CONCLUSIONS	44
RÉFÉRENCES	45
ANNEXE A	47
ANNEXE B	52
ANNEXE C	77

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1A	Critères d'inclusion et d'exclusion permettant de repérer la fibrillation auriculaire non valvulaire dans les BDA de la RAMQ et dans le fichier MED-ECHO et différents codes correspondants.....	47
Tableau 2A	Conditions médicales et codes correspondants de la CIM-9.....	47
Tableau 3A	Conditions médicales et codes correspondants de la CIM-10-CA*	48
Tableau 4A	Dénominations communes et codes de dénomination commune ou sous-sous-classes AHFS des médicaments à l'étude	49
Tableau 5A	Critères pour repérer la maladie rénale chronique dans les BDA de la RAMQ et dans le fichier MED-ECHO et les différents codes correspondants	51
Tableau 1B	Statistiques générales sur la facturation des AOD et de la warfarine, de 2007 à 2017, chez les utilisateurs prévalents	52
Tableau 2B	Statistiques générales sur la facturation de la warfarine, de 2007 à 2017, chez LESUTILISATEURS prévalents.....	52
Tableau 3B	Statistiques générales sur la facturation des AOD, de 2007 à 2017, chez les utilisateurs prévalents	53
Tableau 4B	Statistiques générales sur la facturation du dabigatran, de 2007 à 2017, chez les utilisateurs prévalents	53
Tableau 5B	Statistiques générales sur la facturation du rivaroxaban, de 2007 à 2017, chez les utilisateurs prévalents	54
Tableau 6B	Statistiques générales sur la facturation de l'apixaban, de 2007 à 2017, chez les utilisateurs prévalents	54
Tableau 7B	Prévalence de l'usage des AOD et de la warfarine et variation annuelle moyenne, selon le type d'anticoagulant utilisé, de 2013 à 2017.....	55
Tableau 8B	Prévalence de l'usage de la warfarine et variation annuelle moyenne, de 2007 à 2017, selon certaines caractéristiques	55
Tableau 9B	Prévalence de l'usage des AOD et variation annuelle moyenne, de 2010 à 2017, selon certaines caractéristiques	55
Tableau 10B	Caractéristiques des utilisateurs prévalents d'AOD ou de warfarine, de 2007 et de 2017, couverts par le RPAM	56
Tableau 11B	Caractéristiques du traitement anticoagulant chez les utilisateurs prévalents d'AOD ou de warfarine, de 2007 et 2017, couverts par le RPAM	57
Tableau 12B	Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM, selon l'anticoagulant reçu à l'amorce du traitement.....	58
Tableau 13B	Caractéristiques du traitement anticoagulant chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM, selon l'anticoagulant reçu à l'amorce du traitement.....	59
Tableau 14B	Nombre de nouveaux utilisateurs de 2015 couverts par le RPAM, ayant fait un usage concomitant [†] d'un AOD et d'un médicament qui fait augmenter les risques de saignement*	60
Tableau 15B	Nombre de nouveaux utilisateurs de 2015 couverts par le RPAM, ayant fait un usage concomitant [†] d'un AOD et d'un médicament ayant un potentiel d'interaction médicamenteuse*	61
Tableau 16B	Répartition des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM, selon certaines conditions médicales à la date index ou au cours de la période précédant celle-ci	62

Tableau 17B	Répartition des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM, ayant un diagnostic de FANV, selon certaines caractéristiques.....	63
Tableau 18B	Répartition des caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM, ayant un diagnostic de FANV, selon la dose de l'AOD reçu à l'amorce du traitement*	65
Tableau 19B	Persistance* de l'usage des AOD dans l'année suivant l'amorce du traitement chez les nouveaux utilisateurs de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de FANV [†]	66
Tableau 20B	Répartition des nouveaux utilisateurs d'AOD de 2015 couverts par le RPAM, ayant un diagnostic de FANV, selon le plus grand nombre de jours consécutifs sans traitement (sans ordonnance active) dans l'année suivant l'amorce du traitement, et évaluation de leur persistance à 1 an.....	66
Tableau 21B	Observance de l'usage des AOD dans l'année suivant l'amorce du traitement chez les nouveaux utilisateurs de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de FANV	66
Tableau 22B	Hospitalisations et épisodes de soins à l'urgence dans l'année suivant l'amorce du traitement relatifs à l'un des 8 diagnostics à l'étude, chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM ETAYANT un diagnostic de FANV	67
Tableau 23B	Hospitalisations et épisodes de soins à l'urgence dans l'année suivant l'amorce du traitement relatifs à l'un des 8 diagnostics à l'étude, chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de FANV, selon l'anticoagulant reçu à l'amorce du traitement.....	67
Tableau 24B	Hospitalisations et épisodes de soins à l'urgence dans l'année suivant l'amorce du traitement relatifs à l'un des 8 diagnostics à l'étude, chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de FANV, selon l'âge et le sexe	68
Tableau 25B	Mortalité toutes causes confondues suivant l'amorce du traitement chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de FANV, selon l'anticoagulant utilisé à l'amorce du traitement.....	70
Tableau 26B	Mortalité toutes causes confondues suivant l'amorce du traitement chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015, couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de FANV, selon l'âge et le sexe	70
Tableau 27B	Répartition des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de TEV, selon certaines caractéristiques*	71
Tableau 28B	Hospitalisations et épisodes de soins à l'urgence dans l'année suivant l'amorce du traitement relatifs à l'un des 8 diagnostics à l'étude, chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de TEV	73
Tableau 29B	Hospitalisations et épisodes de soins à l'urgence dans l'année suivant l'amorce du traitement relatifs à l'un des 8 diagnostics à l'étude, chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de TEV, selon l'anticoagulant reçu à l'amorce du traitement.....	73
Tableau 30B	Hospitalisations et épisodes de soins à l'urgence dans l'année suivant L'AMORCEDU traitement relatifs à l'un des 8 diagnostics à l'étude, chez les	

	nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de TEV, selon l'âge et le sexe	74
Tableau 31B	Mortalité toutes causes confondues suivant l'amorce du traitement chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de TEV, selon l'anticoagulant utilisé à l'amorce du traitement.....	76
Tableau 32B	Mortalité toutes causes confondues suivant l'amorce du traitement chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de TEV, selon l'âge et le sexe.....	76

LISTE DES FIGURES

Figure A	Sélection de la population source et des populations à l'étude	6
Figure 1	Prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage des anticoagulants à l'étude, de 2007 à 2017	18
Figure 2	Prévalence de l'usage des anticoagulants à l'étude, de 2007 à 2017, selon l'âge	19
Figure 3	Prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage des anticoagulants à l'étude, de 2007 à 2017, selon le sexe.....	19
Figure 4	Prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage des anticoagulants à l'étude, de 2007 à 2017, selon le type d'anticoagulant utilisé (AOD ou warfarine)	20
Figure 5	Prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage des anticoagulants à l'étude, de 2007 à 2017, selon l'anticoagulant utilisé	21
Figure 6	Répartition du nombre d'ordonnances selon l'anticoagulant utilisé, en 2013 et en 2017	21
Figure 7	Répartition du coût des ordonnances selon l'anticoagulant utilisé en 2013 et en 2017	22
Figure 8	Variation annuelle moyenne de la prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage des anticoagulants à l'étude.....	22
Figure 9	Nombre et incidence cumulée annuelle ajustée des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine, de 2007 à 2017	24
Figure 10	Incidence cumulée annuelle ajustée des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine, selon l'âge, de 2007 à 2017	24
Figure 11	Incidence cumulée annuelle ajustée des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine, selon le sexe, de 2007 à 2017.....	25
Figure 12	Incidence cumulée annuelle ajustée des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine, selon le type d'anticoagulant utilisé à l'amorce du traitement, de 2007 à 2017	25
Figure 13	Catégorisation des traitements des nouveaux utilisateurs de 2015 couverts par le RPAM, selon l'anticoagulant reçu à l'amorce du traitement, puis dans l'année suivant l'amorce du traitement*	28
Figure 14	Catégorisation des traitements des nouveaux utilisateurs de 2015 couverts par le RPAM ayant un diagnostic de FANV, selon l'anticoagulant reçu à l'amorce du traitement, puis dans l'année suivant l'amorce du traitement*	31
Figure 15	Persistance de l'usage des AOD dans l'année suivant l'amorce du traitement chez les nouveaux utilisateurs de 2015 couverts par le RPAM ayant un diagnostic de FANV.....	32
Figure 16	Répartition des nouveaux utilisateurs d'AOD de 2015 couverts par le RPAM ayant un diagnostic de FANV, selon le nombre de mois consécutifs sans traitement (sans ordonnance active) dans l'année suivant l'amorce du traitement.....	33

RÉSUMÉ

Introduction

Les derniers travaux de l'INESSS sur les anticoagulants oraux directs (AOD) et la warfarine remontent à 2014. Plusieurs changements sont survenus depuis et, avec le vieillissement de la population, on observe une croissance de l'usage de ces médicaments au Québec. C'est pourquoi l'usage optimal des anticoagulants oraux, y compris 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 ». L'objectif général de cette étude était donc de dresser un portrait de l'usage des AOD et de la warfarine chez les Québécois de 18 ans et plus couverts par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) du Québec pendant les années 2007 à 2017. Celle-ci a également permis d'étudier une population de nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine en 2015.

Méthodologie

Une étude transversale et une étude descriptive de cohorte rétrospective ont été menées à partir des banques de données administratives (BDA) de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). L'étude transversale a d'abord permis d'estimer les prévalences d'usage des AOD ou de la warfarine, ajustées pour l'âge, chez les bénéficiaires du RPAM de 18 ans et plus pendant les années 2007 à 2017 et de décrire les caractéristiques des utilisateurs et de leurs traitements. L'étude descriptive de cohorte rétrospective a permis d'étudier, concernant l'année 2015, une population de nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 18 ans et plus assurés par le RPAM. Ces nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine devaient avoir reçu au moins une ordonnance de l'un de ces médicaments au cours de la période du 1^{er} janvier au 31 décembre 2015. La date de la première ordonnance facturée au cours de cette période a été utilisée à titre de référence (date index). Plus spécifiquement, les nouveaux utilisateurs étaient les personnes chez qui aucune ordonnance active pour un AOD ou la warfarine n'était observée au cours des 365 jours précédant leur date index. Ils devaient donc avoir été assurés de façon continue par le RPAM pendant les 365 jours précédant leur date index. De plus, les nouveaux utilisateurs devaient avoir été couverts par le RPAM de façon continue pendant les 365 jours suivant leur date index, ou jusqu'à la date de leur décès dans le cas de nouveaux utilisateurs décédés en cours de suivi. Les caractéristiques de ces nouveaux utilisateurs et de leurs traitements ont été décrites. Les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 ayant un diagnostic de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) ou de thromboembolie veineuse (TEV) dans les BDA ont été particulièrement étudiés.

Résultats

Dans l'ensemble des personnes de 18 ans et plus couvertes par le RPAM, la prévalence ajustée selon l'âge de l'usage d'un AOD ou de la warfarine est passée de 4,0 % en 2007 à 5,3 % en 2017. Un changement dans les tendances est observé en 2010 : c'est à partir

de ce moment que les prévalences d'usage ajustées ont le plus augmenté. La prévalence ajustée selon l'âge de l'usage de la warfarine a diminué de 2007 à 2017 (surtout à partir de 2010-2011), alors que celle de l'usage des AOD a augmenté durant la même période.

Du 1^{er} décembre au 31 janvier 2015, 28 767 personnes de 18 ans et plus couvertes par le RAPM ont amorcé un traitement par un AOD ou la warfarine. Celles-ci étaient en moyenne âgées de 72 ans et les proportions de nouveaux utilisateurs masculins et féminins étaient similaires. Un médecin de famille ou un cardiologue était le plus souvent le prescripteur de l'ordonnance de warfarine ou d'un AOD délivrée à la date index. Concernant les 3 AOD, une proportion très faible des nouveaux utilisateurs de 2015 ont utilisé leur AOD en concomitance avec un médicament ayant un fort potentiel d'interaction médicamenteuse. Plus de 20 % des nouveaux utilisateurs de warfarine ou de dabigatran ont changé de traitement en cours de suivi.

Dans l'ensemble des 28 767 nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015, un diagnostic de FANV a été repéré dans les BDA concernant 8 409 personnes, et un diagnostic de TEV, concernant 5 073 personnes. Chez les 8 409 personnes pour lesquelles un diagnostic de FANV a été repéré dans les BDA, en comparaison avec les doses les plus élevées, les doses les plus faibles d'AOD ont été le plus souvent reçues par les personnes les plus vulnérables, soit les personnes plus âgées, qui présentaient plus fréquemment chacun des antécédents médicaux étudiés et qui avaient plus souvent un score CHADS₂ de 3 ou plus. Plus de 25 % des nouveaux utilisateurs de warfarine et plus de 22 % des nouveaux utilisateurs de dabigatran ont changé de traitement dans l'année suivant leur date index, alors que plus de 90 % des nouveaux utilisateurs de rivaroxaban et d'apixaban ont continué le même traitement durant l'année suivant son amorce. La persistance au traitement pharmacologique mesurée à 1 an selon la méthode anniversaire était de 87,2 % dans la population des nouveaux utilisateurs d'AOD de 18 ans et plus avec FANV. Chez les 5 073 personnes pour lesquelles un diagnostic de TEV a été repéré dans les BDA, les nouveaux utilisateurs de warfarine et d'apixaban étaient en moyenne plus âgés que les nouveaux utilisateurs de rivaroxaban. Le médecin de famille était le prescripteur d'un nouveau traitement par la warfarine, le rivaroxaban ou l'apixaban dans plus de 57 % des cas. Une proportion plus grande de nouveaux utilisateurs de warfarine ou d'apixaban avaient un score CHADS₂ de 3 ou plus, comparativement aux nouveaux utilisateurs de rivaroxaban.

Conclusions

La prévalence d'usage des AOD, particulièrement celle du rivaroxaban et de l'apixaban, a augmenté durant l'étude (surtout à partir de 2010-2011), parallèlement à un déclin de celle de la warfarine. L'intérêt pour cette classe de médicaments semble bien réel, possiblement en raison de leur facilité d'utilisation et de la disponibilité de données probantes quant à leur efficacité et à leur innocuité.

Finalement, les données du présent portrait ont également été utiles lors de la réalisation, par l'INESSS, de deux guides d'usage optimal (GUO) sur l'usage des AOD et de la warfarine chez l'adulte (pour traiter la fibrillation auriculaire et la thromboembolie

veineuse). En effet, elles ont été l'une des sources d'informations contextuelles prises en considération dans l'élaboration des recommandations cliniques et elles ont permis la détermination de certaines mises en garde.

SUMMARY – STATE OF PRACTICE

Overview of the use of direct oral anticoagulants and warfarin in persons 18 years of age and older covered by Québec's public prescription drug insurance plan

Introduction

INESSS's last work concerning direct oral anticoagulants (DOACs) and warfarin dates back to 2014. There have been many changes since then, and, with the aging of the population, the use of these drugs in Québec has increased. This is why the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) has made the optimal use of oral anticoagulants, including warfarin, a priority in the "clinical relevance project - optimal use of drugs". The overall objective of this study was, therefore, to provide an overview of the use of DOACs and warfarin in Quebecers 18 years of age and older covered by the public prescription drug insurance plan (PPDIP) from 2007 to 2017. The study also examined a population of new DOAC or warfarin users in 2015.

Methodology

A cross-sectional study and a descriptive retrospective cohort study were carried out using the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)'s administrative databases (ADB). The cross-sectional study first estimated the age-adjusted prevalence of DOAC and warfarin use in PPDIP members 18 years of age and older from 2007 to 2017 and provided a description of the users' characteristics and their treatments. The descriptive retrospective cohort study examined, for the year 2015, a population of new DOAC or warfarin users 18 years of age and older who were covered by the PPDIP. These new DOAC or warfarin users had to have been given at least one prescription for one of these drugs during the period from January 1 to December 31, 2015. The date of the first billed prescription during this period served as the index date. More specifically, the new users were persons in whom no active prescription for a DOAC or warfarin was found for the 365 days preceding their index date. They therefore had to have been covered by the PPDIP uninterrupted during the 365 days preceding their index date, and they had to have been covered by it uninterrupted during the 365 days following their index date or up to their date of death for those who died during follow-up. The characteristics of these new users and their treatments were described. Special attention was given to the new DOAC or warfarin users in 2015 who had been diagnosed with non-valvular atrial fibrillation (NVAf) or venous thromboembolism (VTE), according to the ADBs.

Results

The age-adjusted prevalence of DOAC or warfarin use among all 18-year-olds and older covered by the PPDIP increased from 4.0% in 2007 to 5.3% in 2017. A trend change is observed in 2010: it was from this point on that the adjusted use prevalence rates increased the most. The age-adjusted prevalence of warfarin use decreased from 2007

to 2017 (starting mainly in 2010-2011), while that of DOAC use increased during this period.

From December 1 to January 31, 2015, 28,767 18-year-olds and older covered by the PPDIP started treatment with a DOAC or warfarin. Their mean age was 72 years, and the proportions of new male and female users were similar. In most cases, the index date prescription for warfarin or a DOAC was written by a family physician or a cardiologist. With regard to the three DOACs, a very low proportion of the new users in 2015 took their DOAC concomitantly with a drug with a high drug interaction potential. More than 20% of the new warfarin or dabigatran users switched to another treatment during follow-up.

Among the 28,767 new DOAC or warfarin users in 2015, the ADBs showed that 8409 had been diagnosed with NVAF and that 5073 had been diagnosed with VTE. Among the 8409 patients with a diagnosis of NVAF, according to the ADBs, in contrast to the higher doses, the lower DOAC doses were usually taken by the most vulnerable patients, that is, those who were older, who more frequently had each of the medical histories of interest and who usually had a CHADS₂ score of 3 or more. More than 25% of the new warfarin users and more than 22% of the new dabigatran users switched to another treatment during the year following their index date, while more than 90% of the new rivaroxaban and apixaban users continued with the same treatment during the year after it was initiated. Persistence with pharmacological treatment measured at 1 year using the anniversary method was 87.2% in the population of new DOAC users aged 18 years and older with NVAF. Among the 5073 patients with a diagnosis of VTE, according to the ADBs, the new warfarin and apixaban users were, on average, older than the new rivaroxaban users. A family physician was the prescriber of a new treatment with warfarin, rivaroxaban or apixaban in more than 57% of the cases. A larger proportion of new warfarin and apixaban users had a CHADS₂ score of 3 or more than did the new rivaroxaban users.

Conclusions

The prevalence of the use of DOACs, especially rivaroxaban and apixaban, increased during the study period (starting mainly in 2010-2011), while that of warfarin decreased. The interest in this class of drugs seems quite real, possibly because of their ease of use and the availability of evidence of their efficacy and safety.

Lastly, the data presented in this overview were also used by INESSS to create two optimal use guides (OUGs) on the use of DOACs and warfarin in adults (to treat atrial fibrillation and venous thromboembolism). They were, in fact, one of the sources of contextual data taken into consideration when developing the clinical recommendations, and they were used to establish certain warnings.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAS	acide acétylsalicylique
AD	adhérent
AHFS	American Hospital Formulary Service
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
AOD	anticoagulant oral direct
AVC	accident vasculaire cérébral
BDA	banque de données administratives
BDCU	Banque de données communes des urgences
CEC-UOM	Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament
CIM-9	9 ^e édition de la Classification internationale des maladies
CIM-10-CA	Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes – Dixième révision – Canada
CV	coefficient de variation
DC	dénomination commune
DIN	<i>drug identification number</i>
EP	embolie pulmonaire
FANV	fibrillation auriculaire non valvulaire
GUO	guide d'usage optimal
ICT	ischémie cérébrale transitoire
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec)
IPP	inhibiteur de la pompe à protons
MPR	<i>medication possession ratio</i>
MSSS	ministère de la Santé et des Services sociaux
PA	personne âgée de 65 ans ou plus
PAFDR	prestataire d'une aide financière de dernier recours
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RGAM	Régime général d'assurance médicaments (Québec)
RNI	rapport normalisé international
RPAM	Régime public d'assurance médicaments (Québec)
RSS	région sociosanitaire de résidence
TEV	thromboembolie veineuse
TVP	thrombose veineuse profonde

INTRODUCTION

Les antagonistes de la vitamine K (ou dérivés de synthèse de la coumarine, dont 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. 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 [Ansell *et al.*, 2008]. Au cours des dernières années, des anticoagulants oraux directs (AOD) ont été mis sur le marché pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients souffrant de fibrillation auriculaire. Ces médicaments ne nécessitent pas une telle surveillance et ont été montrés non-inférieurs ou même supérieurs à la warfarine dans la prévention des AVC et de l'embolie systémique dans des essais comparatifs à répartition aléatoire [Granger *et al.*, 2011; Patel *et al.*, 2011; Connolly *et al.*, 2010; Connolly *et al.*, 2009].

Les AOD comprennent les médicaments suivants :

- le dabigatran (Pradax^{MC} ou Pradaxa^{MC}), approuvé par Santé Canada en 2008;
- le rivaroxaban (Xarelto^{MC}), approuvé par Santé Canada en 2008;
- l'apixaban (Eliquis^{MC}), approuvé par Santé Canada en 2012;
- l'édoxaban (Lixiana^{MC} ou Savaysa^{MC}), approuvé par Santé Canada en avril 2017.

Les AOD font partie des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments* de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). C'est à la suite d'une évaluation récente effectuée par l'INESSS que les critères de remboursement de ces médicaments ont été modifiés; les AOD peuvent dorénavant être prescrits sans un essai préalable de l'anticoagulothérapie par la warfarine ou la nicoumalone.

De plus, les bandelettes Coaguchek XS PT TEST^{MC}, utilisées pour suivre le RNI des patients traités par un antagoniste de la vitamine K, sont maintenant remboursées par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) du Québec. Santé Canada a également procédé, en 2016, à l'homologation de l'idarucizumab, un antidote spécifique renversant l'effet du dabigatran.

En 2012, l'INESSS a publié un guide d'usage optimal (GUO) sur l'anticoagulothérapie par le dabigatran [INESSS, 2011], suivi d'un portrait d'usage de cet AOD chez les personnes couvertes par le RPAM en 2013 [INESSS, 2013]. L'INESSS a par la suite publié un outil d'aide à la décision quant au choix différentiel de l'anticoagulant dans le contexte de la fibrillation auriculaire (warfarine, dabigatran, rivaroxaban et apixaban) [INESSS, 2014].

Plusieurs changements sont survenus depuis les derniers travaux de l'INESSS sur le sujet. De plus, avec le vieillissement de la population, on observe une croissance de

l'usage de ces médicaments au Québec. Considérant l'ensemble de ces facteurs, l'usage optimal des anticoagulants oraux, y compris 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 ».

1. OBJECTIFS

Dresser un portrait de l'usage des AOD et de la warfarine chez les Québécois de 18 ans et plus couverts par le RPAM du Québec concernant les années 2007 à 2017. Ce portrait visait trois objectifs spécifiques.

Objectif spécifique 1

Estimer les prévalences d'usage des anticoagulants oraux (AOD et warfarine) chez les bénéficiaires du RPAM âgés de 18 ans et plus concernant les années 2007 à 2017. Décrire les caractéristiques sociodémographiques des utilisateurs prévalents d'AOD ou de warfarine et les caractéristiques des traitements dispensés relativement à chacune des années à l'étude. Déterminer la spécialité des prescripteurs. Calculer les coûts bruts des traitements. Quantifier l'usage des bandelettes d'autosurveillance du temps de prothrombine.

Objectif spécifique 2

Concernant la période du 1^{er} janvier au 31 décembre 2015, décrire les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine selon les variables énumérées dans l'objectif spécifique 1 (sauf le coût des traitements). Vérifier la présence de codes diagnostiques associés à certaines conditions médicales chez les nouveaux utilisateurs. Documenter également l'usage de médicaments qui font augmenter les risques de saignement, l'usage de médicaments ayant un potentiel d'interaction médicamenteuse avec un AOD et l'usage d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Déterminer le nombre de classes de médicaments reçues par les nouveaux utilisateurs.

Objectif spécifique 3

Parmi les nouveaux utilisateurs de 2015, évaluer les doses et l'adhésion au traitement chez les personnes ayant un diagnostic de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) dans les banques de données administratives (BDA) de la RAMQ ou dans le fichier numérique sur la maintenance et l'exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ECHO), en plus de décrire les caractéristiques de ces personnes et les caractéristiques de leurs traitements. Décrire également les caractéristiques des nouveaux utilisateurs de 2015 ayant un diagnostic de thromboembolie veineuse (TEV) dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO et de leurs traitements. Étudier l'utilisation des services médicaux (épisodes de soins à l'urgence et hospitalisations) et la mortalité toutes causes confondues, autant chez les nouveaux utilisateurs de 2015 ayant une FANV que chez ceux ayant une TEV.

2. MÉTHODOLOGIE

2.1. Devis des études

Une étude transversale a été menée pour répondre au premier objectif spécifique du portrait. Une étude descriptive de cohorte rétrospective a permis de répondre au deuxième et au troisième objectif spécifique.

2.2. Source des données

L'information provient de fichiers numériques stockés à la RAMQ. Les renseignements contenus dans ces fichiers sont fréquemment utilisés pour décrire l'usage des médicaments chez les personnes couvertes par le RPAM, qui composent un peu plus de 40 % de la population du Québec [RAMQ, 2017].

Les renseignements sur les bénéficiaires provenaient du fichier d'identification des personnes assurées par la portion publique du régime général d'assurance médicaments (RGAM) et du fichier sur les périodes d'admissibilité au RPAM. L'information sur les médicaments et les prescripteurs provenait du fichier sur les services pharmaceutiques facturés par les pharmaciens à la RAMQ dans le cadre du RPAM. L'information sur les services médicaux reçus a été tirée du fichier contenant les demandes de paiement des médecins rémunérés à l'acte. Quant aux renseignements sur les hospitalisations et les épisodes de soins à l'urgence, ils provenaient respectivement du fichier MED-ECHO et du fichier sur les banques de données communes des urgences (BDCU). Les renseignements provenant des fichiers numériques ont été jumelés à l'aide d'un identifiant unique du bénéficiaire (brouillé).

Une revue exploratoire de la littérature ainsi qu'une consultation auprès d'experts cliniciens ont permis d'identifier tous les codes (codes diagnostiques et codes d'acte) à utiliser pour réaliser le portrait.

2.3. Populations à l'étude

2.3.1 Population source

La population source était composée de tous les Québécois âgés de 18 ans et plus au 1^{er} janvier de chacune des années à l'étude. De plus, concernant chacune des années à l'étude, ces personnes devaient avoir été couvertes par le RPAM de façon continue du 1^{er} janvier au 31 décembre. Le décès ne constituait pas un critère d'exclusion. Ainsi, pour une année donnée, les personnes décédées, couvertes en continu du 1^{er} janvier jusqu'à la date de leur décès, ont été considérées.

2.3.2 Populations à l'étude

2.3.2.1 Objectif spécifique 1

Concernant chacune des onze années étudiées, la population à l'étude était formée des personnes ayant eu au moins une ordonnance active pour un AOD ou la warfarine en plus d'avoir été couvertes par le RPAM de façon continue du 1^{er} janvier au 31 décembre ou du 1^{er} janvier jusqu'à la date de leur décès, le cas échéant (voir la figure A).

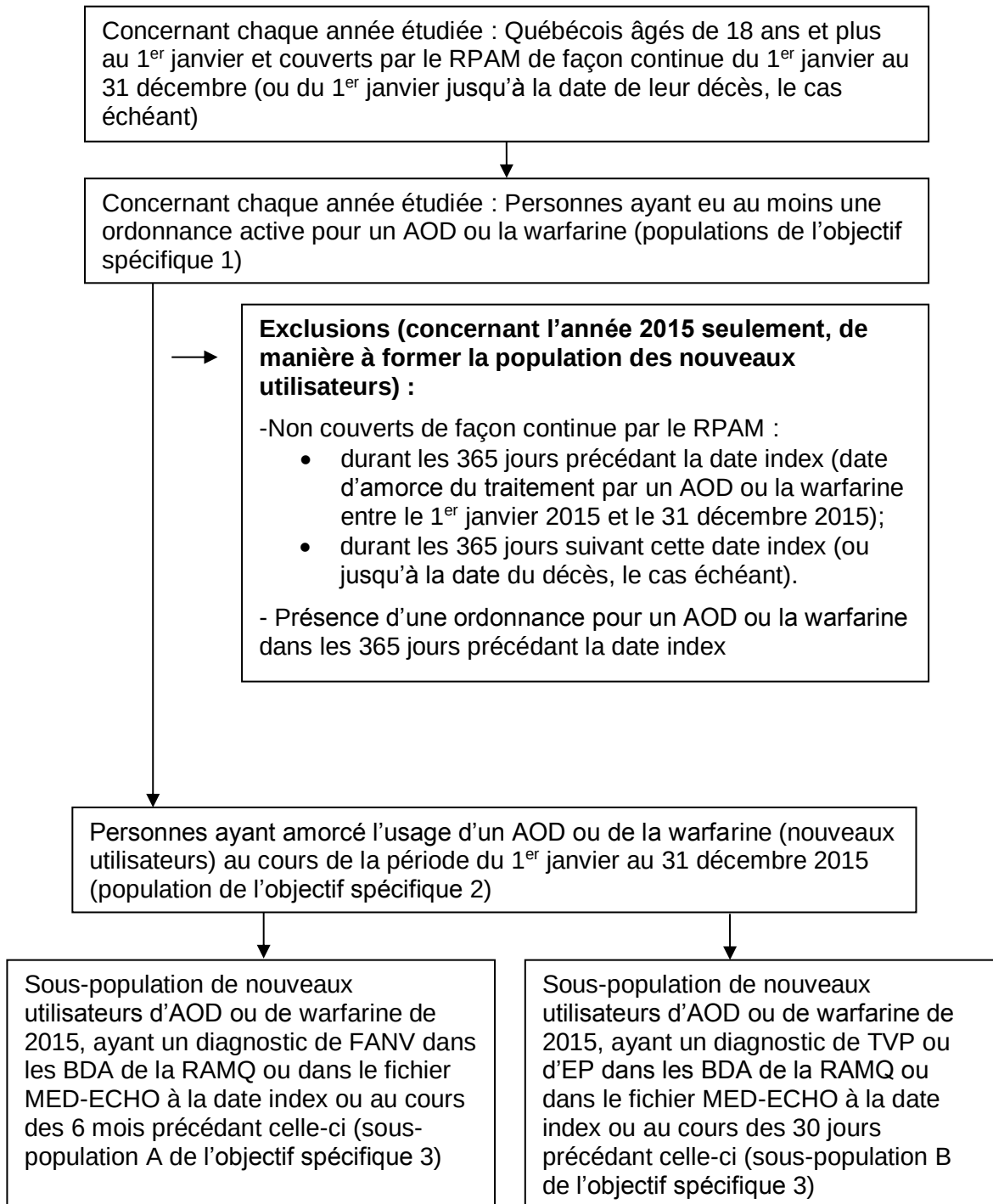
2.3.2.2 Objectif spécifique 2

La population à l'étude était composée des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine ayant reçu au moins une ordonnance pour un de ces médicaments au cours de la période du 1^{er} janvier au 31 décembre 2015. La date de la première ordonnance facturée au cours de cette période a été utilisée à titre de référence (date index). Plus spécifiquement, les nouveaux utilisateurs étaient les personnes chez qui aucune ordonnance active pour un AOD ou la warfarine n'était observée au cours des 365 jours ayant précédé leur date index. Ils devaient donc avoir été assurés de façon continue par le RPAM pendant les 365 jours précédant leur date index. De plus, les nouveaux utilisateurs devaient avoir été couverts par le RPAM de façon continue pendant les 365 jours suivant leur date index, ou jusqu'à la date de leur décès dans le cas des nouveaux utilisateurs décédés en cours de suivi (voir la figure A).

2.3.2.3 Objectif spécifique 3

Deux sous-populations ont été composées à partir de la population des nouveaux utilisateurs définie dans l'objectif spécifique 2. Elles ont été formées en fonction de la présence, à la date index ou au cours de la période précédant celle-ci, de codes diagnostiques de FANV ou de TEV (thrombose veineuse profonde (TVP) ou embolie pulmonaire (EP)) dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO (voir la figure A).

Figure A Sélection de la population source et des populations à l'étude



2.4. Variables à l'étude

Les renseignements nécessaires à la création des variables à l'étude provenaient des sources de données énumérées précédemment. Plusieurs variables étaient spécifiques aux nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine.

2.4.1 Définition des utilisateurs prévalents et des nouveaux utilisateurs

Objectif spécifique 1 : Utilisateurs d'AOD ou de warfarine (utilisateurs prévalents, oui ou non) : Personnes ayant reçu, au cours de la période du 1^{er} janvier au 31 décembre de l'année à l'étude, au moins une ordonnance d'un AOD ou de warfarine. Ces personnes devaient également avoir été couvertes par le RPAM durant toute la période du 1^{er} janvier au 31 décembre de l'année à l'étude (ou jusqu'à la date de leur décès dans le cas des personnes décédées durant l'année). Chez les utilisateurs prévalents, une personne qui prenait plus d'un de ces médicaments durant l'année à l'étude était comptabilisée relativement à chacun des médicaments différents qu'elle a pris.

Objectif spécifique 2 : Nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine (nouveaux utilisateurs, oui ou non) : Personnes sans ordonnance active d'AOD ou de warfarine au cours des 365 jours ayant précédé la date de service de la première ordonnance d'un AOD ou de warfarine délivrée au cours de la période du 1^{er} janvier au 31 décembre 2015. La date de la première ordonnance facturée au cours de cette période était utilisée à titre de référence (date index). Ces personnes devaient avoir été couvertes de façon continue par le RPAM durant les 365 jours précédant leur date index et durant les 365 jours suivant celle-ci (ou jusqu'à la date de leur décès pour les personnes décédées durant le suivi). Le suivi était donc d'au plus 1 an.

Objectif spécifique 3 :

Sous-population A des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 ayant un diagnostic de FANV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO :

Les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine ayant un diagnostic de FANV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO devaient d'abord avoir eu au moins une occurrence d'un diagnostic de fibrillation ou de flutter auriculaires dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO à la date index ou au cours des 6 mois précédant celle-ci. Les personnes ayant au moins un code diagnostique ou un code d'acte relié à la fibrillation auriculaire valvulaire entre la naissance et la date index (y compris celle-ci) et/ou ayant un antécédent d'hyperthyroïdie/thyrotoxicose durant les 365 jours précédant la date index étaient ensuite exclues. La liste des codes relatifs aux critères d'inclusion et d'exclusion ayant permis de repérer la FANV dans les BDA de la RAMQ et dans le fichier MED-ECHO est présentée dans le tableau 1A.

Sous-population B des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 ayant un diagnostic de TEV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO :

Les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine ayant un diagnostic de TEV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO devaient avoir eu au moins une occurrence

d'un diagnostic de TVP ou d'EP dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO à la date index ou au cours des 30 jours précédant celle-ci. Les codes de la 9^e édition de la Classification internationale des maladies (CIM-9) et ceux de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes – Dixième révision – Canada (CIM-10-CA) associés aux diagnostics de TVP et d'EP sont présentés dans les tableaux 2A et 3A respectivement.

2.4.2 Variables concernant les utilisateurs prévalents et les nouveaux utilisateurs (objectifs spécifiques 1, 2 et 3)

2.4.2.1 Variables sociodémographiques

Âge, sexe, catégorie d'assuré et région sociosanitaire de résidence (RSS)

L'information sur ces variables a été obtenue à la date de la première ordonnance d'un AOD ou de warfarine repérée durant l'année à l'étude. Dans tous les cas, si l'information sur la catégorie d'assuré et la RSS n'était pas disponible à cette date, le premier statut repéré de façon prospective a été utilisé (et rétrospective ensuite si nécessaire). Les trois catégories d'assuré étaient adhérent (AD), prestataire d'une aide financière de dernier recours (PAFDR) et personne âgée de 65 ans ou plus (PA). Les groupes d'âge suivants ont été créés : 18 à 54 ans, 55 à 64 ans, 65 à 74 ans, 75 à 84 ans et 85 ans et plus.

2.4.2.2 Traitements pharmacologiques

Médicaments à l'étude : Les trois AOD à l'étude étaient le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban. La warfarine a également été étudiée. Le tableau 4A indique les codes de dénomination commune de ces médicaments. Comme l'édoxaban ne faisait pas encore partie de la *Liste des médicaments* de la RAMQ au moment de l'extraction des données, il n'a pas été inclus dans le présent portrait. Le nombre d'utilisateurs de nicoumalone a été documenté concernant chacune des années à l'étude, bien que ce médicament ne fasse pas partie intégrante du portrait d'usage.

2.4.3 Variables spécifiques aux utilisateurs prévalents (objectif spécifique 1)

2.4.3.1 Traitements pharmacologiques

Coût des ordonnances : La somme annuelle des coûts bruts (coûts du médicament, y compris la marge bénéficiaire du grossiste et les honoraires du pharmacien) des ordonnances d'AOD et de warfarine délivrées a été calculée concernant chacune des années à l'étude.

Nombre total de médicaments anticoagulants différents (AOD ou warfarine) en usage chez une même personne durant l'année étudiée : Concernant chacun des utilisateurs prévalents, le nombre total de médicaments anticoagulants différents (AOD ou warfarine) reçus au moins une fois dans l'année étudiée a été calculé. La valeur minimale de cette variable était donc de 1 et la valeur maximale, de 4.

Nombre total d'utilisateurs prévalents distincts durant l'année étudiée : Concernant chacune des années à l'étude, le nombre total de personnes différentes ayant eu au moins une ordonnance active pour un AOD ou la warfarine entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre a été calculé. Un utilisateur n'était donc comptabilisé qu'une seule fois, même s'il prenait plus d'un médicament à l'étude durant la période.

Nombre total d'utilisateurs prévalents distincts avec au moins une ordonnance active pour des bandelettes d'autosurveillance du temps de prothrombine (réactif quantitatif du temps de prothrombine dans le sang (CoaguChek XS PT Test^{MC})) durant l'année à l'étude : Concernant chacune des années à l'étude, parmi tous les utilisateurs prévalents, le nombre total de personnes différentes ayant eu au moins une ordonnance active pour des bandelettes de réactif quantitatif du temps de prothrombine dans le sang (code de dénomination commune (DC) 47451) entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre a été calculé.

Spécialité du prescripteur de la première ordonnance d'un AOD ou de warfarine repérée au cours de la période du 1^{er} janvier au 31 décembre de l'année à l'étude pour chaque utilisateur prévalent distinct : Le prescripteur à l'origine de la première ordonnance repérée a été classé dans l'une des catégories suivantes : médecin de famille, cardiologue, interniste, hématologue, oncologue, néphrologue, chirurgien orthopédique, chirurgien cardiovasculaire et thoracique, chirurgien général, pneumologue, neurologue ou autre spécialité.

2.4.4 Variables spécifiques aux nouveaux utilisateurs (objectif spécifique 2)

2.4.4.1 Traitements pharmacologiques (AOD et warfarine)

Spécialité du prescripteur de l'ordonnance d'un AOD ou de warfarine reçue à la date index: Le prescripteur à l'origine de l'ordonnance à la date index a été classé dans l'une des catégories désignées dans la section 2.4.3.1.

Nombre total de médicaments anticoagulants différents (AOD ou warfarine) en usage par un même nouvel utilisateur à la date index ou durant les 365 jours suivant celle-ci : Concernant chacun des nouveaux utilisateurs de 2015, le nombre total de médicaments anticoagulants différents (AOD ou warfarine) reçus au moins une fois à la date index ou dans les 365 jours suivant celle-ci a été calculé. La valeur minimale de cette variable était donc de 1 et la valeur maximale, de 4.

2.4.4.2 Conditions médicales à la date index et/ou au cours de la période précédant celle-ci

Les codes CIM-9 et CIM-10-CA associés aux conditions médicales suivantes sont présentés respectivement dans les tableaux 2A et 3A.

Présence de FANV à la date index ou durant les 6 mois précédant celle-ci (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine répondant aux critères suivants ont été considérés comme ayant reçu un diagnostic de FANV à la date index ou

au cours des 6 mois précédant celle-ci : présence d'un code diagnostique de fibrillation ou de flutter auriculaires dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO à la date index ou au cours des 6 mois précédant celle-ci ET absence de codes diagnostiques ou de codes d'acte associés à la fibrillation auriculaire valvulaire au cours de la période allant de la naissance à la date index (y compris celle-ci) et d'antécédent d'hyperthyroïdie/thyrotoxicose au cours des 365 jours précédant la date index. La liste des codes relatifs aux critères d'inclusion et d'exclusion est présentée dans le tableau 1A.

Présence d'un code diagnostique de TVP à la date index ou au cours des 30 jours précédant celle-ci (oui ou non) : Les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine chez qui un code diagnostique de TVP était présent dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO à la date index ou au cours des 30 jours précédant celle-ci ont été considérés comme ayant reçu un diagnostic de TVP à la date index ou au cours des 30 jours précédant celle-ci.

Présence d'un code diagnostique d'EP à la date index ou au cours des 30 jours précédant celle-ci (oui ou non) : Les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine chez qui un code diagnostique d'EP était présent dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO à la date index ou au cours des 30 jours précédant celle-ci ont été considérés comme ayant reçu un diagnostic d'EP à la date index ou au cours des 30 jours précédant celle-ci.

Présence d'un code diagnostique d'AVC ischémique au cours des 365 jours précédant la date index (oui ou non) : Les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine chez qui un code diagnostique pour un AVC ischémique était présent dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO au cours des 365 jours précédant la date index ont été considérés comme ayant reçu un diagnostic d'AVC ischémique au cours des 365 jours précédant cette date.

Présence d'un code diagnostique d'ischémie cérébrale transitoire (ICT) au cours des 365 jours précédant la date index (oui ou non) : Les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine chez qui un code diagnostique pour une ICT était présent dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO au cours des 365 jours précédant la date index ont été considérés comme ayant reçu un diagnostic d'ICT au cours des 365 jours précédant cette date.

Présence d'un code diagnostique d'infarctus du myocarde au cours des 5 années précédant la date index (oui ou non) : Les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine chez qui un code diagnostique pour un infarctus du myocarde était présent dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO au cours des 5 années précédant la date index ont été considérés comme ayant reçu un diagnostic d'infarctus du myocarde au cours des 5 années précédant cette date.

Présence d'un code diagnostique d'insuffisance cardiaque au cours des 5 années précédant la date index (oui ou non) : Les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine chez qui un code diagnostique pour de l'insuffisance cardiaque était présent dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO au cours des 5 années

précédant la date index ont été considérés comme ayant reçu un diagnostic d'insuffisance cardiaque au cours des 5 années précédant cette date.

Présence d'un code diagnostique d'hypertension artérielle au cours des 5 années précédant la date index (oui ou non) : Les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine chez qui un code diagnostique pour de l'hypertension artérielle était présent dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO au cours des 5 années précédant la date index ont été considérés comme ayant reçu un diagnostic d'hypertension artérielle au cours des 5 années précédant cette date.

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

- présence d'un code de diagnostic de diabète ou de rétinopathie diabétique au cours des 5 années précédant la date index;
- présence d'une ordonnance d'un médicament visant le traitement du diabète, soit les médicaments des classes de l'American Hospital Formulary Service (AHFS) suivantes : 68:20.02 (*α -Glucosidase Inhibitors*), 68:20.03 (*Amylinomimetics*), 68:20.04 (*Biguanides*), 68:20.05 (*Dipeptidyl Peptidase IV (DDP-4) Inhibitors*), 68:20.06 (*Incretin Mimetics*), 68:20.08 (*Insulins*), 68:20.16 (*Meglitinides*), 68:20.20 (*Sulfonylureas*), 68:20.28 (*Thiazolidinediones*) et 68:20.92 (*Antidiabetic Agents, Miscellaneous*) au cours des 365 jours précédant la date index.

Antécédent de maladie rénale chronique (oui ou non) : Les nouveaux utilisateurs ont été considérés comme ayant un antécédent de maladie rénale chronique s'ils répondaient à au moins un des critères suivants (les différents codes associés aux critères pour repérer les cas de maladie rénale chronique dans les BDA de la RAMQ et dans le fichier MED-ECHO sont présentés dans le tableau 5A) :

- présence d'un code de diagnostic de maladie rénale chronique au cours des 5 années précédant la date index;
- présence d'un code d'acte associé à la dialyse ou à l'hémodialyse au cours des 365 jours précédant la date index;
- présence d'une ordonnance d'alfacalcidol, de calcitriol, de sévélamer, de lanthane, de calcium (à une dose de plus de 1 500 mg de calcium élémentaire par jour), de cinacalcet, de darbépoétine (prescrite par un néphrologue) ou de polystyrène au cours des 365 jours précédant la date index.

Score CHADS₂ : Le risque de thromboembolie de chacun des nouveaux utilisateurs a été estimé à l'aide de l'outil de stratification du risque CHADS₂. Cet outil utilise une échelle de 0 à 6 points. Un point était attribué s'il y avait présence d'un antécédent d'insuffisance cardiaque, d'un antécédent d'hypertension artérielle, d'un antécédent de diabète et d'un âge de 75 ans ou plus, et deux points étaient attribués s'il y avait présence d'un antécédent d'AVC ou d'ICT. Pour le calcul du score CHADS₂, les antécédents étaient repérés au cours de la période allant de la naissance jusqu'à la journée précédant la date index (sauf dans le cas des médicaments antidiabétiques, lesquels devaient avoir été repérés au cours des 365 jours précédant la date index).

2.4.4.3 Usage de médicaments qui font augmenter les risques de saignement

Les codes de dénomination commune et les codes de classe pharmacothérapeutique de l'AHFS associés aux médicaments et aux classes de médicaments suivants sont présentés dans le tableau 4A.

Usage concomitant d'un AOD et d'un médicament qui fait augmenter les risques de saignement (oui ou non) : L'usage concomitant, durant au moins 30 journées consécutives, de n'importe quel AOD et de l'un (ou plusieurs) des médicaments (ou classes de médicaments) suivants a été documenté à la date index ou dans les 365 jours suivant celle-ci :

- acide acétylsalicylique (AAS)
- dipyridamole / AAS
- clopidogrel
- anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)
- prasugrel
- ticagrélor

2.4.4.4 Usage de médicaments ayant un potentiel d'interaction médicamenteuse

Les codes de dénomination commune et les codes de classe pharmacothérapeutique de l'AHFS associés aux médicaments et aux classes de médicaments considérés sont présentés dans le tableau 4A.

Interaction médicamenteuse potentielle (oui ou non) : L'usage concomitant, durant au moins 7 journées consécutives, d'un AOD et de l'un des 38 médicaments ou classes de médicaments considérés a été documenté à la date index ou dans les 365 jours suivant celle-ci (les médicaments et les classes de médicaments considérés sont ceux qui sont mentionnés dans les monographies des AOD comme ayant un potentiel d'interaction médicamenteuse).

2.4.4.5 Usage d'autres médicaments

Les codes de dénomination commune et les codes de classe pharmacothérapeutique de l'AHFS associés aux médicaments suivants sont présentés dans le tableau 4A.

Usage d'un nouveau traitement par un IPP à la date index (oui ou non) : Les nouveaux utilisateurs qui ont amorcé un traitement par un IPP à la date index ont été considérés comme ayant un nouveau traitement par un IPP à la date index. Ces personnes ne devaient avoir reçu aucune ordonnance d'IPP au cours des 365 jours précédant l'ordonnance d'IPP servie à la date index.

Usage d'un nouveau traitement par un IPP au cours des 3 mois suivant la date index (oui ou non) : Les nouveaux utilisateurs qui ont amorcé un traitement par un IPP dans les 3 mois suivant la date index, excluant celle-ci, ont été considérés comme ayant un nouveau traitement par un IPP dans les 3 mois suivant la date index. Ces personnes ne devaient avoir reçu aucune ordonnance d'un IPP au cours des 365 jours précédant la première ordonnance d'IPP servie dans les 3 mois suivant la date index.

Nombre de classes pharmacothérapeutiques différentes en usage au cours des 365 jours précédant la date index :

Le nombre total de classes pharmacothérapeutiques de l'AHFS différentes en usage chez chaque nouvel utilisateur a été estimé en considérant les ordonnances délivrées durant les 365 jours précédant la date index.

2.4.5 Variables spécifiques aux nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic de FANV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO (objectif spécifique 3)

Dose quotidienne d'AOD chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ayant un diagnostic de FANV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO :

Concernant chaque nouvel utilisateur, la dose quotidienne a été obtenue en multipliant la quantité servie par la teneur et en divisant le tout par la durée de traitement, et ce, relativement à chacune des ordonnances du même AOD que celui reçu à la date index. Les nouveaux utilisateurs de warfarine ont été exclus de cette évaluation en raison des particularités de son usage (doses variables).

Persistance au traitement chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ayant un diagnostic de FANV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO : La persistance au traitement a été évaluée quotidiennement, et ce, jusqu'à un an après la date index. Chaque nouvel utilisateur était considéré persistant à son traitement au jour X si la date de service de la dernière ordonnance précédant la date anniversaire (la date anniversaire correspondait à la date de l'évaluation de la persistance, soit le jour X) était comprise dans un intervalle spécifique précédant la date anniversaire [Caetano *et al.*, 2006]. Concernant les ordonnances de 7 jours et moins, l'intervalle toléré était de 7 jours précédant la date anniversaire. Concernant les ordonnances de plus de 7 jours, l'intervalle toléré était calculé en fonction de la durée de traitement de la dernière ordonnance précédant la date anniversaire; il était de 1,5 fois la durée de traitement de cette ordonnance. Par exemple, dans le cas d'une durée de traitement de 7 jours, la date de service de la dernière ordonnance précédant la date anniversaire devait être comprise dans un intervalle de 7 jours précédant la date anniversaire, tandis que dans le cas d'une durée de traitement de 30 jours, la date de service de la dernière ordonnance précédant la date anniversaire devait être comprise dans un intervalle de 45 jours précédant la date anniversaire. Les nouveaux utilisateurs de warfarine ont été exclus de cette évaluation en raison des particularités de son usage.

Observance du traitement chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ayant un diagnostic de FANV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO :

Pour évaluer l'observance, le MPR (sigle de l'anglais *medication possession ratio*) a été calculé chez les nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic de FANV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO. Le MPR se calcule en divisant le nombre total de jours pendant lesquels le médicament est disponible par la durée du suivi. Le numérateur du MPR a donc été estimé en additionnant la durée des ordonnances d'AOD dispensées aux nouveaux utilisateurs au cours des 365 jours suivant leur date index. La durée des ordonnances chevauchant la fin de la période considérée (365 jours suivant la date

index) a été tronquée et les jours qui la dépassaient ont été exclus. Le nombre de jours ainsi obtenu était ensuite divisé par la durée de la période à l'étude (365 jours). Ce résultat a été multiplié par 100 pour obtenir un pourcentage. Dans le cas des utilisateurs ayant été hospitalisés, la somme de leurs durées de séjours d'hospitalisation dans l'année a été soustraite au numérateur et au dénominateur. Les personnes décédées dans l'année suivant l'amorce du traitement ont été exclues de ces calculs. Les nouveaux utilisateurs de warfarine ont été également exclus de cette évaluation en raison des particularités de son usage.

2.4.6 Variables spécifiques aux nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic de FANV ou de TEV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO (objectif spécifique 3)

2.4.6.1 Services médicaux

Les codes de la CIM-10-CA associés aux conditions médicales suivantes sont présentés dans le tableau 3A.

Nombre de nouveaux utilisateurs distincts ayant eu au moins un épisode de soins à l'urgence ou une hospitalisation¹ liée à l'un des 8 diagnostics d'intérêt à la date index ou dans les 365 jours suivant celle-ci : Le nombre total de nouveaux utilisateurs différents ayant eu au moins un épisode de soins à l'urgence ou une hospitalisation liée à un diagnostic d'intérêt à la date index ou dans les 365 jours suivant celle-ci a été calculé. Un nouvel utilisateur était comptabilisé dans chacune des catégories qui le concernaient. Ces catégories étaient les suivantes :

- épisode de soins à l'urgence ou hospitalisation reliée à des saignements gastro-intestinaux
- épisode de soins à l'urgence ou hospitalisation reliée à des saignements intracrâniens
- épisode de soins à l'urgence ou hospitalisation reliée à un AVC ischémique
- épisode de soins à l'urgence ou hospitalisation reliée à une ICT
- épisode de soins à l'urgence ou hospitalisation reliée à une TVP
- épisode de soins à l'urgence ou hospitalisation reliée à une EP
- épisode de soins à l'urgence ou hospitalisation reliée à une embolie ou à une thrombose artérielle
- épisode de soins à l'urgence ou hospitalisation reliée à un infarctus du myocarde

¹ Précisons que seuls les diagnostics primaires (principaux) ont été considérés pour s'assurer qu'il s'agissait bien d'un événement « aigu ».

2.4.6.2 Mortalité toutes causes confondues

Nombre de décès dans l'année suivant la date index et dans les 2 années suivant la date index : Le nombre total de nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine décédés dans les 365 jours suivant leur date index (et dans les 2 années suivant leur date index) a été calculé en vérifiant l'information inscrite dans le champ « date de décès » du fichier d'inscription des bénéficiaires. Lorsqu'une date était inscrite dans ce champ, la personne était considérée comme décédée.

2.5. Analyse des données

2.5.1 Objectif spécifique 1

Une analyse descriptive a été réalisée relativement aux années 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016 et 2017. Les utilisateurs d'AOD et de warfarine ont été présentés selon leurs différentes caractéristiques (sexe, âge, catégorie d'assuré, RSS). Le type de traitement reçu a été décrit ainsi que le coût annuel des médicaments, la spécialité du prescripteur et l'usage ou non de bandelettes d'autosurveillance du temps de prothrombine. La prévalence brute des personnes de 18 ans et plus ayant une ordonnance active pour un AOD ou la warfarine a ensuite été calculée en divisant le nombre de personnes ayant au moins une ordonnance pour un de ces médicaments par le nombre total de personnes dans la population source, puis multiplié par 100. La prévalence a été estimée relativement à chacune des années à l'étude, globalement, puis par médicament. Elle a également été présentée en fonction des caractéristiques sociodémographiques des utilisateurs. Des prévalences ajustées pour l'âge ont été calculées. Les prévalences ajustées ont été obtenues par la méthode de standardisation directe à partir de la répartition des groupes d'âge de la population source en 2017. La standardisation corrige pour les différentes répartitions dues à l'âge entre les années à l'étude permettant ainsi des comparaisons valides dans le temps.

Les tendances dans les prévalences d'usage ont été analysées à l'aide du logiciel Joinpoint (version 4.4.0). Une régression linéaire par morceaux a été appliquée aux prévalences annuelles sur l'échelle logarithmique pour mesurer une variation annuelle moyenne (VAM). La pente estimée au moyen de ce modèle permet d'exprimer un pourcentage d'augmentation ou de diminution annuelle de la prévalence d'usage. Un test est également effectué pour évaluer si la VAM augmente ou diminue de façon significative au cours de la période à l'étude.

2.5.2 Objectif spécifique 2

Chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015, en plus des caractéristiques sociodémographiques et du type de traitement reçu initialement, la présence de certains autres diagnostics médicaux, l'usage d'autres médicaments qui font augmenter les risques de saignement, l'usage de médicaments ayant un potentiel d'interaction médicamenteuse avec les AOD, l'usage d'IPP et le prescripteur de la première ordonnance ont aussi été mesurés. Le nombre de classes de médicaments reçues par les nouveaux utilisateurs a été calculé.

L'incidence cumulée des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine à 1 an a été estimée relativement à chacune des années à l'étude. Cette valeur, aussi appelée proportion d'incidence, correspond au rapport entre le nombre de nouveaux utilisateurs, relativement à une première période de traitement amorcée au cours d'une année donnée, et le nombre de personnes susceptibles de devenir de nouveaux utilisateurs au début de la même année. Les personnes susceptibles de devenir de nouveaux utilisateurs étaient celles répondant aux critères d'assurabilité en continu et n'ayant aucune ordonnance active d'AOD ou de warfarine au cours des 365 jours précédant le 1^{er} janvier. L'incidence cumulée a également été estimée selon l'âge, le sexe, la RSS et le type d'anticoagulant à l'étude.

2.5.3 Objectif spécifique 3

Deux sous-populations ont été formées à partir de la population des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015, soit une sous-population A, composée de personnes ayant un diagnostic de FANV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO, et une sous-population B, composée de personnes ayant un diagnostic de TEV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ÉCHO. Les caractéristiques des nouveaux utilisateurs et de leurs traitements ont été décrites dans les deux sous-populations, en plus des doses d'AOD et de l'adhésion au traitement (persistance et observance) chez les nouveaux utilisateurs de la sous-population ayant une FANV.

De plus, l'utilisation des services médicaux (épisodes de soins à l'urgence et hospitalisations) et la mortalité toutes causes confondues chez les nouveaux utilisateurs des deux sous-populations ont été documentées.

Les taux d'incidence des épisodes de soins à l'urgence et des hospitalisations ont été estimés sur une période d'un an. Les nouveaux utilisateurs considérés devaient avoir été couverts en continu pendant une année suivant la date index à moins de décéder avant. Les taux d'incidence ont été calculés en divisant le nombre de nouveaux utilisateurs ayant subi au moins un événement recherché par le nombre de personnes-temps à risque cumulé par la population en observation. Les personnes-temps correspondaient à la somme des temps de suivi de chacune des personnes à risque de devenir des nouveaux utilisateurs au début du suivi. Cette mesure a permis de considérer la contribution des nouveaux utilisateurs décédés durant le suivi.

La méthode anniversaire mesurant la présence d'une ordonnance active quotidiennement, et ce, jusqu'à un an suivant l'amorce du traitement, a permis d'évaluer la persistance au traitement chez les nouveaux utilisateurs de 2015 ayant un diagnostic de FANV [Caetano *et al.*, 2006]. L'observance au traitement a été calculée avec le *medication possession ratio* (MPR). D'autre part, pour caractériser l'observance, le nombre de jours sans ordonnance active a également été évalué.

2.5.4 Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été effectuées. La variation plus ou moins grande des résultats à la suite de ces analyses a permis d'évaluer l'effet des modifications apportées.

Les personnes ayant amorcé un traitement par un AOD ou la warfarine ont été désignées comme des nouveaux utilisateurs en considérant qu'un nouvel épisode d'usage correspondait à l'absence d'ordonnance pour ces médicaments au cours des 365 jours précédant la date index. Le nombre de nouveaux utilisateurs ayant utilisé un AOD ou la warfarine antérieurement à ces 365 jours a été calculé.

Concernant l'étude des interactions médicamenteuses potentielles, l'effet d'exiger un usage concomitant durant au moins 10, 15 et 30 journées consécutives (au lieu de 7) a été analysé. Du côté des combinaisons avec des médicaments qui font augmenter les risques de saignement, l'effet d'exiger un usage concomitant durant au moins 15, 45 et 60 journées consécutives (au lieu de 30) a été étudié.

Aussi, dans les sous-populations de l'objectif 3, l'effet d'une période plus longue ou plus courte que 6 mois (3 et 12 mois) pour la recherche du diagnostic de FANV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO et d'une période plus longue ou plus courte que 30 jours (15 et 60 jours) pour la recherche des diagnostics de TVP et d'EP dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO a aussi été évalué lors d'analyses de sensibilité.

Dans le cadre de la mesure de l'observance au traitement anticoagulant oral chez les nouveaux utilisateurs de 2015 ayant un diagnostic de FANV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO, des analyses de sensibilité ont été effectuées en utilisant la mesure de la proportion de jours couverts (PJC) pour la comparer avec la mesure du MPR et pour explorer l'effet des jours de chevauchement entre deux ordonnances. En effet, le calcul du MPR peut apporter une surestimation pour les utilisateurs qui renouvellent leur prescription à l'avance. La PJC est une mesure plus prudente que le MPR en ne considérant au numérateur que les jours « couverts » par une ordonnance active, sans comptabiliser en double les jours de chevauchement entre deux renouvellements consécutifs.

Concernant l'ensemble des objectifs de l'étude, les caractéristiques des populations ainsi que le volume d'ordonnances ont été documentés à l'aide de moyennes, de médianes et d'écarts types relativement aux variables continues et à l'aide de fréquences relatives concernant les variables discrètes.

L'ensemble des analyses a été réalisé à l'aide du logiciel SAS^{MC} version 9.2 (SAS Institute Inc.).

2.6. Validation externe

Le plan de réalisation du portrait a été présenté au Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament (CEC-UOM) de l'INESSS, puis à une experte (lectrice externe) afin d'assurer la qualité méthodologique des travaux projetés. Les membres du comité consultatif, formé dans le cadre de la réalisation des guides d'usage optimal (GUO) sur les AOD et la warfarine, ont été invités à commenter le plan de réalisation afin d'en valider les aspects cliniques. Les mêmes mécanismes de validation ont été utilisés une fois le portrait de l'usage rédigé, pour en assurer l'exactitude du contenu.

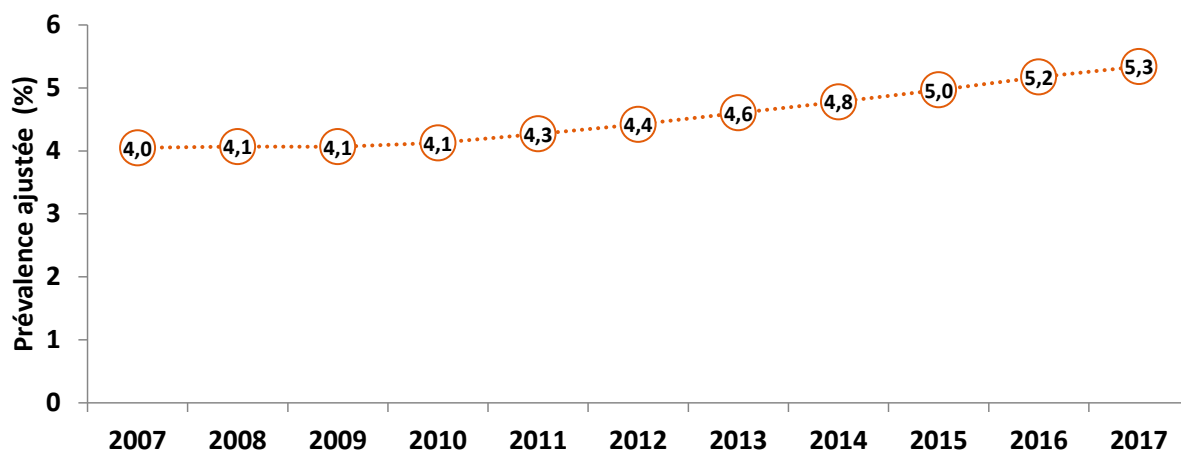
3. RÉSULTATS

3.1. Résultats de l'objectif spécifique 1 – Tous les utilisateurs d'AOD ou de warfarine

3.1.1 Prévalence de l'usage des AOD et de la warfarine

Le nombre de personnes couvertes en continu par le RPAM est passé de 2 396 876 en 2007 à 2 971 117 en 2017. Durant la même période, le nombre annuel d'utilisateurs d'AOD et/ou de warfarine couverts en continu par le RPAM a augmenté progressivement, passant de 89 076 à 158 629. La prévalence de l'usage des AOD ou de la warfarine, ajustée selon l'âge, a donc augmenté au cours des 11 années à l'étude : elle est passée de 4,0 % en 2007 à 5,3 % en 2017 (voir la figure 1), menant à une variation annuelle moyenne statistiquement significative de +3,2 % ($p < 0,0001$). Un changement dans les tendances a été observé en 2010 et c'est à partir de ce moment que les prévalences d'usage ajustées ont le plus augmenté.

Figure 1 Prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage des anticoagulants à l'étude, de 2007 à 2017



Autant en 2007 qu'en 2017, la prévalence d'usage des AOD et de la warfarine augmentait avec l'âge et était plus élevée chez les hommes que chez les femmes (voir les figures 2 et 3). De 2007 à 2017, la plus grande variation annuelle moyenne de la prévalence a été constatée chez les personnes de 85 ans et plus, soit + 4,8 % ($p < 0,0001$). C'est à partir de 2011 qu'un changement dans les tendances est observé dans le groupe d'âge des 85 ans et plus; les prévalences ont augmenté plus rapidement à partir de ce moment.

Figure 2 Prévalence de l'usage des anticoagulants à l'étude, de 2007 à 2017, selon l'âge

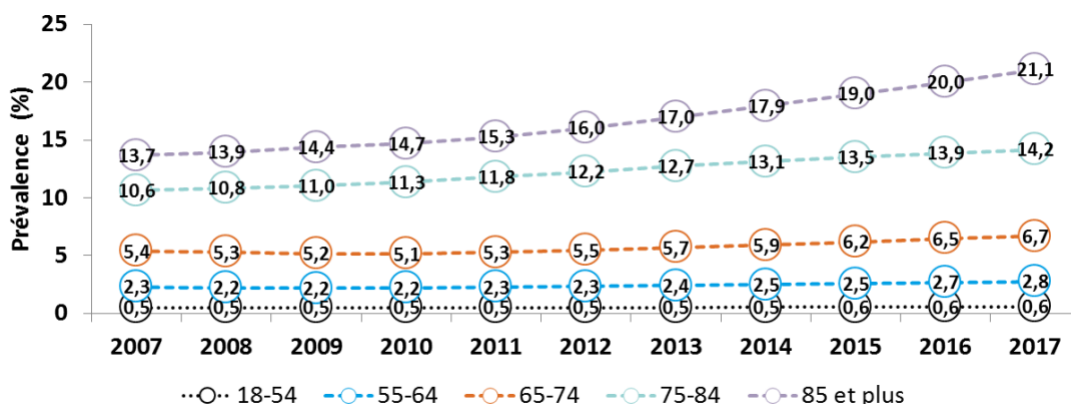
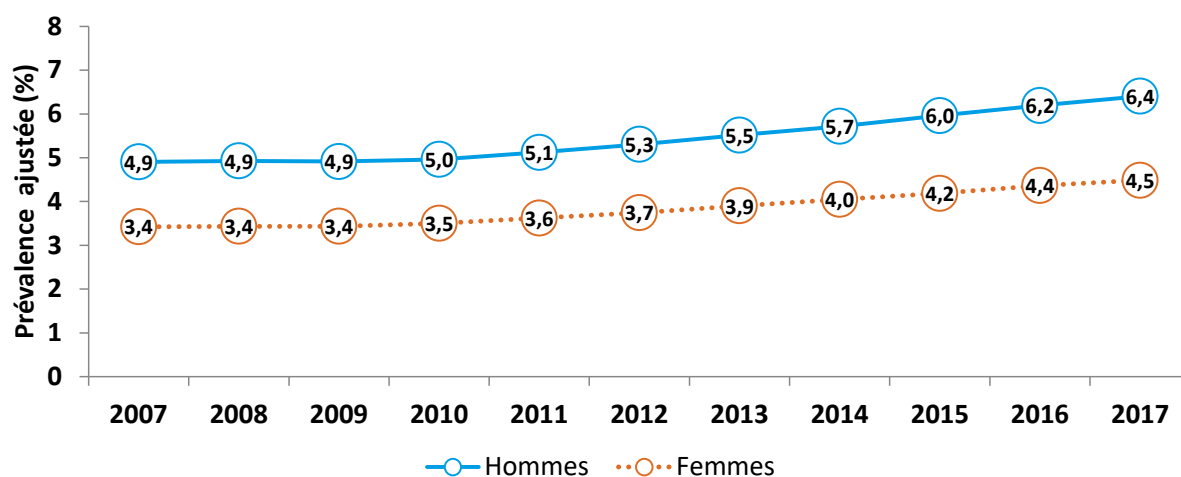


Figure 3 Prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage des anticoagulants à l'étude, de 2007 à 2017, selon le sexe



De 2007 à 2017, le nombre annuel moyen d'ordonnances d'AOD et/ou de warfarine par utilisateur prévalent est passé de 17,2 à 21,5. Le coût annuel moyen par utilisateur prévalent d'AOD et/ou de warfarine était de 179 \$ en 2007 et de 766 \$ en 2017. C'est à partir de 2011 que les coûts annuels moyens par utilisateur ont commencé à augmenter de façon notable (voir le tableau 1B).

La prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage de la warfarine est passée de 4,0 % en 2007 à 1,8 % en 2017 (voir la figure 4). Concernant la même période, le nombre annuel moyen d'ordonnances par utilisateur prévalent est passé de 17,2 à 27,2. Le coût annuel moyen par utilisateur prévalent n'a pas beaucoup varié : il était de 179 \$ en 2007 et de 205 \$ en 2017 (voir le tableau 2B).

Le nombre d'utilisateurs prévalents d'AOD était de 156 en 2009 et de 112 464 en 2017. La prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage d'AOD est donc passée de 0,1 % en 2010 à 3,8 % en 2017 (voir la figure 4). Le nombre annuel moyen d'ordonnances par utilisateur

prévalent est passé de 1,1 en 2009 à 17,3 en 2017. Le coût annuel moyen par utilisateur prévalent était de 180 \$ en 2009 et de 983 \$ en 2017. Le coût annuel moyen par utilisateur a connu une augmentation marquée de 2011 à 2012, soit 467 \$ par utilisateur en moyenne en 2011 et 801 \$ par utilisateur en moyenne en 2012 (voir le tableau 3B).

Le nombre d'utilisateurs prévalents de dabigatran était de 12 en 2010. Par la suite, la prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage du dabigatran est passée de 0,5 % en 2011 à 0,8 % en 2012 et en 2013, pour redescendre à 0,6 % en 2014 et à 0,5 % en 2015, en 2016 et en 2017 (voir la figure 5). Le nombre annuel moyen d'ordonnances par utilisateur prévalent de dabigatran est passé de 2,5 en 2010 à 17,8 en 2017. Le coût annuel moyen par utilisateur prévalent de dabigatran était approximativement de 500 \$ en 2010 et en 2011 puis d'environ 1 000 \$ à 1 100 \$ dans les années 2012 à 2017 (voir le tableau 4B).

Le nombre d'utilisateurs prévalents de rivaroxaban était de 156 en 2009. Par la suite, la prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage du rivaroxaban est passée de 0,1 % en 2010 à 1,7 % en 2017 (voir la figure 5). Le nombre annuel moyen d'ordonnances par utilisateur prévalent de rivaroxaban est passé de 1,1 en 2009 à 14,1 en 2017. Le coût annuel moyen par utilisateur prévalent de rivaroxaban était approximativement de 185 \$ dans les années 2009 à 2012, puis il a augmenté de façon notable de 2012 à 2013 et de 2013 à 2014. Il était de 819 \$ en 2017 (voir le tableau 5B).

Les premiers utilisateurs d'apixaban ont été recensés en 2013. La prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage de l'apixaban est passée de 0,1 % en 2013 à 1,7 % en 2017 (voir la figure 5). Le nombre annuel moyen d'ordonnances par utilisateur prévalent d'apixaban est passé de 3,5 en 2013 à 19,0 en 2017. Le coût annuel moyen par utilisateur prévalent d'apixaban était de 219 \$ en 2013. Ce coût est passé à 729 \$ en 2014 et a augmenté graduellement jusqu'à 1 022 \$ en 2017 (voir le tableau 6B).

Figure 4 Prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage des anticoagulants à l'étude, de 2007 à 2017, selon le type d'anticoagulant utilisé (AOD ou warfarine)

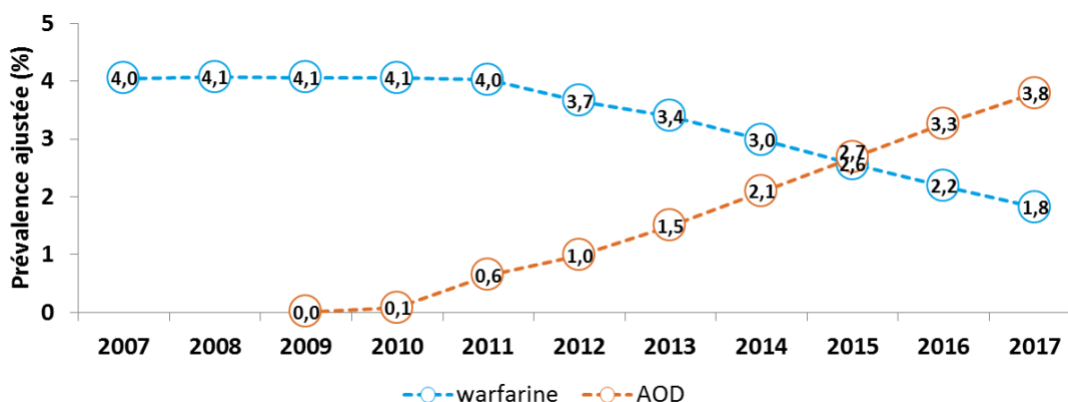
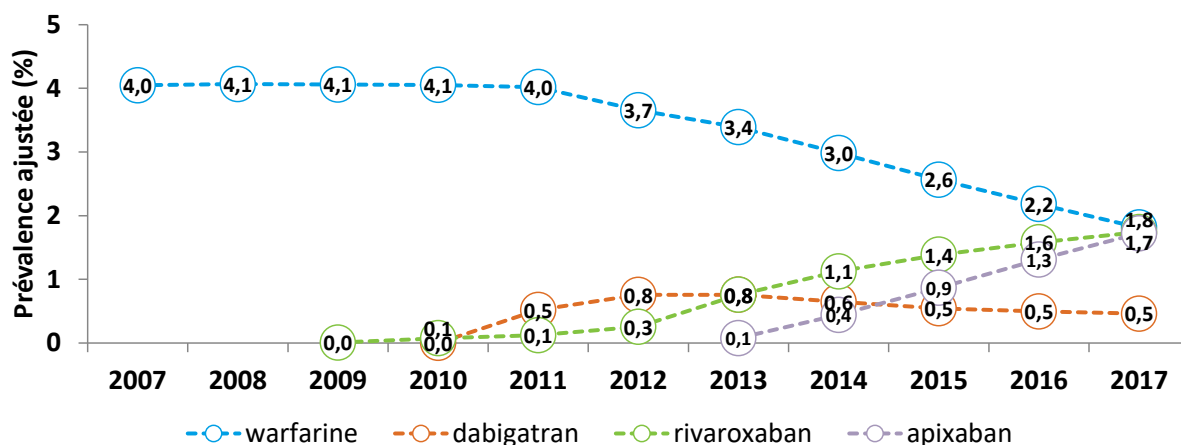
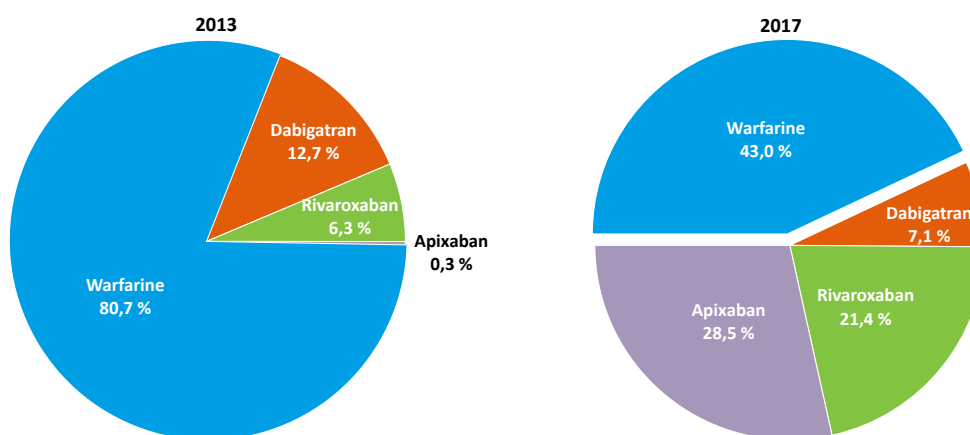


Figure 5 Prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage des anticoagulants à l'étude, de 2007 à 2017, selon l'anticoagulant utilisé



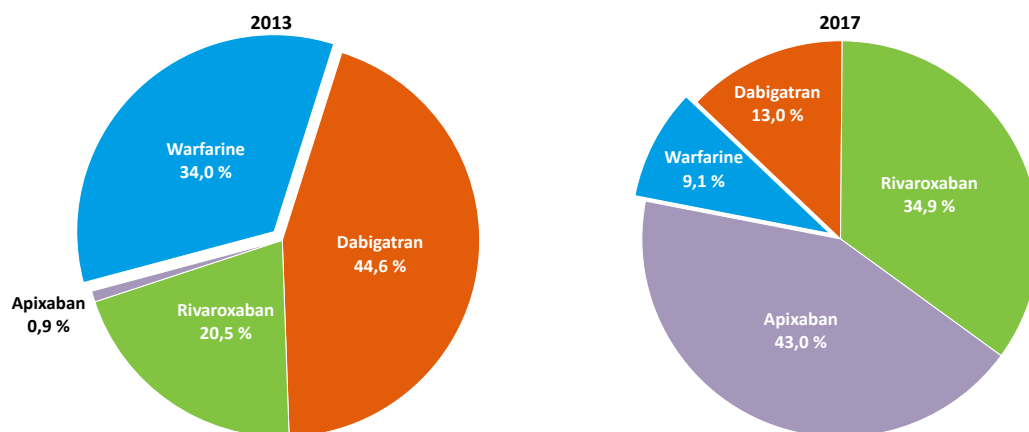
De 2013 à 2017, parmi toutes les ordonnances d'anticoagulants à l'étude qui ont été délivrées, les proportions d'ordonnances de rivaroxaban et d'apixaban ont augmenté, tandis que celles du dabigatran et de la warfarine ont diminué (voir la figure 6).

Figure 6 Répartition du nombre d'ordonnances selon l'anticoagulant utilisé, en 2013 et en 2017



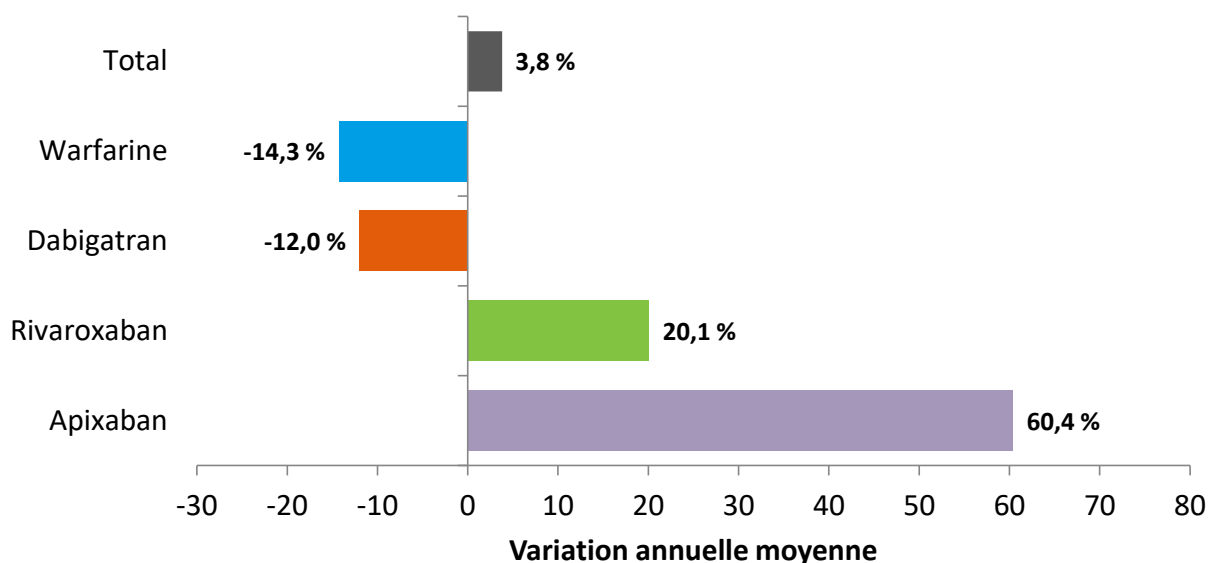
De 2013 à 2017, la répartition des coûts s'est modifiée. L'apixaban comptait pour seulement 0,9 % du coût total de toutes les ordonnances des anticoagulants à l'étude en 2013, alors que cette proportion a augmenté jusqu'à 43,0 % en 2017 (voir la figure 7).

Figure 7 Répartition du coût des ordonnances selon l'anticoagulant utilisé en 2013 et en 2017



De 2013 à 2017, la variation annuelle moyenne de la prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage de la warfarine était négative, soit de -14,3 % ($p < 0,0001$), tout comme celle du dabigatran, qui était de -12,0 % ($p < 0,0001$). Concernant la même période, la variation annuelle moyenne de la prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage du rivaroxaban était de +20,1 % ($p < 0,0001$), alors que celle de l'apixaban était de +60,4 % ($p < 0,0001$) (voir la figure 8 et le tableau 7B).

Figure 8 Variation annuelle moyenne de la prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage des anticoagulants à l'étude



De 2010 à 2017, la variation annuelle moyenne de la prévalence de l'usage de la warfarine était la plus grande chez les utilisateurs de 65 à 74 ans, soit de -9,2 % ($p < 0,0001$) et la plus petite chez ceux de 85 ans et plus, soit de -3,9 % ($p < 0,0001$) (voir le tableau 8B). Concernant la même période, la variation annuelle moyenne de la

prévalence de l'usage des AOD (peu importe lequel) était la plus grande chez les utilisateurs de 18 à 54 ans (+39,6 % ($p < 0,0001$)) et chez ceux de 85 ans et plus (+38,4 % ($p < 0,0001$)) (voir le tableau 9B). Autant pour la warfarine que pour les AOD, les variations annuelles moyennes étaient similaires entre les deux sexes (voir les tableaux 8B et 9B).

3.1.2 Caractéristiques des utilisateurs d'AOD et de warfarine

L'âge moyen des utilisateurs prévalents d'AOD et/ou de warfarine était de 74 ans en 2007 et de 75 ans en 2017. En 2007 et en 2017, le groupe d'âge qui comptait la proportion d'utilisateurs d'AOD et/ou de warfarine la plus élevée était celui de 75 à 84 ans. De 2007 à 2017, la proportion d'utilisateurs de 75 à 84 ans a tout de même diminué, passant de 39,3 % à 35,3 %, et celle des utilisateurs de 85 ans et plus a augmenté, passant de 13,7 % à 19,7 %. Les hommes et les femmes ont reçu des AOD et/ou de la warfarine dans des proportions similaires (environ 50 %) concernant toutes les années à l'étude. L'écart le plus marqué entre les sexes était observé en 2017, soit une proportion d'utilisateurs masculins d'AOD et/ou de warfarine de 51,9 % (voir le tableau 10B).

3.1.3 Caractéristiques des traitements anticoagulants

Parmi les 158 629 utilisateurs distincts d'AOD et/ou de warfarine de 2017, 147 129 personnes (92,8 %) ont reçu un seul médicament anticoagulant (warfarine, dabigatran, rivaroxaban ou apixaban) durant l'année 2017. Les proportions de personnes qui ont reçu 2 et 3 médicaments différents en 2017 étaient de 7,0 % et 0,2 % respectivement. Ces proportions étaient comparables pour les années 2011 à 2016.

De très faibles proportions d'utilisateurs prévalents ont utilisé des bandelettes d'autosurveillance du temps de prothrombine. Ces proportions ont varié de 0,04 % en 2007 à 0,4 % en 2017.

À chacune des années à l'étude, les médecins de famille, les cardiologues et les internistes étaient le plus souvent les prescripteurs de la première ordonnance repérée durant l'année. Selon les années, les proportions variaient de 65,0 % à 70,0 % dans le cas des médecins de famille, de 14,2 % à 18,4 % dans le cas des cardiologues et de 6,0 % à 7,0 % dans le cas des internistes. Certains changements ont été constatés au cours de la période de 2007 à 2017 quant à la spécialité du prescripteur de la première ordonnance repérée durant l'année : la proportion de médecins de famille ayant rédigé la première ordonnance repérée durant l'année a diminué, tandis que celle des cardiologues a augmenté. Un chirurgien orthopédique était le prescripteur de la première ordonnance repérée durant l'année 2007 chez 0,3 % des utilisateurs prévalents et chez 3,3 % de ceux-ci durant l'année 2017. Les proportions de premières ordonnances rédigées par des hématologues et des oncologues ont quant à elles diminué au cours de la même période (voir le tableau 11B).

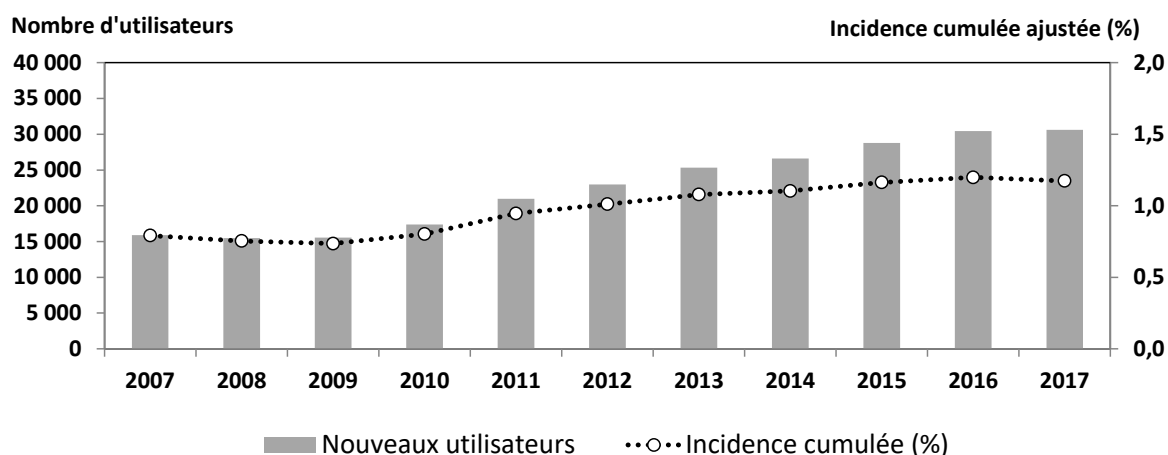
Concernant la période de 2007 à 2017, le nombre d'utilisateurs de nicoumalone était très faible (il variait de 45 à 156 annuellement).

3.2. Résultats de l'objectif spécifique 2 – Nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine

3.2.1 Incidence cumulée de l'usage des AOD et de la warfarine

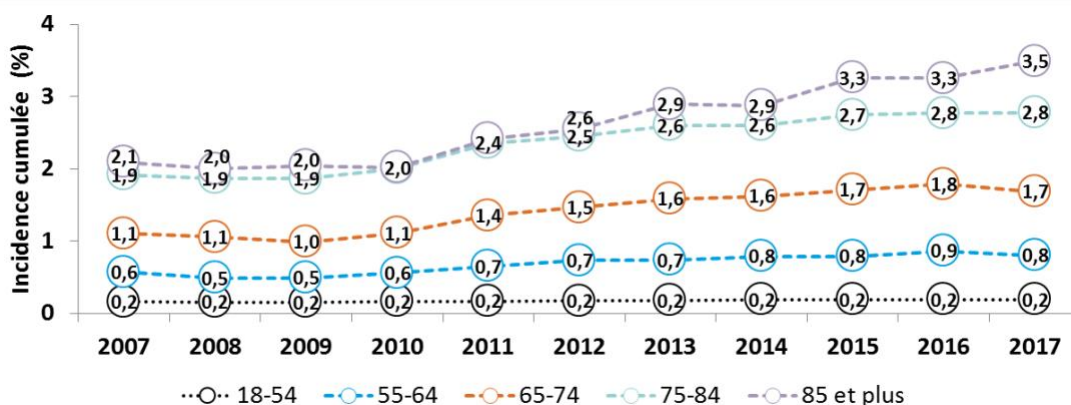
L'incidence cumulée annuelle, ajustée selon l'âge, de la nouvelle utilisation d'un AOD ou de la warfarine est passée de 0,8 % en 2007 à 1,2 % en 2017 (voir la figure 9). Le nombre de nouveaux utilisateurs est quant à lui passé de 15 908 en 2007 à 30 606 en 2017.

Figure 9 Nombre et incidence cumulée annuelle ajustée des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine, de 2007 à 2017



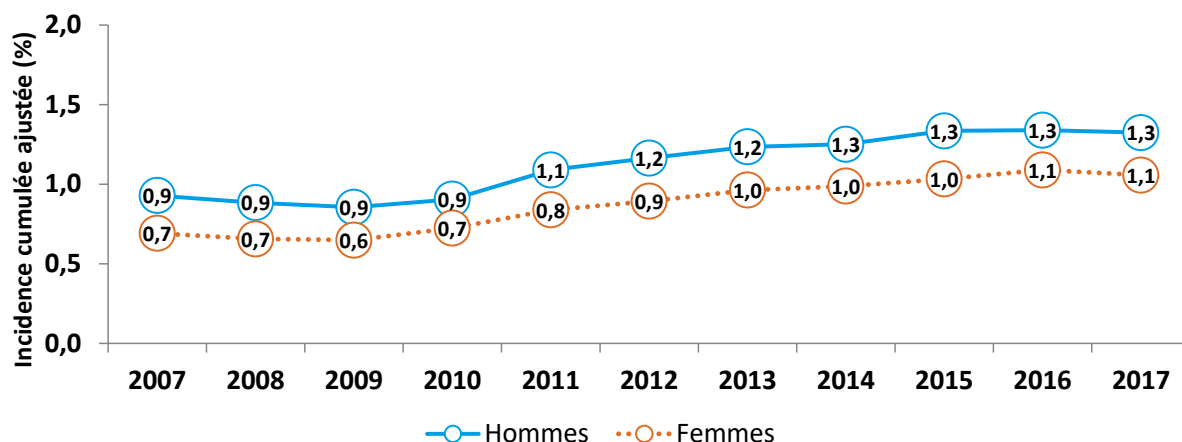
De 2007 à 2017, l'incidence cumulée annuelle de la nouvelle utilisation d'un AOD ou de la warfarine était stable chez les personnes de 18 à 54 ans, alors qu'elle a augmenté progressivement dans les autres groupes d'âge. L'augmentation était plus marquée chez les personnes de 85 ans et plus (voir la figure 10).

Figure 10 Incidence cumulée annuelle ajustée des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine, selon l'âge, de 2007 à 2017



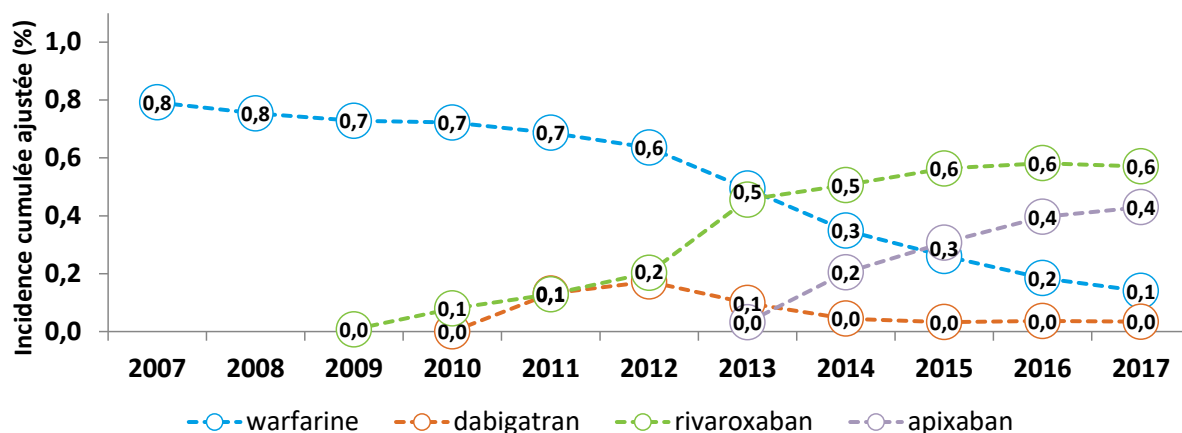
De 2007 à 2017, l'incidence cumulée annuelle, ajustée selon l'âge, de la nouvelle utilisation d'un AOD ou de la warfarine était toujours plus élevée chez les hommes que chez les femmes (voir la figure 11).

Figure 11 Incidence cumulée annuelle ajustée des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine, selon le sexe, de 2007 à 2017



L'incidence cumulée annuelle ajustée de la nouvelle utilisation de la warfarine est passée de 0,8 % en 2007 à 0,1 % en 2017, tandis que celle des AOD est passée de 0,1 % en 2010 à 1,0 % en 2017. L'incidence cumulée annuelle ajustée de la nouvelle utilisation de dabigatran a connu une légère augmentation de 2010 à 2012, pour ensuite connaître une diminution jusqu'à des incidences inférieures à 0,1 % de 2014 à 2017. Concernant le rivaroxaban, l'incidence cumulée annuelle ajustée de sa nouvelle utilisation est passée de 0,1 % en 2010 à 0,6 % en 2017. L'incidence cumulée annuelle ajustée de la nouvelle utilisation d'apixaban était de 0,2 % en 2014 et elle a augmenté jusqu'à 0,4 % en 2017 (voir la figure 12).

Figure 12 Incidence cumulée annuelle ajustée des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine, selon le type d'anticoagulant utilisé à l'amorce du traitement, de 2007 à 2017



3.2.2 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015

Du 1^{er} décembre au 31 janvier 2015, 28 767 personnes de 18 ans et plus assurées par le RPAM ont amorcé un traitement par un AOD ou la warfarine. Celles-ci étaient en moyenne âgées de 72 ans. Les nouveaux utilisateurs d'apixaban étaient en moyenne plus âgés que les nouveaux utilisateurs de warfarine, de dabigatran ou de rivaroxaban. Les hommes et les femmes ont amorcé leur traitement par la warfarine, le rivaroxaban et l'apixaban dans des proportions relativement similaires. L'écart entre les sexes était un peu plus marqué concernant le dabigatran : 56,1 % des personnes ayant reçu le dabigatran à l'amorce de leur traitement étaient des hommes (voir le tableau 12B).

3.2.3 Caractéristiques des traitements des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015

Plus de 16 % des nouveaux utilisateurs de warfarine et de dabigatran ont utilisé 2 anticoagulants différents ou plus durant l'année suivant l'amorce de leur traitement, alors que ces proportions étaient de 6,1 % dans le cas du rivaroxaban et de 6,7 % dans celui de l'apixaban. Seulement 24 nouveaux utilisateurs de warfarine ont utilisé des bandelettes d'autosurveillance du temps de prothrombine en 2015. De 14,2 % à 23,7 % des nouveaux utilisateurs d'un AOD ont amorcé un nouveau traitement par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) le jour de l'amorce de leur traitement par un AOD. De 41,9 % à 50,9 % des nouveaux utilisateurs d'un AOD ont amorcé un nouveau traitement par un IPP au cours de la période de 90 jours suivant la journée de l'amorce de leur traitement. Les nouveaux utilisateurs de warfarine et d'apixaban sont ceux qui utilisaient, en proportion, un plus grand nombre de classes pharmacothérapeutiques. Les médecins de famille étaient les prescripteurs des nouveaux traitements par la warfarine dans près de 55 % des cas, alors que 15,6 % et 11,7 % des nouvelles ordonnances de warfarine ont été prescrites par des cardiologues et des internistes, respectivement. Concernant le dabigatran et l'apixaban, ce sont les médecins de famille et les cardiologues qui étaient le plus souvent les prescripteurs des nouveaux traitements, dans des proportions relativement comparables, soit environ 40 % à 47 %. Concernant le rivaroxaban, les prescripteurs des nouveaux traitements étaient le plus souvent les médecins de famille (44,1 %), les chirurgiens orthopédiques (22,8 %), les internistes (15,1 %) et les cardiologues (13,3 %) (voir le tableau 13B).

3.2.4 Usage concomitant d'autres médicaments

3.2.4.1 Médicaments faisant augmenter les risques de saignement

Environ 11 % des nouveaux utilisateurs d'un AOD en 2015 ont fait un usage concomitant de leur AOD et de l'acide acétylsalicyclique (AAS) ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) durant au moins 30 jours consécutifs dans l'année suivant l'amorce de leur traitement anticoagulant. L'usage concomitant d'un AOD et du clopidogrel durant au moins 30 jours consécutifs dans l'année suivant l'amorce du traitement anticoagulant ne

concernait que 1,4 % des nouveaux utilisateurs d'AOD de 2015. Moins de 10 personnes ont utilisé, durant au moins 30 jours consécutifs dans l'année suivant l'amorce de leur traitement, un AOD en concomitance avec le prasugrel, le ticagrélor ou le dipyridamole/AAS (voir le tableau 14B).

3.2.4.2 Médicaments ayant un potentiel d'interaction médicamenteuse

Concernant les 3 AOD à l'étude, les nouveaux utilisateurs de 2015 ayant fait un usage concomitant de leur AOD et d'un médicament ayant un potentiel d'interaction médicamenteuse, et ce, durant au moins 7 jours consécutifs dans l'année suivant l'amorce de leur traitement anticoagulant, ont fait le plus souvent usage d'un IPP, de l'atorvastatine, du diltiazem ou d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS). Une proportion très faible (0,6 % ou moins) des nouveaux utilisateurs de 2015 ont utilisé leur AOD en concomitance avec un médicament ayant un potentiel élevé d'interaction médicamenteuse² (cyclosporine, tacrolimus, inhibiteur de la protéase, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, dronédarone) durant au moins 7 jours consécutifs dans l'année suivant l'amorce de leur traitement anticoagulant (voir le tableau 15B).

3.2.5 Conditions médicales des nouveaux utilisateurs à la date index ou au cours de la période précédant celle-ci

En proportion, les nouveaux utilisateurs de dabigatran ou d'apixaban avaient plus souvent un antécédent de FANV à la date index ou au cours des 6 mois précédents que les nouveaux utilisateurs de warfarine ou de rivaroxaban. D'un autre côté, toujours en proportion, les nouveaux utilisateurs de warfarine ou de rivaroxaban avaient plus souvent un antécédent de TVP ou d'EP à la date index ou au cours des 30 jours précédents que les nouveaux utilisateurs de dabigatran et d'apixaban. Tous les autres antécédents étudiés (AVC, ICT, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, diabète, maladie rénale chronique) étaient plus souvent repérés, en proportion, chez les nouveaux utilisateurs de warfarine ou d'apixaban que chez les nouveaux utilisateurs de dabigatran ou de rivaroxaban. En proportion, les nouveaux utilisateurs de warfarine et d'apixaban obtenaient plus souvent un score CHADS₂ plus élevé que celui des nouveaux utilisateurs de dabigatran ou de rivaroxaban (voir le tableau 16B).

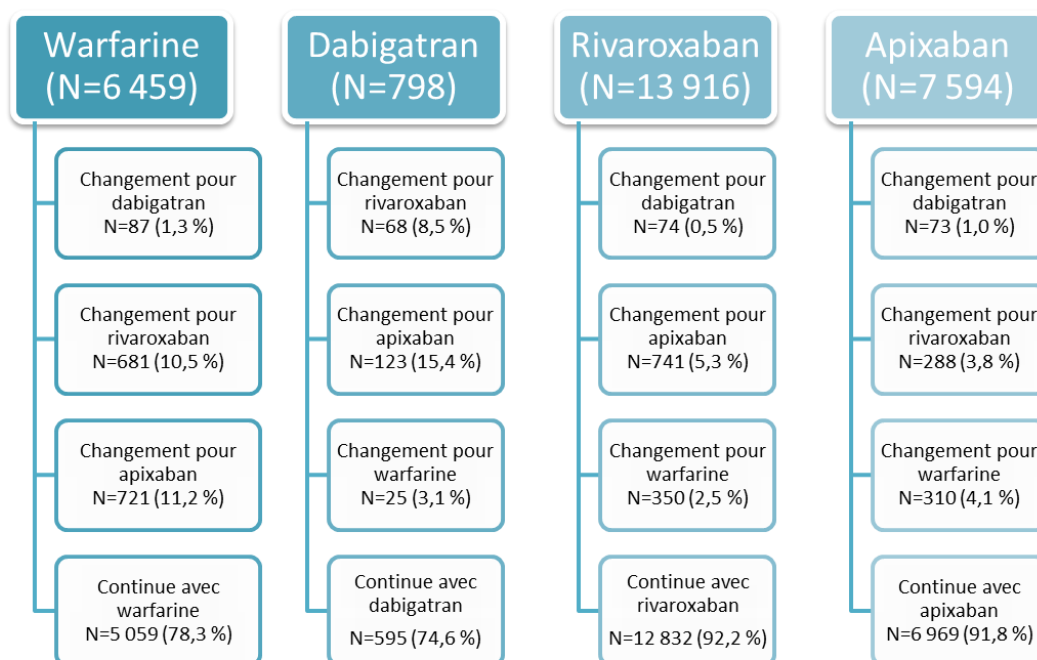
3.2.6 Modifications dans les traitements anticoagulants des nouveaux utilisateurs de 2015 dans l'année suivant la date index

Parmi les personnes ayant amorcé leur traitement par le rivaroxaban ou l'apixaban, environ 92 % n'ont reçu que des ordonnances de rivaroxaban ou d'apixaban dans l'année suivant l'amorce de leur traitement. Plus de 20 % des nouveaux utilisateurs de warfarine ou de dabigatran ont changé de traitement en cours de suivi. Les personnes

² Selon le tableau sur les interactions médicamenteuses du *Guide d'utilisation – Les anticoagulants oraux directs (AOD)* de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ).

ayant amorcé leur traitement par le dabigatran ou le rivaroxaban et qui ont changé de traitement en cours de suivi ont le plus souvent changé pour l'apixaban (voir la figure 13).

Figure 13 Catégorisation des traitements des nouveaux utilisateurs de 2015 couverts par le RPAM, selon l'anticoagulant reçu à l'amorce du traitement, puis dans l'année suivant l'amorce du traitement*



*Les catégories ne sont pas mutuellement exclusives; un même utilisateur peut changer pour plus d'un type d'anticoagulant dans l'année suivant l'amorce du traitement.

Légende :

- Continue le traitement par le médicament A : seulement des ordonnances du médicament A dans l'année suivant la date index
- Changement pour le médicament B (ou C ou D) : au moins une ordonnance du médicament B (ou C ou D) dans l'année suivant la date index (après avoir amorcé son traitement par le médicament A)

3.3. Résultats de l'objectif spécifique 3 – Nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 ayant un diagnostic de FANV ou de TEV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO

3.3.1 Nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 ayant un diagnostic de FANV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO

3.3.1.1 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 ayant un diagnostic de FANV et caractéristiques de leurs traitements

Parmi l'ensemble des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 (28 767 personnes), un diagnostic de FANV a été repéré dans les BDA concernant 8 409 personnes. Parmi elles, les nouveaux utilisateurs de warfarine et d'apixaban étaient en moyenne plus âgés que les nouveaux utilisateurs de dabigatran et de rivaroxaban. En proportion, plus d'hommes que de femmes utilisaient la warfarine, le dabigatran ou le rivaroxaban à l'amorce de leur traitement, et inversement dans le cas de l'apixaban. Plus de 20 % des nouveaux utilisateurs de warfarine et de dabigatran ont utilisé au moins 2 anticoagulants différents durant l'année suivant l'amorce de leur traitement, alors que ces proportions étaient de 9,7 % concernant le rivaroxaban et de 6,3 % concernant l'apixaban. Les nouveaux utilisateurs de warfarine utilisaient un plus grand nombre de classes pharmacothérapeutiques que les nouveaux utilisateurs d'AOD. Les médecins de famille étaient les prescripteurs d'environ 60 % des nouveaux traitements par la warfarine. Concernant les AOD, ce sont les médecins de famille et les cardiologues qui étaient le plus souvent les prescripteurs des nouveaux traitements, dans des proportions relativement comparables (sauf dans le cas du rivaroxaban, où l'écart entre les proportions était un peu plus grand entre les médecins de famille (49,8 %) et les cardiologues (33,7 %)). Concernant les antécédents médicaux, l'hypertension artérielle était celui qui touchait les plus grandes proportions de nouveaux utilisateurs, et ce, concernant chacun des 4 médicaments à l'étude. En comparaison avec tous les AOD, la warfarine regroupait les plus grandes proportions de nouveaux utilisateurs relativement à chacun des antécédents étudiés. En proportion, plus de nouveaux utilisateurs de warfarine avaient un score CHADS₂ de 3 ou plus, comparativement aux nouveaux utilisateurs d'AOD. Parmi ces derniers, les nouveaux utilisateurs d'apixaban avaient plus souvent un score CHADS₂ plus élevé (voir le tableau 17B).

3.3.1.2 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'AOD de 2015 ayant un diagnostic de FANV, selon la dose quotidienne de l'AOD reçu à l'amorce du traitement

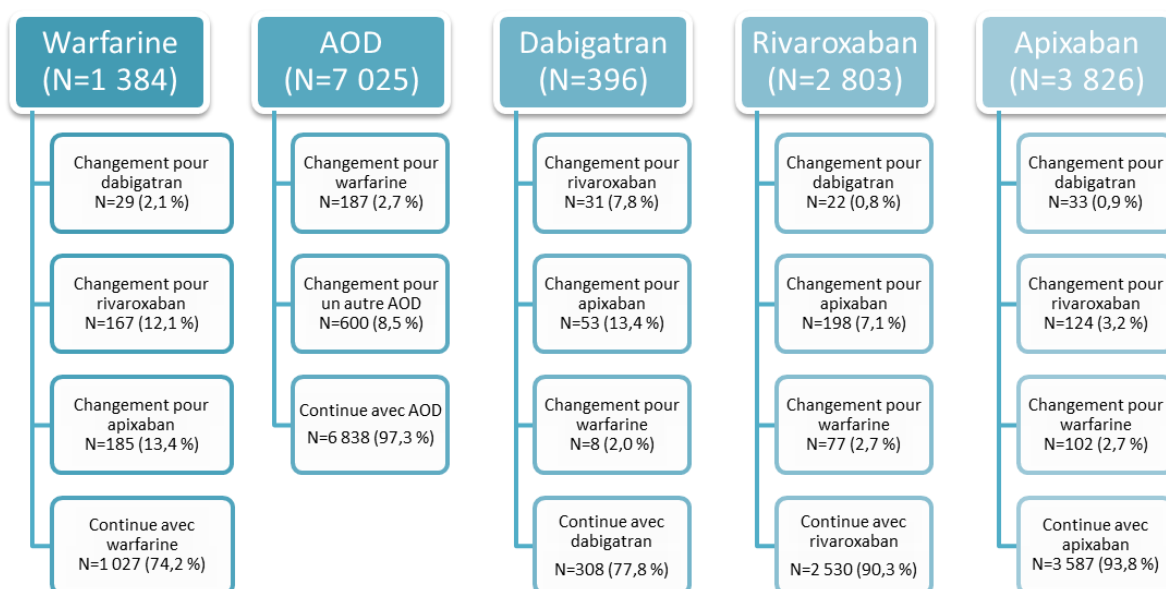
Parmi les personnes ayant un diagnostic de FANV dans les BDA et qui ont amorcé, en 2015, leur traitement anticoagulant par un des 3 AOD à l'étude, les doses quotidiennes les plus faibles étaient le plus souvent reçues par des personnes plus âgées (âge moyen de 80 à 84 ans concernant les doses plus faibles, comparativement à un âge moyen de

68 à 73 ans concernant les doses plus élevées). Les personnes nouvellement traitées par l'apixaban avaient un âge moyen plus élevé que celles nouvellement traitées par les 2 autres AOD à l'étude, et ce, autant aux doses plus faibles qu'aux doses plus élevées. En proportion, les hommes recevaient plus souvent des doses quotidiennes plus élevées que les femmes. Concernant les 3 AOD à l'étude et pour l'ensemble des antécédents médicaux, les proportions de nouveaux utilisateurs ayant un antécédent étaient généralement plus élevées chez ceux recevant les doses les plus faibles que chez ceux recevant les doses plus élevées. Les personnes recevant les doses les plus faibles avaient donc plus souvent l'un des antécédents étudiés en comparaison à celles recevant les doses les plus élevées. Toujours concernant les 3 AOD à l'étude, les scores CHADS₂ moyens et médians étaient supérieurs chez les nouveaux utilisateurs recevant les doses quotidiennes les plus faibles que chez ceux recevant les doses les plus élevées (voir le tableau 18B).

3.3.1.3 Modifications dans les traitements anticoagulants des nouveaux utilisateurs de 2015 ayant un diagnostic de FANV, dans l'année suivant la date index

Parmi les 7 025 personnes ayant un diagnostic de FANV et ayant amorcé leur traitement par un AOD, 97,3 % n'ont reçu que des ordonnances d'un AOD durant l'année suivant l'amorce de leur traitement. Plus de 25 % des nouveaux utilisateurs de warfarine ont changé de traitement en cours de suivi et ont alors reçu un AOD. Concernant le dabigatran, 22,2 % des nouveaux utilisateurs de cet AOD ont changé de traitement dans l'année suivant l'amorce. Plus de 90 % des nouveaux utilisateurs de rivaroxaban et d'apixaban ont continué le même traitement durant l'année suivant l'amorce de celui-ci. Les personnes ayant amorcé leur traitement par le dabigatran ou le rivaroxaban et qui ont changé de traitement en cours de suivi ont le plus souvent changé pour l'apixaban (voir la figure 14).

Figure 14 Catégorisation des traitements des nouveaux utilisateurs de 2015 couverts par le RPAM ayant un diagnostic de FANV, selon l'anticoagulant reçu à l'amorce du traitement, puis dans l'année suivant l'amorce du traitement*



* Les catégories ne sont pas mutuellement exclusives; un même utilisateur peut changer pour plus d'un type d'anticoagulant dans l'année suivant l'amorce du traitement.

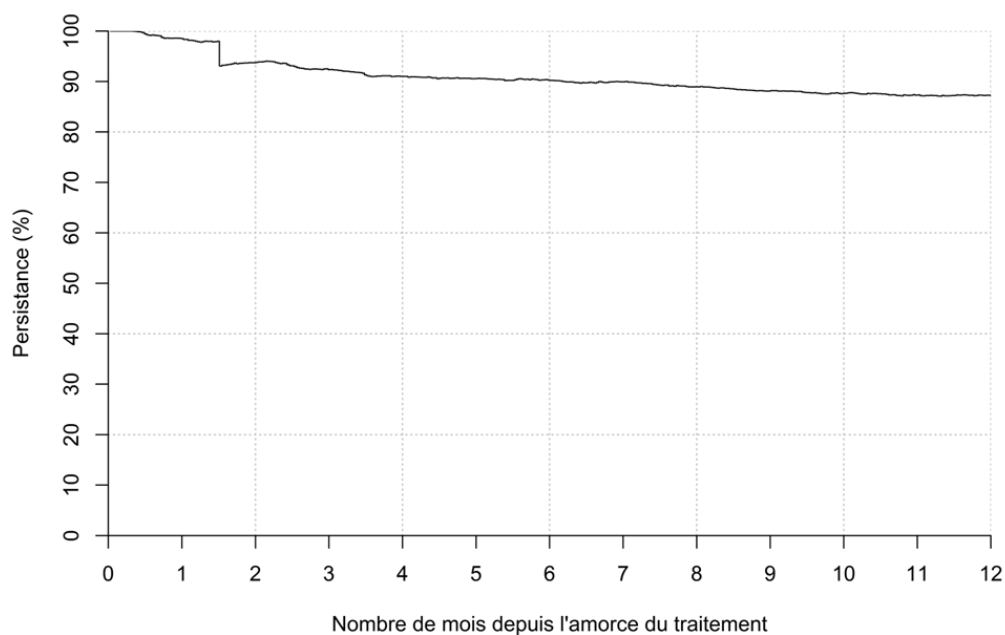
Légende :

- Continue le traitement par le médicament A : seulement des ordonnances du médicament A dans l'année suivant la date index
- Changement pour le médicament B (ou C ou D) : au moins une ordonnance du médicament B (ou C ou D) dans l'année suivant la date index (après avoir amorcé son traitement par le médicament A)

3.3.1.4 Persistance au traitement des nouveaux utilisateurs d'AOD de 2015 ayant un diagnostic de FANV

La persistance au traitement pharmacologique mesurée à 1 an chez les nouveaux utilisateurs d'AOD de 2015 ayant un diagnostic de FANV était de 87,2 % (selon la méthode anniversaire) (voir la figure 15).

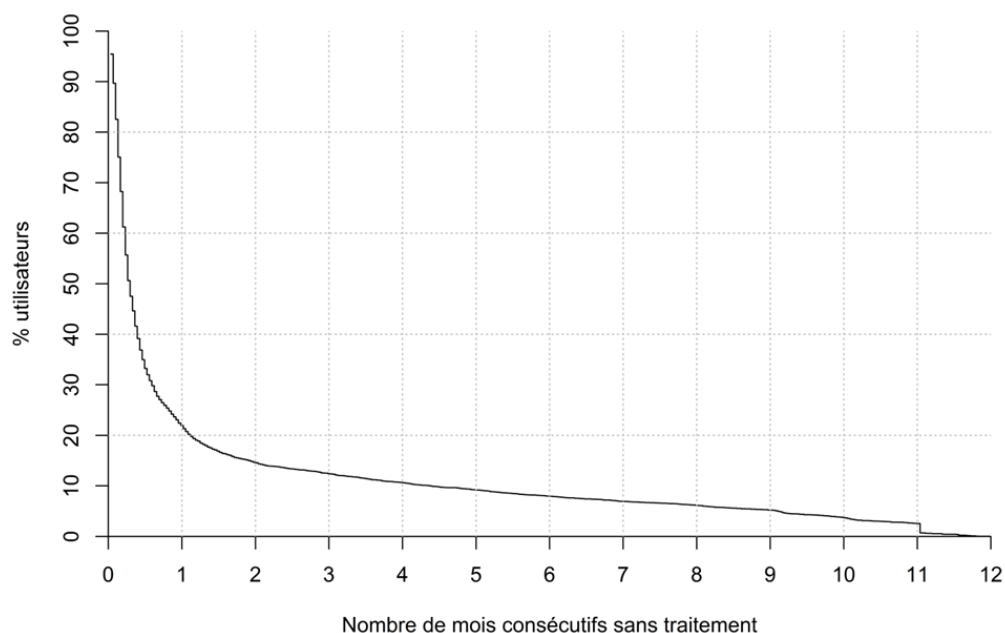
Figure 15 Persistance de l'usage des AOD dans l'année suivant l'amorce du traitement chez les nouveaux utilisateurs de 2015 couverts par le RPAM ayant un diagnostic de FANV



Globalement et relativement à chaque AOD séparément, la persistance au traitement diminuait avec le temps. À tous les moments de la mesure, la persistance était plus élevée chez les nouveaux utilisateurs d'apixaban que chez les nouveaux utilisateurs de rivaroxaban ou de dabigatran (voir le tableau 19B).

Le plus grand nombre de jours consécutifs sans traitement (sans ordonnance active d'un AOD) variait de 1 à 6 jours chez 39,8 % des nouveaux utilisateurs de 2015 ayant un diagnostic de FANV et de 7 à 29 jours chez 33,7 % d'entre eux. Parmi ces personnes (affichant un nombre de jours consécutifs sans traitement de 1 à 29 jours), la persistance à 1 an était très élevée. Les analyses montrent une période d'arrêt (sans ordonnance active) de 3 mois ou plus chez 830 nouveaux utilisateurs (12,4 %). Comme on s'y attendait, leur persistance à 1 an était très faible (voir le tableau 20B et la figure 16).

Figure 16 Répartition des nouveaux utilisateurs d'AOD de 2015 couverts par le RPAM ayant un diagnostic de FANV, selon le nombre de mois consécutifs sans traitement (sans ordonnance active) dans l'année suivant l'amorce du traitement



3.3.1.5 Observance au traitement des nouveaux utilisateurs d'AOD de 2015 ayant un diagnostic de FANV

Le MPR total (concernant les 3 AOD à l'étude) était de 95,5 % chez les nouveaux utilisateurs persistants à 1 an et de 88,2 % chez tous les nouveaux utilisateurs. Le MPR était supérieur concernant l'apixaban, comparativement aux deux autres AOD. Comme on s'y attendait, au total et concernant les 3 AOD séparément, le MPR était toujours supérieur chez les nouveaux utilisateurs persistants à 1 an par rapport à celui mesuré chez l'ensemble des nouveaux utilisateurs (voir le tableau 21B).

3.3.1.6 Utilisation des services médicaux (épisodes de soins à l'urgence et hospitalisations) chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 ayant un diagnostic de FANV

Chez les nouveaux utilisateurs de 2015 ayant un diagnostic de FANV, parmi les 8 diagnostics d'intérêt à l'étude, les hospitalisations et les épisodes de soins à l'urgence pour des saignements gastro-intestinaux dans l'année suivant l'amorce du traitement étaient les plus fréquents, avec un taux de 16,3 pour 1000. Suivaient les hospitalisations et les épisodes de soins à l'urgence pour traiter un AVC ischémique ou un infarctus du myocarde, avec des taux de 13,4 et de 11,2 pour 1000 respectivement (voir le tableau 22B).

Les coefficients de variation (CV) des taux (pour 1000) d'hospitalisations et d'épisodes de soins à l'urgence dans l'année suivant l'amorce du traitement par type d'AOD étaient

généralement élevés, et ce, relativement à tous les diagnostics étudiés, d'où l'impossibilité de réaliser des comparaisons valides (voir le tableau 23B).

Concernant tous les hospitalisations et les épisodes de soins à l'urgence dans l'année suivant l'amorce du traitement associés aux 8 diagnostics étudiés, les taux (pour 1000) étaient généralement comparables entre les hommes et les femmes (voir le tableau 24B).

3.3.1.7 Mortalité toutes causes confondues suivant l'amorce du traitement chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 ayant un diagnostic de FANV

Au total, 228 décès sont survenus durant l'année suivant l'amorce du traitement chez les 8 409 nouveaux utilisateurs de warfarine ou d'AOD de 2015 ayant un diagnostic de FANV. On compte 745 décès dans ce même groupe lorsque l'on considère les 2 années suivant l'amorce du traitement. Dans la première de ces 2 années, relativement aux 4 anticoagulants étudiés, le taux de décès était le plus élevé chez les nouveaux utilisateurs de warfarine, soit 54,9 pour 1000, suivi de l'apixaban, soit 23,8 pour 1000. Dans les 2 années suivant l'amorce du traitement, la warfarine et l'apixaban ont encore affiché les 2 taux de décès les plus élevés, soit 153,2 pour 1000 et 88,1 pour 1000, respectivement (voir le tableau 25B).

Durant l'année suivant l'amorce du traitement, les taux de décès (mortalité toutes causes confondues) étaient supérieurs chez les personnes plus âgées, soit 30,3 pour 1000 utilisateurs de 75 à 84 ans et 61,6 pour 1000 utilisateurs de 85 ans et plus. Les taux (pour 1000) de mortalité toutes causes confondues étaient relativement comparables entre les deux sexes, quoique légèrement supérieurs chez les femmes (voir le tableau 26B).

3.3.2 Nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine ayant un diagnostic de TEV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO

3.3.2.1 Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 ayant un diagnostic de TEV et caractéristiques de leurs traitements

Concernant l'ensemble des 28 767 nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015, un diagnostic de TEV a été repéré dans les BDA relativement à 5 073 personnes. Seulement 11 personnes ayant un diagnostic de TEV ont amorcé un traitement par le dabigatran en 2015. Les nouveaux utilisateurs de warfarine et d'apixaban étaient en moyenne plus âgés que les nouveaux utilisateurs de rivaroxaban. En proportion, plus de femmes que d'hommes utilisaient la warfarine, le rivaroxaban ou l'apixaban à l'amorce de leur traitement. Il faut cependant se rappeler qu'une plus grande proportion de femmes (55 %) que d'hommes avait reçu un diagnostic de TEV. Environ le cinquième des nouveaux utilisateurs de warfarine ont utilisé 2 anticoagulants différents ou plus durant l'année suivant l'amorce de leur traitement, alors que ces proportions étaient de 9,3 % concernant le rivaroxaban et de 6,5 % concernant l'apixaban. Les nouveaux utilisateurs de warfarine et d'apixaban utilisaient un plus grand nombre de classes

pharmacothérapeutiques que les nouveaux utilisateurs de rivaroxaban. Les médecins de famille étaient les prescripteurs de plus de 57 % des nouveaux traitements par la warfarine, le rivaroxaban ou l'apixaban et les internistes, de plus de 21 % des nouveaux traitements par la warfarine, le rivaroxaban ou l'apixaban. Concernant les antécédents médicaux, l'hypertension artérielle était celui qui touchait les plus grandes proportions de nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic de TEV, et ce, relativement à chacun des 3 médicaments à l'étude. En comparaison avec le rivaroxaban, la warfarine et l'apixaban regroupaient de plus grandes proportions de nouveaux utilisateurs relativement à chacun des antécédents étudiés. En proportion, plus de nouveaux utilisateurs de warfarine (38,9 %) et d'apixaban (40,6 %) avaient un score CHADS₂ de 3 ou plus, comparativement aux nouveaux utilisateurs de rivaroxaban (23,3 %) (voir le tableau 27B).

3.3.2.2 Utilisation des services médicaux (épisodes de soins à l'urgence et hospitalisations) chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 ayant un diagnostic de TEV

Chez les nouveaux utilisateurs de 2015 ayant un diagnostic de TEV, parmi les 8 diagnostics d'intérêt à l'étude, les hospitalisations et les épisodes de soins à l'urgence pour la thrombose veineuse profonde survenus dans l'année suivant l'amorce du traitement étaient les plus fréquents, avec un taux de 134,9 pour 1000. Suivaient les hospitalisations et les épisodes de soins à l'urgence pour traiter une embolie pulmonaire ou des saignements gastro-intestinaux, avec des taux de 59,7 et 16,8 pour 1000, respectivement (voir le tableau 28B).

Chez les nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic de TEV, les coefficients de variation des taux (pour 1000) d'hospitalisations et d'épisodes de soins à l'urgence dans l'année suivant l'amorce du traitement par type d'AOD étaient généralement élevés, et ce, concernant tous les diagnostics étudiés, d'où l'impossibilité de réaliser des comparaisons valides (voir le tableau 29B).

Les taux (pour 1000) d'hospitalisations et d'épisodes de soins à l'urgence dans l'année suivant l'amorce du traitement diminuaient généralement avec l'âge relativement à la thrombose veineuse profonde et à l'embolie pulmonaire (voir le tableau 30B).

3.3.2.3 Mortalité toutes causes confondues suivant l'amorce du traitement chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 ayant un diagnostic de TEV

Au total, 113 décès sont survenus durant l'année suivant l'amorce du traitement chez les 5 073 nouveaux utilisateurs de warfarine ou d'AOD de 2015 ayant un diagnostic de TEV. On compte 325 décès dans ce même groupe lorsque l'on considère les 2 années suivant l'amorce du traitement. Dans la première de ces 2 années, le taux de décès (mortalité toutes causes confondues), relativement aux 4 anticoagulants étudiés, était le plus élevé chez les nouveaux utilisateurs de warfarine, soit 34,4 pour 1000. L'apixaban était associé au deuxième taux le plus élevé, soit 30,6 pour 1000. Dans les 2 années suivant l'amorce

du traitement, la warfarine et l'apixaban affichaient encore les taux de décès les plus élevés, soit 83,3 pour 1000 et 84,1 pour 1000 respectivement (voir le tableau 31B).

Durant l'année suivant l'amorce du traitement, les taux (pour 1000) de mortalité toutes causes confondues étaient supérieurs chez les personnes plus âgées et ils étaient comparables entre les deux sexes (voir le tableau 32B).

DISCUSSION

Principaux constats

Prévalence

La prévalence de l'usage des AOD ou de la warfarine, ajustée selon l'âge, a augmenté au cours des 11 années à l'étude, passant de 4,0 % en 2007 à 5,3 % en 2017. Un changement dans les tendances a été observé en 2010; c'est à partir de ce moment que les prévalences d'usage ajustées ont le plus augmenté. Cela correspond au moment des premières réclamations au RPAM pour le remboursement des AOD (premières réclamations au RPAM pour le remboursement du rivaroxaban en 2009 et premières réclamations au RPAM pour le remboursement du dabigatran en 2010).

Les analyses montrent que la prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage de la warfarine a diminué de 2007 à 2017 (surtout à partir de 2010-2011), alors que celle de l'usage des AOD a augmenté durant la même période. Cette tendance a également été observée dans d'autres territoires. En effet, un constat similaire a été réalisé aux États-Unis chez des patients de 65 ans et plus atteints de FANV durant la période de 2008 à 2014; une diminution graduelle de l'utilisation de la warfarine a été observée parallèlement à une augmentation de l'usage des AOD, le tout débutant aux alentours de 2010 [Alalwan *et al.*, 2017].

Autant en 2007 qu'en 2017, la prévalence d'usage des AOD et de la warfarine était plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Cela pourrait être expliqué par le fait que la prévalence de fibrillation auriculaire serait supérieure chez les hommes [Go *et al.*, 2001].

Incidence

L'incidence cumulée annuelle, ajustée selon l'âge, de la nouvelle utilisation d'un AOD ou de la warfarine a elle aussi augmenté (passant de 0,8 % en 2007 à 1,2 % en 2017).

L'incidence cumulée annuelle ajustée de la nouvelle utilisation de dabigatran a connu une légère augmentation de 2010 à 2012, pour ensuite connaître une diminution jusqu'à des incidences inférieures à 0,1 % de 2014 à 2017. Concernant le rivaroxaban et l'apixaban, l'incidence cumulée annuelle ajustée de leur nouvelle utilisation a augmenté graduellement. Dans l'étude de Rodriguez-Bernal et ses collaborateurs, des tendances similaires ont pu être constatées dans le nombre mensuel de nouveaux utilisateurs d'anticoagulants oraux atteints de fibrillation auriculaire au cours de la période allant de la fin de l'année 2011 aux premiers mois de l'année 2014 [Rodriguez-Bernal *et al.*, 2017].

Nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine

L'usage concomitant d'un AOD et du clopidogrel durant au moins 30 jours consécutifs dans l'année suivant l'amorce du traitement anticoagulant était peu fréquent (1,4 % des nouveaux utilisateurs d'AOD étaient concernés par cette association médicamenteuse),

ce qui est rassurant, vu les risques de saignement potentiellement associés à cette combinaison de médicaments. Une étude québécoise a d'ailleurs rapporté que l'utilisation concomitante de clopidogrel réduisait la probabilité d'utiliser un AOD (en comparaison avec la warfarine) chez de nouveaux utilisateurs d'un anticoagulant oral atteints de FANV [Brais *et al.*, 2017].

Une proportion très faible des nouveaux utilisateurs de 2015 a utilisé un AOD en concomitance avec un médicament ayant un potentiel élevé d'interaction médicamenteuse. Ces résultats semblent démontrer que les cliniciens se soucient du fait que ces associations médicamenteuses à risque élevé peuvent avoir de sérieuses conséquences.

En proportion, les nouveaux utilisateurs de dabigatran ou d'apixaban avaient plus souvent un antécédent de FANV, à la date index ou dans les 6 mois précédents, que les nouveaux utilisateurs de warfarine ou de rivaroxaban. D'un autre côté, toujours en proportion, les nouveaux utilisateurs de warfarine ou de rivaroxaban avaient plus souvent un antécédent de TVP ou d'EP, à la date index ou durant les 30 jours précédents, que les nouveaux utilisateurs de dabigatran ou d'apixaban. Cela reflète bien les indications de paiement des AOD par le RPAM, le dabigatran n'étant remboursé que pour traiter la FANV. Une étude canadienne réalisée à partir de données issues de BDA a permis de faire un constat similaire : le rivaroxaban était l'AOD le plus souvent prescrit dans une population adulte ayant reçu un nouveau diagnostic de TEV [Jun *et al.*, 2017].

Nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine ayant un diagnostic de FANV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO

Les nouveaux utilisateurs de warfarine et d'apixaban avaient les âges moyens les plus élevés parmi les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 ayant un diagnostic de FANV (77 et 76 ans, respectivement). En ce sens, Douros et ses collaborateurs ont conclu, dans une étude réalisée à partir de données issues des BDA de la RAMQ sur une population de personnes ayant un nouveau diagnostic de FANV, que les personnes les plus vieilles et chez lesquelles les risques thromboemboliques sont les plus élevés étaient moins susceptibles d'amorcer un traitement par un AOD qu'un traitement par un antagoniste de la vitamine K [Douros *et al.*, 2017].

Concernant les 3 AOD à l'étude, en comparaison avec les doses quotidiennes les plus élevées, les doses quotidiennes les plus faibles étaient le plus souvent reçues par des personnes plus âgées, des personnes qui avaient plus fréquemment un des antécédents médicaux étudiés ou des personnes ayant obtenu des scores CHADS₂ moyens et médians supérieurs. Ce sont donc les personnes les plus vulnérables qui ont reçu les doses les plus faibles d'AOD. Or, c'est plutôt la présence de critères spécifiques (variables selon l'AOD; âge, poids corporel, niveau de créatinine sérique, facteurs de risque hémorragique, utilisation d'inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P) qui devrait guider le clinicien dans le choix d'utiliser une dose réduite ou non. Il a été impossible de vérifier la présence de ces critères dans le portrait, mais des cliniciens experts consultés dans le cadre de la réalisation des GUO ont quand même exprimé des préoccupations

quant à un usage potentiellement trop répandu des doses quotidiennes réduites d'AOD, puisque celles-ci pourraient avoir une efficacité moindre que les doses usuelles [INESSS, 2019].

Plus de 25 % des nouveaux utilisateurs de warfarine et plus de 22 % des nouveaux utilisateurs de dabigatran ont changé de traitement dans l'année suivant leur date index, alors que plus de 90 % des nouveaux utilisateurs de rivaroxaban et d'apixaban ont continué le même traitement durant l'année suivant l'amorce de celui-ci. Peut-être que les particularités liées à l'usage de la warfarine, dont la surveillance fréquente de l'effet anticoagulant, amènent plus fréquemment un changement de traitement. De plus, dans l'étude de Maura et ses collaborateurs, les nouveaux utilisateurs de dabigatran ayant un diagnostic de FANV ont, eux aussi, changé plus souvent de traitement que les nouveaux utilisateurs de rivaroxaban ayant une FANV [Maura *et al.*, 2017].

La persistance au traitement pharmacologique mesurée à 1 an selon la méthode anniversaire était de 87,2 %. Ce résultat est plus élevé que celui d'autres études réalisées dans des populations ayant une FANV, dont une étude où la persistance à 1 an était estimée à 75,9 % (calculée selon la méthode anniversaire) [Mueller *et al.*, 2017], et une étude où la persistance au traitement par un AOD à 1 an était évaluée à 79,2 % [Martinez *et al.*, 2016]. Il est cependant comparable au résultat obtenu par Forslund et ses collaborateurs (persistance de 88,2 % à 1 an; la warfarine était incluse dans cette étude) [Forslund *et al.*, 2016]. À tous les moments de la mesure, la persistance était meilleure chez les nouveaux utilisateurs d'apixaban que chez les nouveaux utilisateurs de rivaroxaban ou de dabigatran, comme ce que rapporte l'étude de Mueller et ses collaborateurs [2017]. D'autres chercheurs ont eux aussi rapporté une meilleure persistance chez les utilisateurs d'apixaban, comparativement aux utilisateurs de rivaroxaban [Forslund *et al.*, 2016; Johnson *et al.*, 2016], de dabigatran [Forslund *et al.*, 2016; Johnson *et al.*, 2016] ou d'antagoniste de la vitamine K [Johnson *et al.*, 2016].

Dans le présent portrait, le MPR était supérieur pour l'apixaban comparativement aux deux autres AODs. Or, les nouveaux utilisateurs d'apixaban ayant un diagnostic de FANV étaient en moyenne plus âgés que les nouveaux utilisateurs de rivaroxaban ou de dabigatran ayant une FANV. L'hypothèse voulant que l'utilisation d'un pilulier, généralement recommandée aux patients plus âgés, ait favorisé une meilleure observance dans l'étude est plausible. Cela est corroboré par une plus grande proportion d'ordonnances dont la durée du traitement est de 7 jours chez les nouveaux utilisateurs d'apixaban que chez les nouveaux utilisateurs de rivaroxaban ou de dabigatran (les ordonnances dont la durée du traitement est de 7 jours sont généralement associées à un service en pilulier).

Nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine ayant un diagnostic de TEV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO

Les nouveaux utilisateurs de warfarine ou d'apixaban ayant un diagnostic de TEV semblaient plus fragiles que les nouveaux utilisateurs de rivaroxaban : ils utilisaient un plus grand nombre de classes pharmacothérapeutiques, ils étaient plus fréquemment

aux prises avec chacun des antécédents médicaux étudiés et ils avaient plus souvent un score CHADS₂ de 3 ou plus, comparativement aux nouveaux utilisateurs de rivaroxaban. Or, ces derniers, étant plus jeunes, étaient plus susceptibles d'être en bonne santé.

Épisodes de soins à l'urgence, hospitalisations et mortalité toutes causes confondues chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine ayant un diagnostic de FANV ou de TEV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO

Chez les nouveaux utilisateurs de 2015 ayant un diagnostic de FANV, relativement aux 8 diagnostics à l'étude, les hospitalisations et les épisodes de soins à l'urgence pour traiter des saignements gastro-intestinaux dans l'année suivant l'amorce du traitement étaient les plus fréquents, suivis par ces mêmes services pour traiter un AVC ischémique ou un infarctus du myocarde. D'un autre côté, chez les nouveaux utilisateurs de 2015 ayant un diagnostic de TEV, concernant les 8 diagnostics à l'étude, les hospitalisations et les épisodes de soins à l'urgence pour une récurrence de leur maladie dans l'année suivant l'amorce du traitement se démarquaient et étaient de loin les plus fréquents, avec des taux (pour 1000) de 134,9 pour la thrombose veineuse profonde et de 59,7 pour l'embolie pulmonaire. Les hospitalisations et les épisodes de soins à l'urgence dans l'année suivant l'amorce du traitement pour des saignements gastro-intestinaux venaient au troisième rang chez les nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic de TEV. Il est donc possible d'affirmer que, d'après les données disponibles, les saignements gastro-intestinaux sont les événements reliés à l'innocuité à l'origine du plus grand nombre d'épisodes de soins à l'urgence ou d'hospitalisations dans l'année suivant l'initiation du traitement avec un AOD ou la warfarine, autant chez les nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic de FANV que chez ceux ayant un diagnostic de TEV.

Le taux de décès (mortalité toutes causes confondues) dans l'année suivant l'amorce du traitement était plus élevé dans la population des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic de FANV que dans celle ayant un diagnostic de TEV, soit respectivement 27,1 pour 1000 et 22,3 pour 1000. L'écart était encore plus marqué lorsque la mortalité toutes causes confondues était mesurée dans les 2 années suivant l'amorce du traitement, avec des taux (pour 1000) de 88,6 et 64,1, respectivement. Ces écarts pourraient en partie être expliqués par l'âge plus élevé et la présence plus fréquente de comorbidité chez les nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic de FANV. Dans l'étude de Maura et ses collaborateurs, le taux de mortalité à 1 an rapporté s'élevait à 4,3 % (soit 43 pour 1 000) dans une population de nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic de FANV, ce qui est légèrement supérieur au taux calculé dans le présent portrait [Maura *et al.*, 2017].

Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été effectuées. La variation plus ou moins grande des résultats obtenus à la suite de ces analyses a permis d'évaluer leur robustesse.

Les personnes ayant amorcé un traitement par un AOD ou la warfarine ont été désignées comme de nouveaux utilisateurs en considérant qu'une nouvelle période d'usage correspondait à l'absence d'ordonnance de ces médicaments au cours des 365 jours précédant la date index. Or, certaines personnes pourraient ne pas avoir été de réels nouveaux utilisateurs et avoir consommé un AOD ou la warfarine antérieurement à ces 365 jours précédant la date index. Parmi les 28 767 personnes considérées comme des nouveaux utilisateurs selon la définition retenue dans le présent portrait, 3 276 (11,4 %) ont soumis au moins une réclamation pour le remboursement d'un AOD ou de la warfarine antérieurement au 365^e jour précédant leur date index.

Concernant l'étude des interactions médicamenteuses potentielles, l'effet d'exiger un usage concomitant durant au moins 10, 15 et 30 journées consécutives (au lieu de 7) a été analysé et concernant les combinaisons avec des médicaments qui font augmenter les risques de saignement, l'effet d'exiger un usage concomitant durant au moins 15, 45 et 60 journées consécutives (au lieu de 30) a été étudié. Bien sûr, les associations étaient légèrement plus fréquentes lorsque les mesures portaient sur de plus courtes périodes et elles étaient légèrement moins fréquentes lorsqu'elles portaient sur de plus longues périodes, mais les résultats demeuraient toujours proportionnels à ceux obtenus à partir des périodes retenues dans le cadre de cette étude. En effet, ce sont exactement les mêmes associations de médicaments qui se démarquaient.

L'effet d'une période plus longue ou plus courte que 6 mois (3 et 12 mois) sur la recherche du diagnostic de FANV dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO et d'une période plus longue ou plus courte que 30 jours (15 et 60 jours) sur la recherche des diagnostics de TVP et d'EP dans les BDA de la RAMQ ou dans le fichier MED-ECHO a aussi été évalué par des analyses de sensibilité. Le nombre de nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic de FANV ou de TEV variait très peu selon les différentes périodes testées, ce qui justifiait les choix méthodologiques effectués.

Dans le cadre de la mesure de l'observance au traitement anticoagulant, des analyses de sensibilité ont été effectuées en utilisant la mesure de la proportion de jours couverts (PJC) pour la comparer avec la mesure du MPR. Les résultats ainsi obtenus étaient similaires.

Forces et limites

La principale force de la présente étude résidait dans la taille des populations. Cette grande taille et une couverture à l'échelle provinciale limitaient les biais de sélection. De plus, cette étude n'a pas été affectée par un biais de rappel, susceptible de survenir lors d'enquêtes, et elle a fourni davantage de renseignements qu'une étude basée sur de simples statistiques de vente de médicaments. De plus, une revue exploratoire de la littérature ainsi qu'une consultation auprès d'experts cliniciens ont permis de déterminer tous les codes (codes diagnostiques et codes d'acte) à utiliser pour créer adéquatement les variables en lien avec les diagnostics d'intérêt.

Quant aux limites de l'étude, elles étaient surtout liées à l'utilisation de banques de données administratives, lesquelles sont conçues pour le paiement de services médicaux et pharmaceutiques et non pour soutenir la recherche.

Premièrement, les banques de données utilisées ne donnaient pas de renseignement sur l'ensemble de la population du Québec, mais seulement sur les personnes couvertes par la portion publique du RGAM. En effet, ces banques concernent seulement un peu plus de 40 % de la population de la province [Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), 2017]. De plus, pour répondre au deuxième et au troisième objectif spécifique de l'étude, la population étudiée comprenait les personnes inscrites à la portion publique du RGAM de façon continue pendant toute l'année précédant la date index et toute l'année suivant celle-ci. Or, certaines personnes pouvaient y être inscrites de façon discontinue, passant du régime public à un régime privé ou inversement.

Par ailleurs, des codes de diagnostic indiqués dans le fichier sur les services médicaux facturés à l'acte ont été recherchés. Ce fichier comprend un seul code de diagnostic par consultation médicale et son indication dans la demande de paiement est facultative. Par conséquent, l'absence d'un code diagnostique ne pouvait pas être interprétée comme une confirmation de l'absence de la condition médicale visée. Lorsqu'il était présent, ce code devait correspondre, en théorie, à la raison principale de la consultation. Il s'avérait impossible de connaître les diagnostics secondaires associés à la consultation. Cependant, cette possibilité a été réduite, dans la plupart des cas, par le fait que les diagnostics étaient recherchés sur une assez longue période et par le fait que le fichier MED-ECHO a été utilisé pour compléter l'information, lorsque cela était possible.

Il importe aussi de savoir que le fichier des services pharmaceutiques, administré par la RAMQ, comporte des données de facturation et non d'utilisation. L'information indiquait donc que le médicament a été facturé et vraisemblablement délivré, mais il était impossible de savoir si les personnes prenaient réellement leur médicament ni de quelle façon. Il a également été impossible d'évaluer l'utilisation des médicaments qui ont été payés par les patients eux-mêmes. Ce pourrait être le cas de médicaments inscrits à titre de médicaments d'exception, dont la RAMQ peut refuser le paiement si la demande ne satisfait pas aux critères établis ou encore le cas de médicaments qui ne sont pas inscrits dans la *Liste de médicaments* du RGAM. De plus, la consommation des produits pouvant être obtenus sans ordonnance, notamment l'AAS, certains AINS, le millepertuis, les antiacides et les antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine, n'a pas pu être évaluée.

Les personnes ayant amorcé un traitement par un AOD ou la warfarine ont été désignées comme de nouveaux utilisateurs en considérant qu'une nouvelle période d'usage correspondait à l'absence d'ordonnance de ces médicaments au cours des 365 jours précédant la date index, soit la date d'amorce du traitement. Or, 11,4 % des personnes considérées comme de nouveaux utilisateurs dans le cadre de ce portrait avaient déjà soumis une réclamation pour le remboursement d'un AOD ou de la warfarine antérieurement aux 365 jours précédant leur date index.

Lors de l'étude de l'utilisation des services médicaux (épisodes de soins à l'urgence et hospitalisations) et de la mortalité toutes causes confondues chez les nouveaux utilisateurs de 2015 ayant un diagnostic de FANV ou de TEV, les caractéristiques des patients différaient d'un groupe à l'autre. Ce déséquilibre entre les groupes est souvent

rapporté dans les études d'observation. Il devenait alors important de prendre en considération ces différences lors de l'interprétation des résultats.

Finalement, les données sur les paramètres cliniques (par exemple la présence de symptômes particuliers et l'intensité de ceux-ci, l'efficacité du traitement, etc.) et sur les paramètres comportementaux (par exemple les habitudes de vie) n'étaient pas disponibles dans les BDA utilisées. L'accès à ce type de données aurait permis de dresser un portrait plus juste des sujets à l'étude.

CONCLUSIONS

Le présent rapport avait pour objectif de dresser un portrait global de l'usage des AOD et de la warfarine chez les personnes de 18 ans et plus couvertes par le RPAM du Québec.

L'INESSS conclut ce qui suit :

- Parmi toutes les personnes de 18 ans et plus couvertes par le RPAM, la prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage d'un AOD ou de la warfarine est passée de 4,0 % en 2007 à 5,3 % en 2017.
- Un changement dans les tendances a été observé en 2010 : c'est à partir de ce moment que les prévalences d'usage ajustées ont le plus augmenté. La prévalence, ajustée selon l'âge, de l'usage de la warfarine a diminué de 2007 à 2017, surtout à partir de 2010-2011, alors que celle de l'usage des AOD a augmenté durant la même période.
- L'incidence cumulée annuelle, ajustée selon l'âge, de la nouvelle utilisation d'un AOD ou de la warfarine a elle aussi augmenté, passant de 0,8 % en 2007 à 1,2 % en 2017.
- Au cours de la période du 1^{er} décembre au 31 janvier 2015, 28 767 personnes de 18 ans et plus couvertes par le RPAM ont amorcé un nouveau traitement par un AOD ou la warfarine.
- Parmi les 28 767 nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015, un diagnostic de FANV a été repéré dans les BDA relativement à 8 409 personnes et un diagnostic de TEV, relativement à 5 073 personnes. Les caractéristiques des personnes et des traitements reçus variaient grandement entre ces deux groupes.

Malgré les limites associées à l'utilisation des BDA stockées à la RAMQ, le portrait ainsi dressé a permis de décrire l'ampleur de l'usage des anticoagulants oraux (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, warfarine) au Québec et de recenser les caractéristiques des utilisateurs et des traitements pharmacologiques qu'ils ont reçus. Les données recueillies permettent ainsi de donner aux cliniciens un aperçu de la situation et de situer leur pratique par rapport à ces résultats.

Ces données ont également été utiles lors de la réalisation des GUO. En effet, elles ont été l'une des sources d'informations contextuelles prises en considération dans l'élaboration des recommandations cliniques et elles ont permis la détermination de certaines mises en garde.

En conclusion, l'intérêt pour les AOD semble bien réel, possiblement en raison de leur facilité d'utilisation et de la disponibilité de données probantes quant à leur efficacité et à leur innocuité.

RÉFÉRENCES

- Alalwan AA, Voils SA, Hartzema AG. Trends in utilization of warfarin and direct oral anticoagulants in older adult patients with atrial fibrillation. *Am J Health Syst Pharm* 2017;74(16):1237-44.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):160S-198S.
- Brais C, Larochelle J, Turgeon MH, Blais L, Farand P, Perreault S, et al. Predictors of direct oral anticoagulants utilization for thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *J Pharm Pharm Sci* 2017;20:8-14.
- Caetano PA, Lam JM, Morgan SG. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: Examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin Ther* 2006;28(9):1411-24; discussion 1410.
- 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.
- Douros A, Renoux C, Coulombe J, Suissa S. Patterns of long-term use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Quebec observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26(12):1546-54.
- Forslund T, Wettermark B, Hjemdahl P. Comparison of treatment persistence with different oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72(3):329-38.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285(18):2370-5.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92.
- 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). Anticoagulothérapie chez l'adulte – Fibrillation auriculaire. [Outil d'aide à la décision]. Québec, Qc : INESSS; 2014. 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.
- Johnson ME, Lefevre C, Collings SL, Evans D, Kloss S, Ridha E, Maguire A. Early real-world evidence of persistence on oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: A cohort study in UK primary care. *BMJ Open* 2016;6(9):e011471.
- 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.
- Martinez C, Katholing A, Wallenhorst C, Freedman SB. Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC. A cohort study. *Thromb Haemost* 2016;115(1):31-9.
- Maura G, Pariente A, Alla F, Billionnet C. Adherence with direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation new users and associated factors: A French nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26(11):1367-77.
- Mueller T, Alvarez-Madrado S, Robertson C, Bennie M. Use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in Scotland: Applying a coherent framework to drug utilisation studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26(11):1378-86.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(10):883-91.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Rapport annuel de gestion 2016-2017. Québec, Qc : RAMQ; 2017. Disponible à : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/citoyens/fr/rapports/rappann1617.pdf>.
- Rodriguez-Bernal CL, Hurtado I, Garcia-Sempere A, Peiro S, Sanfelix-Gimeno G. Oral anticoagulants initiation in patients with atrial fibrillation: Real-world data from a population-based cohort. *Front Pharmacol* 2017;8:63.

ANNEXE A

Tableaux relatifs à la méthodologie

Tableau 1A Critères d'inclusion et d'exclusion permettant de repérer la fibrillation auriculaire non valvulaire dans les BDA de la RAMQ et dans le fichier MED-ECHO et différents codes correspondants

CRITÈRE D'INCLUSION	CODE CIM-9	CODE CIM-10-CA
Fibrillation auriculaire ou flutter auriculaire à la date index ou au cours des 6 mois précédant celle-ci	427.3	I48.X

Tableau 2A Conditions médicales et codes correspondants de la CIM-9

CRITÈRES D'EXCLUSION	CODE CIM-9	CODE CIM-10-CA	CODE D'ACTE
Fibrillation auriculaire valvulaire au cours de la période allant de la naissance jusqu'à la date index (y compris celle-ci) :			
➤ Maladies rhumatismales	391.X, 394.X, 395.X, 396.X, 397.X, 398.X	I01.X, I05.X, I06.X, I07.X, I08.X, I09.X	-
➤ Sténose mitrale non rhumatismale	424.0	I34.2	-
➤ Valvule cardiaque prothétique (mécanique)	V42.2, V43.3	Z95.2, Z95.4	-
➤ Remplacement / réparation de valvule cardiaque	-	-	4543, 4547, 4548, 4550, 4551, 4554, 4556, 4562, 4572, 4573, 4579, 4581, 4582, 4583
➤ Maladies congénitales	746.1, 746.5	Q23.2, Q23.4, Q23.8, Q23.9	-
Hyperthyroïdie/thyrotoxicose :			
- Présence d'un code diagnostique d'hyperthyroïdie / thyrotoxicose au cours des 365 jours précédant la date index	242.X	E05.X	-
OU			
- Présence d'une ordonnance de méthimazole (DC 40836) ou de propylthiouracil (DC 8242) au cours des 365 jours précédant la date index	-	-	-

CONDITION MÉDICALE	CODE CIM-9
TVP	451.X sauf 451.0, 452.X, 453.X sauf 453.1
EP	415.1
AVC ischémique	433.X, 434.X, 436.X
ICT	435.X
Infarctus du myocarde	410.X, 411.X
Insuffisance cardiaque	428.X
Hypertension artérielle	401.X, 402.X, 403.X, 404.X, 405.X
Diabète	250.X
Rétinopathie diabétique	362.0
Saignements gastro-intestinaux	531.0, 531.2, 531.4, 531.6, 532.0, 532.2, 532.4, 532.6, 533.0, 533.2, 533.4, 533.6, 534.0, 534.2, 534.4, 534.6, 569.3, 578.X
Saignements intracrâniens	430.X, 431.X, 432.X
Embolie et thrombose artérielles	444.X

Tableau 3A Conditions médicales et codes correspondants de la CIM-10-CA[†]

CONDITION MÉDICALE	CODE CIM-10-CA
TVP	I80.X sauf I80.0, I81.X, I82.X sauf I82.1
EP	I26.X
AVC ischémique	I63.X, I64.X
ICT	G45.X sauf G45.4
Infarctus du myocarde	I21.X, I22.X
Insuffisance cardiaque	I50.X
Hypertension artérielle	I10.X, I11.X, I12.X, I13.X, I15.X
Diabète	E10.X, E11.X, E13.X, E14.X
Rétinopathie diabétique	H36.0*, cette condition est également incluse dans plusieurs codes associés au diabète (E10-E14 avec le quatrième caractère .3)
Saignements gastro-intestinaux	K22.10, K22.12, K22.14, K22.16, K25.0, K25.2, K25.4, K25.6, K26.0, K26.2, K26.4, K26.6, K27.0, K27.2, K27.4, K27.6, K28.0, K28.2, K28.4, K28.6, K29.0, K31.80, K55.20, K62.5, K63.80, K92.0, K92.1, K92.2
Saignements intracrâniens	I60.X, I61.X, I62.X, S06.4, S06.5, S06.6
Embolie et thrombose artérielles	I74.X

[†] MED-ECHO a remplacé la CIM-9 par la CIM-10-CA en avril 2006.

Tableau 4A Dénominations communes et codes de dénomination commune ou sous-sous-classes AHFS des médicaments à l'étude

DÉNOMINATION COMMUNE (DC)	CODE DE DC	SOUS-SOUS-CLASSE AHFS
Warfarine	10218, 46604	-
Dabigatran	47802	-
Rivaroxaban	47756	-
Apixaban	47944	-
Nicoumalone	47653	-
AAS	143, 47595, 46353, 47751	-
Dipyridamole / AAS	47365, 46077	-
Clopidogrel	47307, 46486	-
AINS	-	28:08.04
Prasugrel	47834	-
Ticagrélor	47866	-
Amiodarone	45441	-
Clarithromycine	47018, 47292	-
Dronédarone	47804	-
ISRS (fluoxétine, citalopram, fluvoxamine, sertraline, paroxétine, escitalopram)	45504, 46543, 47317, 47553, 47971, 45633, 45630, 47061	-
IRSN (duloxétine, venlafaxine, desvenlafaxine)	47714, 47770, 46244, 47118	-
Fluconazole	45568, 46360	-
Kétoconazole	44801	-
Itraconazole	47051	-
Voriconazole	47538	-
Posaconazole	47698	-
Quinidine	8437, 8450, 8463, 8476, 18764, 46387	-
Rifampicine / rifampine	38834, 47244	-
Vérapamil	40550, 46573, 47440	-
Naproxène (AINS)	46152, 46335, 46626, 19752, 47890	-
Inhibiteurs de la protéase du VIH (atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir et combinaisons)	47479, 47623, 47632, 48026, 47543, 46314, 47167, 46714, 47397, 47293, 46475, 48052, 46313, 46519, 47158, 47306, 47585, 47170, 48037, 48061	-
Érythromycine	3458 (codes de forme 406 et 4234 seulement), 3471, 3484, 3497	-
Ritonavir (et combinaisons)	46714, 46313, 47170, 47397, 48037, 48052, 48061	-
IPP	-	56:28.36
Phénytoïne (et combinaisons)	43449, 43462, 46338	-
Carbamazépine	1404	-

DÉNOMINATION COMMUNE (DC)	CODE DE DC	SOUS-SOUS-CLASSE AHFS
Phénobarbital (et combinaisons)	7345, 7358, 17906, 19128, 46118, 46172, 46307, 46338, 46558, 46685	-
Aténolol (et combinaisons)	43670, 46325, 46315	-
Atorvastatine (et combinaisons)	46355, 47232, 47609	-
Charbon activé	11557, 45437, 45438, 46491	-
Cyclosporine	46329, 46375, 44060	-
Diltiazem	47247, 43228	-
Digoxine	2847	-
Esoméprazole (IPP)	47418	-
Pantoprazole (IPP)	47616, 46365, 47234	-
Famotidine	45460	-
Millepertuis	46476	-
Idarucizumab (antidote dabigatran)	48125	-
Tacrolimus	46483, 47152	-
Énoxaparine	47026	-
Daltéparine	47125, 46268	-
Nadroparine	47264	-
Tinzaparine	47098, 47163	-
Fondaparinux	47443	-

Tableau 5A Critères pour repérer la maladie rénale chronique dans les BDA de la RAMQ et dans le fichier MED-ECHO et les différents codes correspondants

Les nouveaux utilisateurs ont été considérés comme souffrant d'une maladie rénale chronique s'ils répondaient à au moins un des critères suivants :

	CODE CIM-9	CODE CIM-10-CA
Diagnostic de maladie rénale chronique au cours des cinq années précédant la date index	585.X	N18.X

OU

	CODE D'ACTE
présence d'un code d'acte relatif à la dialyse ou à l'hémodialyse au cours des 365 jours précédant la date index	147, 283, 284, 285, 287, 288, 290, 311, 332, 336, 337, 389, 419, 426, 427, 493, 494, 495, 15035, 15040, 15041, 15043, 15045, 15047, 15050, 15051, 15722

OU

	CODE DC
présence, au cours des 365 jours précédant la date index, d'une ordonnance de :	
- calcitriol ou	40589, à raison de 3 capsules par semaine
- sévélamer ou	47400, 47859, 46671
- lanthane ou	47667
- calcium ou	1664, 46666, 46523, 47351
	en comprimé ou en capsule (pour toutes les DC, utiliser seulement les codes de forme : 116, 203, 464) à une dose de plus de 1 500 mg de calcium élémentaire par jour
- alfacalcidol ou	41642
- cinacalcet ou	47521
- darbépoétine ou	46828, 47441, prescrite par un néphrologue (code de spécialité du prescripteur : 34)
- polystyrène	7787, 46451, 44931

ANNEXE B

Tableaux des résultats

Tableau 1B Statistiques générales sur la facturation des AOD et de la warfarine, de 2007 à 2017, chez les utilisateurs prévalents

Année	RPAM	Utilisateurs	Prévalence d'usage		Nombre annuel d'ordonnances*		Coût annuel†	
	Nombre	Nombre	brute (%)	ajustée‡ (%)	AOD et warfarine	Nombre annuel moyen par utilisateur	Médicament (\$)	Coût annuel moyen par utilisateur (\$)
2007	2 396 876	89 076	3,7	4,0	1 531 448	17,2	15 948 732	179
2008	2 426 889	91 985	3,8	4,1	1 728 810	18,8	16 084 283	175
2009	2 490 862	94 664	3,8	4,1	1 862 763	19,7	17 007 221	180
2010	2 548 404	98 961	3,9	4,1	2 023 182	20,4	18 321 970	185
2011	2 583 424	105 273	4,1	4,3	2 194 765	20,8	24 039 780	228
2012	2 662 094	112 845	4,2	4,4	2 396 904	21,2	36 072 248	320
2013	2 724 979	121 121	4,4	4,6	2 617 645	21,6	47 907 892	396
2014	2 785 520	129 519	4,6	4,8	2 818 384	21,8	64 417 769	497
2015	2 841 733	138 473	4,9	5,0	3 006 611	21,7	82 427 258	595
2016	2 906 595	148 882	5,1	5,2	3 234 579	21,7	101 819 196	684
2017	2 971 117	158 629	5,3	5,3	3 415 316	21,5	121 536 802	766

* Estimations en fonction des ordonnances délivrées annuellement

† Coût du médicament, y compris les honoraires du pharmacien

‡ Ajustée selon l'âge

Tableau 2B Statistiques générales sur la facturation de la warfarine, de 2007 à 2017, chez les utilisateurs prévalents

Année	RPAM	Utilisateurs	Prévalence d'usage		Nombre annuel d'ordonnances*		Coût annuel†	
	Nombre	Nombre	brute (%)	ajustée‡ (%)	Warfarine	Nombre annuel moyen par utilisateur	Médicament (\$)	Coût annuel moyen par utilisateur (\$)
2007	2 396 876	89 076	3,7	4,0	1 531 448	17,2	15 948 732	179
2008	2 426 889	91 985	3,8	4,1	1 728 810	18,8	16 084 283	175
2009	2 490 862	94 509	3,8	4,1	1 862 594	19,7	16 979 133	180
2010	2 548 404	97 194	3,8	4,1	2 021 151	20,8	17 979 902	185
2011	2 583 424	99 099	3,8	4,0	2 085 703	21,0	16 706 156	169
2012	2 662 094	93 392	3,5	3,7	2 089 668	22,4	16 058 608	172
2013	2 724 979	89 249	3,3	3,4	2 113 570	23,7	16 312 140	183
2014	2 785 520	80 946	2,9	3,0	2 006 150	24,8	15 455 115	191
2015	2 841 733	71 548	2,5	2,6	1 843 428	25,8	14 152 716	198
2016	2 906 595	62 856	2,2	2,2	1 684 878	26,8	12 802 771	204
2017	2 971 117	53 878	1,8	1,8	1 468 150	27,2	11 018 370	205

* Estimations en fonction des ordonnances délivrées annuellement

† Coût du médicament, y compris les honoraires du pharmacien

‡ Ajustée selon l'âge

Tableau 3B Statistiques générales sur la facturation des AOD, de 2007 à 2017, chez les utilisateurs prévalents

Année	RPAM	Utilisateurs	Prévalence d'usage		Nombre annuel d'ordonnances*		Coût annuel†	
	Nombre	Nombre	brute (%)	ajustée‡ (%)	AOD	Nombre annuel moyen par utilisateur	Médicament (\$)	Coût annuel moyen par utilisateur (\$)
2007	2 396 876	-	-	-	-	-	-	-
2008	2 426 889	-	-	-	-	-	-	-
2009	2 490 862	156	0,0	0,0	169	1,1	28 088	180
2010	2 548 404	1 803	0,1	0,1	2 031	1,1	342 068	190
2011	2 583 424	15 719	0,6	0,6	109 062	6,9	7 333 625	467
2012	2 662 094	24 998	0,9	1,0	307 236	12,3	20 013 640	801
2013	2 724 979	39 270	1,4	1,5	504 075	12,8	31 595 752	805
2014	2 785 520	56 576	2,0	2,1	812 234	14,4	48 962 654	865
2015	2 841 733	74 530	2,6	2,7	1 163 183	15,6	68 274 542	916
2016	2 906 595	93 767	3,2	3,3	1 549 701	16,5	89 016 425	949
2017	2 971 117	112 464	3,8	3,8	1 947 166	17,3	110 518 432	983

* Estimations en fonction des ordonnances délivrées annuellement

† Coût du médicament, y compris les honoraires du pharmacien

‡ Ajustée selon l'âge

Tableau 4B Statistiques générales sur la facturation du dabigatran, de 2007 à 2017, chez les utilisateurs prévalents

Année	RPAM	Utilisateurs	Prévalence d'usage		Nombre annuel d'ordonnances*		Coût annuel†	
	Nombre	Nombre	brute (%)	ajustée‡ (%)	Dabigatran	Nombre annuel moyen par utilisateur	Médicament (\$)	Coût annuel moyen par utilisateur (\$)
2007	2 396 876	-	-	-	-	-	-	-
2008	2 426 889	-	-	-	-	-	-	-
2009	2 490 862	-	-	-	-	-	-	-
2010	2 548 404	12	0,0	0,0	30	2,5	6 113	509
2011	2 583 424	12 696	0,5	0,5	105 523	8,3	6 738 134	531
2012	2 662 094	19 170	0,7	0,8	294 149	15,3	18 815 312	981
2013	2 724 979	19 858	0,7	0,8	331 297	16,7	21 350 514	1 075
2014	2 785 520	17 466	0,6	0,6	306 045	17,5	19 720 545	1 129
2015	2 841 733	15 134	0,5	0,5	268 435	17,7	17 498 416	1 156
2016	2 906 595	14 269	0,5	0,5	249 465	17,5	16 284 743	1 141
2017	2 971 117	13 701	0,5	0,5	243 480	17,8	15 814 945	1 154

* Estimations en fonction des ordonnances délivrées annuellement

† Coût du médicament, y compris les honoraires du pharmacien

‡ Ajustée selon l'âge

Tableau 5B Statistiques générales sur la facturation du rivaroxaban, de 2007 à 2017, chez les utilisateurs prévalents

Année	RPAM	Utilisateurs	Prévalence d'usage		Nombre annuel d'ordonnances*		Coût annuel†	
	Nombre	Nombre	brute (%)	ajustée‡ (%)	Rivaroxaban	Nombre annuel moyen par utilisateur	Médicament (\$)	Coût annuel moyen par utilisateur (\$)
2007	2 396 876	-	-	-	-	-	-	-
2008	2 426 889	-	-	-	-	-	-	-
2009	2 490 862	156	0,0	0,0	169	1,1	28 088	180
2010	2 548 404	1 791	0,1	0,1	2 001	1,1	335 956	188
2011	2 583 424	3 031	0,1	0,1	3 539	1,2	595 491	196
2012	2 662 094	6 481	0,2	0,3	13 087	2,0	1 198 328	185
2013	2 724 979	19 912	0,7	0,8	165 845	8,3	9 812 483	493
2014	2 785 520	30 456	1,1	1,1	355 404	11,7	20 547 433	675
2015	2 841 733	38 641	1,4	1,4	505 455	13,1	29 145 931	754
2016	2 906 595	45 475	1,6	1,6	620 647	13,6	35 818 822	788
2017	2 971 117	51 767	1,7	1,7	731 229	14,1	42 403 444	819

* Estimations en fonction des ordonnances délivrées annuellement

† Coût du médicament, y compris les honoraires du pharmacien

‡ Ajustée selon l'âge

Tableau 6B Statistiques générales sur la facturation de l'apixaban, de 2007 à 2017, chez les utilisateurs prévalents

Année	RPAM	Utilisateurs	Prévalence d'usage		Nombre annuel d'ordonnances*		Coût annuel†	
	Nombre	Nombre	brute (%)	ajustée‡ (%)	Apixaban	Nombre annuel moyen par utilisateur	Médicament (\$)	Coût annuel moyen par utilisateur (\$)
2007	2 396 876	-	-	-	-	-	-	-
2008	2 426 889	-	-	-	-	-	-	-
2009	2 490 862	-	-	-	-	-	-	-
2010	2 548 404	-	-	-	-	-	-	-
2011	2 583 424	-	-	-	-	-	-	-
2012	2 662 094	-	-	-	-	-	-	-
2013	2 724 979	1 973	0,1	0,1	6 933	3,5	432 754	219
2014	2 785 520	11 924	0,4	0,4	150 785	12,6	8 694 676	729
2015	2 841 733	24 073	0,8	0,9	389 293	16,2	21 630 196	899
2016	2 906 595	37 723	1,3	1,3	679 589	18,0	36 912 860	979
2017	2 971 117	51 175	1,7	1,7	972 457	19,0	52 300 044	1 022

* Estimations en fonction des ordonnances délivrées annuellement

† Coût du médicament, y compris les honoraires du pharmacien

‡ Ajustée selon l'âge

Tableau 7B Prévalence de l'usage des AOD et de la warfarine et variation annuelle moyenne, selon le type d'anticoagulant utilisé, de 2013 à 2017

Médicament	2013		2017		Variation annuelle moyenne (% et IC* à 95 %)	Valeur p
	Utilisateurs (Nombre)	Prévalence ajustée (%)	Utilisateurs (Nombre)	Prévalence ajustée (%)		
Total	121 121	4,6	158 629	5,3	3,8 (3,5; 4,1)	< 0,0001
Warfarine	89 249	3,4	53 878	1,8	-14,3 (-16,0; -12,6)	< 0,0001
AOD	39 270	1,5	112 464	3,8	24,4 (16,7; 32,7)	< 0,0001
Dabigatran	19 858	0,8	13 701	0,5	-12,0 (-15,4; -8,4)	< 0,0001
Rivaroxaban	19 912	0,8	51 767	1,7	20,1 (8,4; 33,1)	< 0,0001
Apixaban	1 973	0,1	51 175	1,7	60,4 (13,4; 127,0)	< 0,0001

* Intervalle de confiance

Tableau 8B Prévalence de l'usage de la warfarine et variation annuelle moyenne, de 2007 à 2017, selon certaines caractéristiques

Caractéristiques	2007		2017		Variation annuelle moyenne (% et IC* à 95 %)	Valeur p
	Utilisateurs (Nombre)	Prévalence ajustée (%)	Utilisateurs (Nombre)	Prévalence ajustée (%)		
Total	89 076	4,0	53 878	1,8	-7,1 (-9,6; -4,6)	< 0,0001
Âge (ans)						
18 à 54	5 375	0,5	2 705	0,2	-6,7 (-9,3; -4,1)	< 0,0001
55 à 64	8 893	2,3	4 828	1,0	-7,8 (-9,7; -5,8)	< 0,0001
65 à 74	27 612	5,4	14 940	2,0	-9,2 (-11,5; -6,8)	< 0,0001
75 à 84	35 037	10,6	18 420	4,7	-6,9 (-9,9; -3,7)	< 0,0001
85 et plus	12 159	13,7	12 985	8,8	-3,9 (-6,3; -1,5)	< 0,0001
Sexe						
Homme	44 245	4,9	28 029	2,2	-7,2 (-9,6; -4,7)	< 0,0001
Femme	44 831	3,4	25 849	1,5	-7,2 (-9,8; -4,5)	< 0,0001

* Intervalle de confiance

Tableau 9B Prévalence de l'usage des AOD et variation annuelle moyenne, de 2010 à 2017, selon certaines caractéristiques

Caractéristiques	2010		2017		Variation annuelle moyenne (% et IC* à 95 %)	Valeur p
	Utilisateurs (Nombre)	Prévalence ajustée (%)	Utilisateurs (Nombre)	Prévalence ajustée (%)		
Total	1 803	0,1	112 464	3,8	32,2 (20,0; 45,6)	< 0,0001
Âge (ans)						
18 à 54	105	0,0	4 293	0,4	39,6 (23,8; 57,5)	< 0,0001
55 à 64	337	0,1	9 392	1,9	30,9 (18,8; 44,3)	< 0,0001
65 à 74	850	0,2	38 143	5,0	29,8 (17,4; 43,4)	< 0,0001
75 à 84	475	0,1	40 531	10,3	31,3 (19,2; 44,7)	< 0,0001
85 et plus	36	0,0	20 105	13,6	38,4 (29,1; 48,4)	< 0,0001
Sexe						
Homme	755	0,1	58 372	4,5	32,0 (19,8; 45,5)	< 0,0001
Femme	1 048	0,1	54 092	3,2	32,1 (20,0; 45,3)	< 0,0001

* Intervalle de confiance

**Tableau 10B Caractéristiques des utilisateurs prévalents d'AOD ou de warfarine,
de 2007 et de 2017, couverts par le RPAM**

Caractéristiques	2007	2017
	Nombre (%)	Nombre (%)
Total	89 076 (100,0)	158 629 (100,0)
Âge (ans)		
18 à 34	786 (0,9)	973 (0,6)
35 à 44	1 330 (1,5)	1 569 (1,0)
45 à 54	3 259 (3,7)	4 186 (2,6)
55 à 64	8 893 (10,0)	13 691 (8,6)
65 à 74	27 612 (31,0)	50 958 (32,1)
75 à 84	35 037 (39,3)	55 975 (35,3)
85 et plus	12 159 (13,7)	31 277 (19,7)
Âge moyen (ans)	74	75
Âge médian (ans)	75	76
Sexe		
Homme	44 245 (49,7)	82 281 (51,9)
Femme	44 831 (50,3)	76 348 (48,1)
Catégorie d'assuré		
AD	9 463 (10,6)	14 111 (8,9)
PA	74 644 (83,8)	137 883 (86,9)
PAFDR	4 969 (5,6)	6 635 (4,2)
Région sociosanitaire de résidence		
01 Bas-Saint-Laurent	3 739 (4,2)	5 905 (3,7)
02 Saguenay–Lac-Saint-Jean	3 292 (3,7)	6 356 (4,0)
03 Capitale-Nationale	8 738 (9,8)	14 792 (9,3)
04 Mauricie et Centre-du-Québec	7 884 (8,9)	13 092 (8,3)
05 Estrie	5 928 (6,7)	11 017 (6,9)
06 Montréal	19 853 (22,3)	32 385 (20,4)
07 Outaouais	2 459 (2,8)	4 681 (3,0)
08 Abitibi-Témiscamingue	1 621 (1,8)	2 815 (1,8)
09 Côte-Nord	1 059 (1,2)	1 899 (1,2)
10/17/18 Nord-du-Québec / Nunavik / TCBJ	121 (0,1)	257 (0,2)
11 Gaspésie–Îles-de-la-Madeleine	1 944 (2,2)	3 126 (2,0)
12 Chaudière-Appalaches	5 672 (6,4)	9 452 (6,0)
13 Laval	4 128 (4,6)	7 852 (4,9)
14 Lanaudière	4 645 (5,2)	9 594 (6,0)
15 Laurentides	5 152 (5,8)	10 693 (6,7)
16 Montérégie	12 447 (14,0)	24 367 (15,4)
Région inconnue	394 (0,4)	346 (0,2)

Abréviations : AD : adhérent; PA : personne âgée de 65 ans et plus; PAFDR : prestataire d'une aide financière de dernier recours;
TCBJ : Terres Cries-de-la-Baie-James

**Tableau 11B Caractéristiques du traitement anticoagulant chez les utilisateurs
prévalents d'AOD ou de warfarine, de 2007 et 2017, couverts par le
RPAM**

Caractéristiques	2007	2017
	Nombre (%)	Nombre (%)
Total	89 076 (100,0)	158 629 (100,0)
Nombre d'anticoagulants différents pour une même personne		
1	89 076 (100,0)	147 129 (92,8)
2	0 (0,0)	11 122 (7,0)
3	0 (0,0)	364 (0,2)
4	0 (0,0)	14 (0,0)
Utilisation de bandelettes d'autosurveillance du temps de prothrombine		
Non	89 042 (100,0)	157 967 (99,6)
Oui	34 (0,0)	662 (0,4)
Spécialité du prescripteur de la première ordonnance repérée durant l'année à l'étude		
Médecin de famille	61 199 (68,7)	104 104 (65,6)
Cardiologue	13 845 (15,5)	28 333 (17,9)
Interniste	5 514 (6,2)	11 112 (7,0)
Hématologue	2 280 (2,6)	2 300 (1,4)
Oncologue	1 893 (2,1)	1 385 (0,9)
Néphrologue	883 (1,0)	866 (0,5)
Chirurgien cardiovasculaire et thoracique	700 (0,8)	790 (0,5)
Pneumologue	687 (0,8)	1 183 (0,7)
Chirurgien général	375 (0,4)	261 (0,2)
Chirurgien orthopédique	292 (0,3)	5 207 (3,3)
Neurologue	244 (0,3)	763 (0,5)
Autre spécialité	1 164 (1,3)	2 325 (1,5)

Tableau 12B Caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM, selon l'anticoagulant reçu à l'amorce du traitement

Caractéristiques	Warfarine		Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Total	6 459	100,0	798	100,0	13 916	100,0	7 594	100,0
Âge (ans)								
18 à 54	584	9,0	29	3,6	1 085	7,8	207	2,7
55 à 64	737	11,4	73	9,1	2 051	14,7	480	6,3
65 à 74	2 070	32,0	339	42,5	6 094	43,8	2 373	31,2
75 à 84	2 010	31,1	260	32,6	3 804	27,3	2 946	38,8
85 et plus	1 058	16,4	97	12,2	882	6,3	1 588	20,9
Âge moyen (ans)	72	-	73	-	70	-	76	-
Âge médian (ans)	74	-	74	-	71	-	77	-
Sexe								
Homme	3 355	51,9	448	56,1	6 605	47,5	3 715	48,9
Femme	3 104	48,1	350	43,9	7 311	52,5	3 879	51,1
Catégorie d'assuré								
AD	859	13,3	73	9,1	2 285	16,4	491	6,5
PA	5 125	79,3	693	86,8	10 764	77,3	6 882	90,6
PAFDR	475	7,4	32	4,0	867	6,2	221	2,9
Région sociosanitaire de résidence								
01 Bas-Saint-Laurent	216	3,3	11	1,4	722	5,2	232	3,1
02 Saguenay–Lac-Saint-Jean	255	3,9	34	4,3	734	5,3	254	3,3
03 Capitale-Nationale	632	9,8	29	3,6	1 184	8,5	684	9,0
04 Mauricie et Centre-du-Québec	612	9,5	23	2,9	1 260	9,1	531	7,0
05 Estrie	477	7,4	36	4,5	1 089	7,8	415	5,5
06 Montréal	1 368	21,2	252	31,6	2 312	16,6	2 004	26,4
07 Outaouais	188	2,9	88	11,0	490	3,5	226	3,0
08 Abitibi-Témiscamingue	95	1,5	22	2,8	433	3,1	80	1,1
09 Côte-Nord	90	1,4	7	0,9	232	1,7	45	0,6
10/17/18 Nord-du-Québec / Nunavik / TCBJ	16	0,2	0	0,0	39	0,3	9	0,1
11 Gaspésie–Îles-de-la-Madeleine	156	2,4	22	2,8	350	2,5	106	1,4
12 Chaudière-Appalaches	372	5,8	41	5,1	743	5,3	320	4,2
13 Laval	272	4,2	27	3,4	401	2,9	525	6,9
14 Lanaudière	404	6,3	41	5,1	697	5,0	425	5,6
15 Laurentides	375	5,8	44	5,5	933	6,7	554	7,3
16 Montérégie	912	14,1	120	15,0	2 271	16,3	1 172	15,4
Région inconnue	19	0,3	< 5	0,1	26	0,2	12	0,2

Abréviations : AD : adhérent; PA : personne âgée de 65 ans et plus; PAFDR : prestataire d'une aide financière de dernier recours;
TCBJ : Terres Cries-de-la-Baie-James

Tableau 13B Caractéristiques du traitement anticoagulant chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM, selon l'anticoagulant reçu à l'amorce du traitement

Caractéristiques	Warfarine		Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Total	6 459	100,0	798	100,0	13 916	100,0	7 594	100,0
Nombre d'anticoagulants différents pour une même personne								
1	5 314	82,3	634	79,4	13 067	93,9	7 085	93,3
2	1 092	16,9	153	19,2	798	5,7	475	6,3
3	51	0,8	11	1,4	49	0,4	33	0,4
4	< 5	0,0	0	0,0	< 5	0,0	< 5	0,0
Utilisation de bandelettes d'autosurveillance du temps de prothrombine								
Non	6 435	99,6	798	100,0	13 916	100,0	7 593	100,0
Oui	24	0,4	0	0,0	0	0,0	< 5	0,0
Usage d'un nouveau traitement par un IPP à la date index								
Non	4 088	63,3	659	82,6	11 945	85,8	5 798	76,3
Oui	2 371	36,7	139	17,4	1 971	14,2	1 796	23,7
Usage d'un nouveau traitement par un IPP dans les trois mois suivant la date index								
Non	2 465	38,2	460	57,6	8 090	58,1	3 727	49,1
Oui	3 994	61,8	338	42,4	5 826	41,9	3 867	50,9
Nombre de classes pharmacothérapeutiques								
Aucune	261	4,0	26	3,3	426	3,1	181	2,4
1 à 3	1 147	17,8	195	24,4	3 415	24,5	1 349	17,8
4 à 6	2 293	35,5	356	44,6	5 834	41,9	3 064	40,3
7 à 9	2 020	31,3	196	24,6	3 470	24,9	2 410	31,7
10 et plus	738	11,4	25	3,1	771	5,5	590	7,8
Spécialité du prescripteur de l'ordonnance à la date index								
Médecin de famille	3 520	54,5	377	47,2	6 139	44,1	3 382	44,5
Cardiologue	1 007	15,6	335	42,0	1 844	13,3	3 042	40,1
Interniste	755	11,7	48	6,0	2 108	15,1	792	10,4
Chirurgien cardiovasculaire et thoracique	396	6,1	< 5	0,3	24	0,2	17	0,2
Pneumologue	139	2,2	< 5	0,5	286	2,1	36	0,5
Hématologue	137	2,1	< 5	0,4	45	0,3	11	0,1
Oncologue	85	1,3	0	0,0	43	0,3	9	0,1
Néphrologue	86	1,3	< 5	0,1	8	0,1	6	0,1
Chirurgien général	28	0,4	< 5	0,3	33	0,2	26	0,3
Chirurgien orthopédique	34	0,5	13	1,6	3 170	22,8	8	0,1
Neurologue	68	1,1	7	0,9	30	0,2	152	2,0
Autre spécialité	204	3,2	6	0,8	186	1,3	113	1,5

Tableau 14B Nombre de nouveaux utilisateurs de 2015 couverts par le RPAM, ayant fait un usage concomitant[†] d'un AOD et d'un médicament qui fait augmenter les risques de saignement*

Usage concomitant	Nouveaux utilisateurs (N = 22 308)	
	Nombre	%
AAS	2 479	11,1
Dipyridamole / AAS	< 5	0,0
Clopidogrel	303	1,4
AINS	2 581	11,6
Prasugrel	0	0,0
Ticagrélor	9	0,0

[†] Usage concomitant durant au moins 30 jours consécutifs dans l'année suivant la date index.

* Parmi ceux ayant amorcé leur traitement par un AOD

Tableau 15B Nombre de nouveaux utilisateurs de 2015 couverts par le RPAM, ayant fait un usage concomitant[†] d'un AOD et d'un médicament ayant un potentiel d'interaction médicamenteuse*

Usage concomitant	Anticoagulant utilisé à l'amorce du traitement					
	Dabigatran (N = 798)		Rivaroxaban (N = 13 916)		Apixaban (N = 7 594)	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Amiodarone	52	6,5	391	2,8	728	9,6
Clarithromycine	11	1,4	129	0,9	99	1,3
Dronédarone	0	0,0	< 5	0,0	0	0,0
ISRS [‡]	87	10,9	1 140	8,2	849	11,2
IRSN [‡]	24	3,0	664	4,8	366	4,8
Fluconazole	< 5	0,3	31	0,2	26	0,3
Kétoconazole	< 5	0,5	44	0,3	49	0,6
Itraconazole	0	0,0	< 5	0,0	< 5	0,0
Voriconazole	0	0,0	< 5	0,0	< 5	0,0
Posaconazole	0	0,0	0	0,0	< 5	0,0
Quinidine	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Rifampicine / rifampine	0	0,0	< 5	0,0	< 5	0,0
Vérapamil	9	1,1	95	0,7	66	0,9
Naproxène (AINS)	13	1,6	378	2,7	135	1,8
Inhibiteurs de la protéase du VIH [§]	< 5	0,4	< 5	0,0	< 5	0,0
Érythromycine	0	0,0	< 5	0,0	< 5	0,0
Ritonavir (et combinaisons)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
IPP	387	48,5	5 153	37,0	4 259	56,1
Phénytoïne (et combinaisons)	< 5	0,5	41	0,3	24	0,3
Carbamazépine	5	0,6	34	0,2	32	0,4
Phénobarbital (et combinaisons)	0	0,0	12	0,1	6	0,1
Aténolol (et combinaisons)	32	4,0	377	2,7	297	3,9
Atorvastatine (et combinaisons)	242	30,3	2 687	19,3	2 515	33,1
Charbon activé	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Cyclosporine	< 5	0,1	42	0,3	29	0,4
Diltiazem	107	13,4	979	7,0	1 052	13,9
Digoxine	88	11,0	477	3,4	679	8,9
Esoméprazole (IPP)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Pantoprazole (IPP)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Famotidine	0	0,0	5	0,0	< 5	0,0
Millepertuis	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tacrolimus	< 5	0,3	21	0,2	20	0,3
Énoxaparine	0	0,0	44	0,3	14	0,2
Daltéparine	< 5	0,1	72	0,5	28	0,4
Nadroparine	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tinzaparine	0	0,0	31	0,2	< 5	0,1
Fondaparinux	0	0,0	< 5	0,0	0	0,0

[†] Usage concomitant durant au moins 7 jours consécutifs dans l'année suivant la date index. La combinaison implique seulement le même AOD que celui utilisé à l'amorce du traitement.

* Parmi ceux ayant amorcé leur traitement par un AOD

[‡] fluoxétine, citalopram, fluvoxamine, sertraline, paroxétine, escitalopram

[§] duloxétine, venlafaxine, desvenlafaxine

[§] atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir et combinaisons

Abréviations : ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine; IRSN : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline;

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien; VIH : virus de l'immunodéficience humaine; IPP : inhibiteur de la pompe à protons

Tableau 16B Répartition des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM, selon certaines conditions médicales à la date index ou au cours de la période précédant celle-ci

Antécédents médicaux	Anticoagulant utilisé à l'amorce du traitement							
	Warfarine (N = 6 459)		Dabigatran (N = 798)		Rivaroxaban (N = 13 916)		Apixaban (N = 7 594)	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
FANV à la date index ou au cours des 6 mois précédents	1 384	21,4	396	49,6	2 803	20,1	3 826	50,4
TVP à la date index ou au cours des 30 jours précédents	1 041	16,1	7	0,9	1 704	12,2	297	3,9
EP à la date index ou au cours des 30 jours précédents	970	15,0	<5	0,5	1 252	9,0	269	3,5
AVC ischémique au cours des 365 jours précédant la date index	681	10,5	50	6,3	452	3,2	711	9,4
Ischémie cérébrale transitoire au cours des 365 jours précédant la date index	203	3,1	15	1,9	169	1,2	257	3,4
Infarctus du myocarde au cours des 5 années précédant la date index	2 082	32,2	103	12,9	1 391	10,0	1 405	18,5
Insuffisance cardiaque au cours des 5 années précédant la date index	2 186	33,8	150	18,8	1 471	10,6	1 963	25,8
Hypertension artérielle au cours des 5 années précédant la date index	4 750	73,5	547	68,5	8 994	64,6	5 673	74,7
Antécédent de diabète	2 388	37,0	220	27,6	3 578	25,7	2 447	32,2
Antécédent de maladie rénale chronique	1 848	28,6	70	8,8	1 055	7,6	1 211	15,9
Score CHADS₂								
0	513	7,9	65	8,1	2 211	15,9	413	5,4
1	1 032	16,0	199	24,9	4 020	28,9	1 206	15,9
2	1 609	24,9	246	30,8	3 984	28,6	2 027	26,7
3	1 503	23,3	148	18,5	2 081	15,0	1 803	23,7
4	994	15,4	83	10,4	1 034	7,4	1 193	15,7
5	560	8,7	43	5,4	480	3,4	694	9,1
6	248	3,8	14	1,8	106	0,8	258	3,4

Abréviations : FANV : fibrillation auriculaire non valvulaire; TVP : thrombose veineuse profonde; EP : embolie pulmonaire; AVC : accident vasculaire cérébral

**Tableau 17B Répartition des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015
couverts par le RPAM, ayant un diagnostic de FANV, selon certaines
caractéristiques**

Caractéristiques	Anticoagulant utilisé à l'amorce du traitement							
	Warfarine		Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Total	1 384	100,0	396	100,0	2 803	100,0	3 826	100,0
Âge (ans)								
18 à 54	23	1,7	17	4,3	123	4,4	73	1,9
55 à 64	88	6,4	39	9,8	269	9,6	228	6,0
65 à 74	411	29,7	162	40,9	1 256	44,8	1 294	33,8
75 à 84	514	37,1	139	35,1	887	31,6	1 426	37,3
85 et plus	348	25,1	39	9,8	268	9,6	805	21,0
Âge moyen (ans)	77		73		72		76	
Âge médian (ans)	78		74		73		77	
Sexe								
Homme	713	51,5	223	56,3	1 570	56,0	1 814	47,4
Femme	671	48,5	173	43,7	1 233	44,0	2 012	52,6
Catégorie d'assuré								
AD	67	4,8	41	10,4	296	10,6	221	5,8
PA	1 269	91,7	339	85,6	2 408	85,9	3 509	91,7
PAFDR	48	3,5	16	4,0	99	3,5	96	2,5
Nombre d'anticoagulants différents pour une même personne								
1	1 027	74,2	308	77,8	2 530	90,3	3 587	93,8
2	334	24,1	84	21,2	250	8,9	220	5,8
3	22	1,6	< 5	1,0	22	0,8	18	0,5
4	< 5	0,1	0	0,0	< 5	0,0	< 5	0,0
Nombre de classes pharmacothérapeutiques								
Aucune	37	2,7	14	3,5	106	3,8	95	2,5
1 à 3	196	14,2	106	26,8	748	26,7	750	19,6
4 à 6	497	35,9	176	44,4	1 165	41,6	1 564	40,9
7 à 9	491	35,5	92	23,2	659	23,5	1 166	30,5
10 et plus	163	11,8	8	2,0	125	4,5	251	6,6
Spécialité du prescripteur								
Médecin de famille	825	59,6	180	45,5	1 395	49,8	1 750	45,7
Cardiologue	299	21,6	186	47,0	946	33,7	1 573	41,1
Interniste	126	9,1	21	5,3	348	12,4	347	9,1
Autre spécialité	134	9,7	9	2,3	114	4,1	156	4,1

Abréviations : AD : adhérent; PA : personne âgée de 65 ans et plus; PAFDR : prestataire d'une aide financière de dernier recours

Tableau 17B (suite) Répartition des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM, ayant un diagnostic de FANV, selon certaines caractéristiques (suite)

Caractéristiques	Anticoagulant utilisé à l'amorce du traitement							
	Warfarine		Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Antécédents médicaux								
AVC ischémique au cours des 365 jours précédant la date index	171	12,4	20	5,1	138	4,9	335	8,8
Ischémie cérébrale transitoire au cours des 365 jours précédant la date index	53	3,8	< 5	1,0	62	2,2	129	3,4
Infarctus du myocarde au cours des 5 années précédant la date index	459	33,2	41	10,4	328	11,7	604	15,8
Insuffisance cardiaque au cours des 5 années précédant la date index	503	36,3	62	15,7	444	15,8	871	22,8
Hypertension artérielle au cours des 5 années précédant la date index	1 137	82,2	275	69,4	1 869	66,7	2 864	74,9
Antécédent de diabète	554	40,0	102	25,8	752	26,8	1 177	30,8
Antécédent de maladie rénale chronique	498	36,0	36	9,1	219	7,8	565	14,8
Score CHADS₂								
0	38	2,7	37	9,3	318	11,3	219	5,7
1	146	10,5	114	28,8	724	25,8	690	18,0
2	368	26,6	115	29,0	812	29,0	1 052	27,5
3	362	26,2	74	18,7	514	18,3	898	23,5
4	257	18,6	33	8,3	278	9,9	575	15,0
5	148	10,7	17	4,3	129	4,6	301	7,9
6	65	4,7	6	1,5	28	1,0	91	2,4

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral

Tableau 18B Répartition des caractéristiques des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM, ayant un diagnostic de FANV, selon la dose de l'AOD reçu à l'amorce du traitement*

Caractéristiques	Dabigatran				Rivaroxaban				Apixaban			
	110 mg BID		150 mg BID		15 mg DIE		20 mg DIE		2,5 mg BID		5 mg BID	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Total	161	100,0	231	100,0	440	100,0	2 307	100,0	1 160	100,0	2 618	100,0
Âge (ans)												
18 à 54	< 5	0,6	16	6,9	< 5	0,5	120	5,2	< 5	0,2	71	2,7
55 à 64	< 5	0,6	37	16,0	6	1,4	260	11,3	13	1,1	214	8,2
65 à 74	27	16,8	134	58,0	59	13,4	1 164	50,5	60	5,2	1 219	46,6
75 à 84	94	58,4	44	19,0	219	49,8	655	28,4	493	42,5	916	35,0
85 et plus	38	23,6	0	0,0	154	35,0	108	4,7	592	51,0	198	7,6
Âge moyen (ans)	80		68		82		71		84		73	
Âge médian (ans)	80		69		82		71		85		73	
Sexe												
Homme	79	49,1	142	61,5	182	41,4	1 364	59,1	386	33,3	1 405	53,7
Femme	82	50,9	89	38,5	258	58,6	943	40,9	774	66,7	1 213	46,3
Antécédents médicaux												
AVC ischémique au cours des 365 jours précédant la date index	9	5,6	11	4,8	23	5,2	112	4,9	102	8,8	230	8,8
Ischémie cérébrale transitoire au cours des 365 jours précédant la date index	< 5	1,2	< 5	0,9	13	3,0	49	2,1	39	3,4	88	3,4
Infarctus du myocarde au cours des 5 années précédant la date index	23	14,3	17	7,4	76	17,3	245	10,6	226	19,5	363	13,9
Insuffisance cardiaque au cours des 5 années précédant la date index	32	19,9	28	12,1	111	25,2	323	14,0	344	29,7	515	19,7
Hypertension artérielle au cours des 5 années précédant la date index	130	80,7	141	61,0	333	75,7	1 492	64,7	966	83,3	1 864	71,2
Antécédent de diabète	42	26,1	59	25,5	136	30,9	601	26,1	354	30,5	811	31,0
Antécédent de maladie rénale chronique	25	15,5	11	4,8	90	20,5	124	5,4	295	25,4	258	9,9
Score CHADS₂												
0	5	3,1	32	13,9	9	2,0	305	13,2	< 5	0,3	212	8,1
1	17	10,6	96	41,6	36	8,2	673	29,2	80	6,9	604	23,1
2	56	34,8	57	24,7	144	32,7	647	28,0	314	27,1	726	27,7
3	46	28,6	28	12,1	128	29,1	375	16,3	331	28,5	553	21,1
≥4	37	23,0	18	7,8	123	28,0	307	13,3	431	37,2	523	20,0
Moyenne	2,7		1,6		2,9		1,9		3,2		2,3	
Médiane	3		1		3		2		3		2	

* Les personnes qui ont utilisé, pendant un suivi d'un an, des doses différentes de l'AOD reçu à l'amorce de leur traitement sont exclues (1,5 %).
Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral

Tableau 19B Persistance* de l'usage des AOD dans l'année suivant l'amorce du traitement chez les nouveaux utilisateurs de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de FANV†

Persistance au traitement	AOD (N = 6 686) %	Dabigatran (N = 302) %	Rivaroxaban (N = 2 480) %	Apixaban (N = 3 497) %
2 mois	93,7	88,4	92,6	95,3
4 mois	91,0	84,8	89,4	93,1
6 mois	90,3	87,1	87,8	92,8
8 mois	88,9	84,8	86,7	90,8
10 mois	87,6	84,8	85,2	89,8
12 mois	87,2	84,4	85,0	88,8

*Persistance mesurée chez les nouveaux utilisateurs ayant amorcé leur traitement par un AOD et n'ayant reçu que des ordonnances d'AOD par la suite.

†Les utilisateurs décédés au cours de l'année sont exclus des analyses (N = 152; 2,2 %)

Tableau 20 B Répartition des nouveaux utilisateurs d'AOD de 2015 couverts par le RPAM, ayant un diagnostic de FANV, selon le plus grand nombre de jours consécutifs sans traitement (sans ordonnance active) dans l'année suivant l'amorce du traitement, et évaluation de leur persistance à 1 an

Temps consécutif sans traitement	Nouveaux utilisateurs (N = 6 686) Nombre (%)	Nouveaux utilisateurs persistants à 1 an Nombre (%)
0 jour (aucun arrêt)	305 (4,6)	305 (100,0)
1 à 6 jours	2 658 (39,8)	2 657 (100,0)
1 semaine à < 1 mois	2 255 (33,7)	2 210 (98,0)
1 mois à < 2 mois	495 (7,4)	419 (84,6)
2 mois à < 3 mois	143 (2,1)	91 (63,6)
3 mois à < 6 mois	300 (4,5)	114 (38,0)
6 mois à < 12 mois	530 (7,9)	36 (6,8)

Tableau 21B Observance de l'usage des AOD dans l'année suivant l'amorce du traitement chez les nouveaux utilisateurs de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de FANV

AOD	Observance mesurée par le MPR *†			
	Chez les nouveaux utilisateurs persistants à 1 an		Chez tous les nouveaux utilisateurs	
	MPR (%)	MPR ≥ 80 %	MPR (%)	MPR ≥ 80 %
Total	95,5	93,5	88,2	83,0
Dabigatran	95,0	94,1	84,4	80,5
Rivaroxaban	95,8	94,5	86,5	81,6
Apixaban	95,9	93,9	90,1	85,0

* Les personnes décédées dans l'année suivant l'amorce du traitement sont exclues des analyses.

† Les jours de chevauchement de deux ordonnances sont comptabilisés dans le nombre total de jours couverts et ce total est tronqué à 365 jours pour éviter d'obtenir des proportions supérieures à 100 %.

Tableau 22B Hospitalisations et épisodes de soins à l'urgence dans l'année suivant l'amorce du traitement relatifs à l'un des 8 diagnostics à l'étude, chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de FANV

Hospitalisations et épisodes de soins à l'urgence relatifs à l'un des 8 diagnostics suivants	Anticoagulants	
	Nouveaux utilisateurs (N = 8 409)	Taux (/1000)
Saignements gastro-intestinaux	133	16,3
Saignements intracrâniens	41	5,0
AVC ischémique	110	13,4
Ischémie cérébrale transitoire	53	6,5
Thrombose veineuse profonde	37	4,5*
Embolie pulmonaire	29	3,5*
Embolie et thrombose artérielles	12	1,5*
Infarctus du myocarde	92	11,2

* À interpréter avec prudence : coefficient de variation (CV) de 16,6 % à 33,3 %

Tableau 23B Hospitalisations et épisodes de soins à l'urgence dans l'année suivant l'amorce du traitement relatifs à l'un des 8 diagnostics à l'étude, chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de FANV, selon l'anticoagulant reçu à l'amorce du traitement

Hospitalisations et épisodes de soins à l'urgence relatifs à l'un des 8 diagnostics suivants	Warfarine		Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
	Nouveaux utilisateurs (N = 1 384)	Taux (/1000)	Nouveaux utilisateurs (N = 396)	Taux (/1000)	Nouveaux utilisateurs (N = 2 803)	Taux (/1000)	Nouveaux utilisateurs (N = 3 826)	Taux (/1000)
Saignements gastro-intestinaux	36	27,6*	5	n. p.	44	16,0	48	12,9
Saignements intracrâniens	12	9,1*	< 5	n. p.	14	5,1*	14	3,7*
AVC ischémique	20	15,2*	5	n. p.	32	11,6*	53	14,2
Ischémie cérébrale transitoire	8	n. p.	< 5	n. p.	16	5,8*	25	6,7*
Thrombose veineuse profonde	12	9,1*	< 5	n. p.	13	4,7*	10	2,7*
Embolie pulmonaire	7	n. p.	< 5	n. p.	10	n. p.	11	2,9*
Embolie et thrombose artérielles	< 5	n. p.	0	-	6	n. p.	< 5	n. p.
Infarctus du myocarde	22	16,8*	< 5	n. p.	25	9,1*	42	11,2

* À interpréter avec prudence : CV de 16,6 % à 33,3 %

n. p. : valeur non présentée (CV supérieur à 33,3 %)

Tableau 24B Hospitalisations et épisodes de soins à l'urgence dans l'année suivant l'amorce du traitement relatifs à l'un des 8 diagnostics à l'étude, chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de FANV, selon l'âge et le sexe

Caractéristiques	Nouveaux utilisateurs	Saignements gastro-intestinaux		Saignements intracrâniens		AVC ischémique		Ischémie cérébrale transitoire	
	Total	Nouveaux utilisateurs	Taux (/1000)	Nouveaux utilisateurs	Taux (/1000)	Nouveaux utilisateurs	Taux (/1000)	Nouveaux utilisateurs	Taux (/1000)
Total	8 409	133	16,3	41	5,0	110	13,4	53	6,5
Âge (ans)									
18 à 54	236	< 5	n. p.	< 5	n. p.	< 5	n. p.	0	-
55 à 64	624	6	n. p.	0	-	6	n. p.	< 5	n. p.
65 à 74	3 123	37	12,0	8	n. p.	27	8,8*	11	3,6*
75 à 84	2 966	59	20,6	18	6,2*	50	17,4	19	6,6*
85 et plus	1 460	29	21,1*	14	10,1*	24	17,4*	19	13,8*
Sexe									
Homme	4 320	68	16,2	23	5,4	52	12,3	25	5,9*
Femme	4 089	65	16,4	18	4,5	58	14,6	28	7,0*

* À interpréter avec prudence : CV de 16,6 % à 33,3 %

n. p. : valeur non présentée (CV supérieur à 33,3%)

Tableau 24B (suite) Hospitalisations et épisodes de soins à l'urgence dans l'année suivant l'amorce du traitement relatifs à l'un des 8 diagnostics à l'étude, chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de FANV, selon l'âge et le sexe (suite)

Caractéristiques	Nouveaux utilisateurs	Thrombose veineuse profonde		Embolie pulmonaire		Embolie et thrombose artérielles		Infarctus du myocarde	
	Total	Nouveaux utilisateurs	Taux (/1000)	Nouveaux utilisateurs	Taux (/1000)	Nouveaux utilisateurs	Taux (/1000)	Nouveaux utilisateurs	Taux (/1000)
Total	8 409	37	4,5	29	3,5*	12	1,5*	92	11,2
Âge (ans)									
18 à 54	236	< 5	n. p.	< 5	n. p.	0	-	< 5	n. p.
55 à 64	624	< 5	n. p.	5	n. p.	< 5	n. p.	< 5	n. p.
65 à 74	3 123	18	5,8*	12	3,9*	6	n. p.	32	10,4*
75 à 84	2 966	12	4,1*	< 5	n. p.	< 5	n. p.	38	13,2
85 et plus	1 460	< 5	n. p.	8	n. p.	0	-	18	13,0*
Sexe									
Homme	4 320	21	5,0*	12	2,8*	6	n. p.	43	10,2
Femme	4 089	16	4,0*	17	4,3*	6	n. p.	49	12,3

* À interpréter avec prudence : CV de 16,6 % à 33,3 %
n. p. : valeur non présentée (CV supérieur à 33,3%).

Tableau 25B Mortalité toutes causes confondues suivant l'amorce du traitement chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de FANV, selon l'anticoagulant utilisé à l'amorce du traitement

Anticoagulant utilisé à l'amorce du traitement	Nouveaux utilisateurs	Décès dans l'année suivant l'amorce du traitement		Décès dans les 2 années suivant l'amorce du traitement	
	Total	Décès	Taux (/1000)	Décès	Taux (/1000)
Total	8 409	228	27,1	745	88,6
Warfarine	1 384	76	54,9	212	153,2
AOD	7 025	152	21,6	533	75,9
Dabigatran	396	8	n. p.	21	53,0*
Rivaroxaban	2 803	53	18,9	175	62,4
Apixaban	3 826	91	23,8	337	88,1

* À interpréter avec prudence : CV de 16,6 % à 33,3 %
n. p. : valeur non présentée (CV supérieur à 33,3 %)

Tableau 26B Mortalité toutes causes confondues suivant l'amorce du traitement chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015, couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de FANV, selon l'âge et le sexe

Caractéristiques	Nouveaux utilisateurs	Décès dans l'année suivant l'amorce du traitement		Décès dans les 2 années suivant l'amorce du traitement	
	Total	Décès	Taux (/1000)	Décès	Taux (/1000)
Total	8 409	228	27,1	745	88,6
Âge (ans)					
18 à 54	236	< 5	n. p.	7	n. p.
55 à 64	624	11	17,6*	28	44,9*
65 à 74	3 123	36	11,5*	151	48,4
75 à 84	2 966	90	30,3	266	89,7
85 et plus	1 460	90	61,6	293	200,7
Sexe					
Homme	4 320	110	25,5	378	87,5
Femme	4 089	118	28,9	367	89,8

** À interpréter avec prudence : CV de 16,6 % à 33,3 %
n. p. : valeur non présentée (CV supérieur à 33,3 %)

Tableau 27B Répartition des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de TEV, selon certaines caractéristiques*

Caractéristiques	Anticoagulant utilisé à l'amorce du traitement					
	Warfarine		Rivaroxaban		Apixaban	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Total	1 801	100,0	2 738	100,0	523	100,0
Âge (ans)						
18 à 54	259	14,4	484	17,7	69	13,2
55 à 64	254	14,1	467	17,1	54	10,3
65 à 74	543	30,1	1 016	37,1	173	33,1
75 à 84	464	25,8	604	22,1	150	28,7
85 et plus	281	15,6	167	6,1	77	14,7
Âge moyen (ans)	70		66		71	
Âge médian (ans)	72		69		73	
Sexe						
Homme	816	45,3	1 227	44,8	232	44,4
Femme	985	54,7	1 511	55,2	291	55,6
Catégorie d'assuré						
AD	328	18,2	634	23,2	78	14,9
PA	1 283	71,2	1 785	65,2	397	75,9
PAFDR	190	10,5	319	11,7	48	9,2
Nombre d'anticoagulants différents pour une même personne						
1	1 449	80,5	2 483	90,7	489	93,5
2	339	18,8	241	8,8	34	6,5
3	13	0,7	13	0,5	0	0,0
4	0	0,0	< 5	0,0	0	0,0
Nombre de classes pharmacothérapeutiques						
Aucune	70	3,9	129	4,7	22	4,2
1 à 3	343	19,0	705	25,7	110	21,0
4 à 6	646	35,9	1 034	37,8	170	32,5
7 à 9	545	30,3	687	25,1	158	30,2
10 et plus	197	10,9	183	6,7	63	12,0
Spécialité du prescripteur						
Médecin de famille	1 080	60,0	1 564	57,1	300	57,4
Interniste	382	21,2	779	28,5	144	27,5
Cardiologue	39	2,2	35	1,3	43	8,2
Hématologue	37	2,1	23	0,8	< 5	0,6
Chirurgien orthopédique	16	0,9	45	1,6	< 5	0,4
Urgentologue	15	0,8	15	0,5	6	1,1
Autre spécialité	232	12,9	277	10,1	25	4,8

* Étant donné que seulement 11 personnes ont utilisé le dabigatran à l'amorce du traitement, les résultats relatifs à cet AOD ne sont pas présentés.

Abréviations : AD : adhérent; PA : personne âgée de 65 ans et plus; PAFDR : prestataire d'une aide financière de dernier recours

Tableau 27B (suite) Répartition des nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de TEV, selon certaines caractéristiques (suite)*

Caractéristiques	Anticoagulant utilisé à l'amorce du traitement					
	Warfarine		Rivaroxaban		Apixaban	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Antécédents médicaux						
AVC ischémique au cours des 365 jours précédant la date index	113	6,3	94	3,4	32	6,1
Ischémie cérébrale transitoire au cours des 365 jours précédant la date index	32	1,8	18	0,7	< 5	0,8
Infarctus du myocarde au cours des 5 années précédant la date index	315	17,5	288	10,5	94	18,0
Insuffisance cardiaque au cours des 5 années précédant la date index	368	20,4	298	10,9	115	22,0
Hypertension artérielle au cours des 5 années précédant la date index	1 198	66,5	1 479	54,0	345	66,0
Antécédent de diabète	540	30,0	600	21,9	155	29,6
Antécédent de maladie rénale chronique	421	23,4	210	7,7	101	19,3
Score CHADS₂						
0	248	13,8	698	25,5	82	15,7
1	389	21,6	760	27,8	96	18,4
2	463	25,7	646	23,6	133	25,4
3	348	19,3	344	12,6	93	17,8
4	202	11,2	174	6,4	62	11,9
5	106	5,9	95	3,5	39	7,5
6	45	2,5	21	0,8	18	3,4

* Étant donné que seulement 11 personnes ont utilisé le dabigatran à l'amorce du traitement, les résultats relatifs à cet AOD ne sont pas présentés.

Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral

Tableau 28B Hospitalisations et épisodes de soins à l'urgence dans l'année suivant l'amorce du traitement relatifs à l'un des 8 diagnostics à l'étude, chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de TEV

Hospitalisations et épisodes de soins à l'urgence relatifs à l'un des 8 diagnostics suivants	Anticoagulants	
	Nouveaux utilisateurs (N = 5 073)	Taux (/1000)
Saignements gastro-intestinaux	83	16,8
Saignements intracrâniens	23	4,6*
AVC ischémique	41	8,3
Ischémie cérébrale transitoire	25	5,0*
Thrombose veineuse profonde	598	134,9
Embolie pulmonaire	283	59,7
Embolie et thrombose artérielles	27	5,4
Infarctus du myocarde	51	10,3

* À interpréter avec prudence : CV de 16,6 % à 33,3 %

Tableau 29B Hospitalisations et épisodes de soins à l'urgence dans l'année suivant l'amorce du traitement relatifs à l'un des 8 diagnostics à l'étude, chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de TEV, selon l'anticoagulant reçu à l'amorce du traitement

Hospitalisations et épisodes de soins à l'urgence relatifs à l'un des 8 diagnostics suivants	Warfarine		Rivaroxaban		Apixaban	
	Nouveaux Utilisateur (N = 1 801)	Taux (/1000)	Nouveaux utilisateurs (N = 2 738)	Taux (/1000)	Nouveaux utilisateurs (N = 523)	Taux (/1000)
Saignements gastro-intestinaux	39	22,6	37	13,8	7	n. p.
Saignements intracrâniens	10	5,7*	9	3,3*	< 5	n. p.
AVC ischémique	21	12,1*	17	6,3*	< 5	n. p.
Ischémie cérébrale transitoire	10	5,7*	12	4,4*	< 5	n. p.
Thrombose veineuse profonde	189	119,8	375	158,6	34	70,9*
Embolie pulmonaire	95	56,9	169	65,8	19	38,5*
Embolie et thrombose artérielles	12	6,9*	11	4,1*	< 5	n. p.
Infarctus du myocarde	26	15,0*	19	7,0*	6	n. p.

* À interpréter avec prudence : CV de 16,6 % à 33,3 %

n. p. : valeur non présentée (CV supérieur à 33,3 %)

Tableau 30B Hospitalisations et épisodes de soins à l'urgence dans l'année suivant l'amorce du traitement relatifs à l'un des 8 diagnostics à l'étude, chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de TEV, selon l'âge et le sexe

Caractéristiques	Nouveaux utilisateurs	Saignements gastro-intestinaux		Saignements intracrâniens		AVC ischémique		Ischémie cérébrale transitoire	
	Total	Nouveaux utilisateurs	Taux (/1000)	Nouveaux utilisateurs	Taux (/1000)	Nouveaux utilisateurs	Taux (/1000)	Nouveaux utilisateurs	Taux (/1000)
Total	5 073	83	16,8	23	4,6*	41	8,3	25	5,0*
Âge (ans)									
18 à 54	813	5	n. p.	0	-	7	n. p.	< 5	n. p.
55 à 64	776	11	14,5*	< 5	n. p.	< 5	n. p.	< 5	n. p.
65 à 74	1 736	24	14,1*	8	n. p.	13	7,6*	7	n. p.
75 à 84	1 222	29	24,8*	9	7,6*	12	10,2*	7	n. p.
85 et plus	526	14	28,1*	< 5	n. p.	5	n. p.	7	n. p.
Sexe									
Homme	2 281	33	14,9*	9	4,0*	17	7,6*	8	n. p.
Femme	2 792	50	18,5	14	5,1*	24	8,8*	17	6,2*

* À interpréter avec prudence : CV de 16,6 % à 33,3 %
n. p. : valeur non présentée (CV supérieur à 33,3 %)

Tableau 30B (suite) Hospitalisations et épisodes de soins à l'urgence dans l'année suivant l'amorce du traitement relatifs à l'un des 8 diagnostics à l'étude, chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de TEV, selon l'âge et le sexe (suite)

Caractéristiques	Nouveaux utilisateurs	Thrombose veineuse profonde		Embolie pulmonaire		Embolie et thrombose artérielles		Infarctus du myocarde	
	Total	Nouveaux utilisateurs	Taux (/1000)	Nouveaux utilisateurs	Taux (/1000)	Nouveaux utilisateurs	Taux (/1000)	Nouveaux utilisateurs	Taux (/1000)
Total	5 073	598	134,9	283	59,7	27	5,4	51	10,3
Âge (ans)									
18 à 54	813	119	170,4	75	101,2	< 5	n. p.	< 5	n. p.
55 à 64	776	115	174,2	39	53,3	8	n. p.	11	14,5*
65 à 74	1 736	199	129,9	93	56,7	12	7,0*	18	10,6*
75 à 84	1 222	125	116,7	52	45,5	5	n. p.	11	9,3*
85 et plus	526	40	84,8	24	49,3*	0	-	10	19,9*
Sexe									
Homme	2 281	293	148,6	123	57,6	15	6,7*	19	8,5*
Femme	2 792	305	123,9	160	61,4	12	4,4*	32	11,7*

* À interpréter avec prudence : CV de 16,6 % à 33,3 %

n. p. : valeur non présentée (CV supérieur à 33,3 %)

Tableau 31B Mortalité toutes causes confondues suivant l'amorce du traitement chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de TEV, selon l'anticoagulant utilisé à l'amorce du traitement

Anticoagulant utilisé à l'amorce du traitement	Nouveaux utilisateurs	Décès dans l'année suivant l'amorce du traitement		Décès dans les 2 années suivant l'amorce du traitement	
		Décès	Taux (/1000)	Décès	Taux (/1000)
Total	5 073	113	22,3	325	64,1
Warfarine	1 801	62	34,4	150	83,3
AOD	3 272	51	15,6	175	53,5
Rivaroxaban	2 738	35	12,8*	129	47,1
Apixaban	523	16	30,6*	44	84,1

* À interpréter avec prudence : CV de 16,6 % à 33,3 %

Tableau 32B Mortalité toutes causes confondues suivant l'amorce du traitement chez les nouveaux utilisateurs d'AOD ou de warfarine de 2015 couverts par le RPAM et ayant un diagnostic de TEV, selon l'âge et le sexe

Caractéristiques	Nouveaux utilisateurs	Décès dans l'année suivant l'amorce du traitement		Décès dans les 2 années suivant l'amorce du traitement	
		Décès	Taux (/1000)	Décès	Taux (/1000)
Total	5 073	113	22,3	325	64,1
Âge (ans)					
18 à 54	813	6	n. p.	21	25,8*
55 à 64	776	12	15,5*	31	39,9*
65 à 74	1 736	26	15,0*	80	46,1
75 à 84	1 222	45	36,8	96	78,6
85 et plus	526	24	45,6*	97	184,4
Sexe					
Homme	2 281	51	22,4	151	66,2
Femme	2 792	62	22,2	174	62,3

** À interpréter avec prudence : CV de 16,6 % à 33,3 %

n. p. : valeur non présentée (CV supérieur à 33,3 %)

ANNEXE C

Commentaires de la lectrice externe

COMMENTAIRES DE LA LECTRICE EXTERNE	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Line Guénette, pharmacienne, Faculté de pharmacie, Université Laval	
Qualité scientifique du rapport : 9,5/10	
1. Contenu général	
1.1. Le rapport est-il facile à lire? Les informations sont-elles bien présentées? En général le rapport est facile à lire et les informations sont bien présentées. J'ai fait quelques suggestions d'amélioration aux quelques endroits qui me semblaient plus difficiles à lire. 1.2. Le résumé est-il accessible à un lecteur non spécialiste? Le résumé présente les principaux éléments permettant à un lecteur non spécialiste de comprendre le rapport. Encore une fois, j'ai fait quelques suggestions d'amélioration concernant 2 ou 3 éléments qui m'apparaissaient moins clairs. 1.3. La méthodologie est-elle robuste? La méthodologie utilisée est robuste et bien expliquée. Il y a quelques incohérences dans la présentation des variables et des résultats, que j'ai soulevées dans mes commentaires, directement dans le rapport.	Les modifications suggérées en lien avec la présentation, la formulation et le choix des termes ont toutes été acceptées. Les suggestions ont été, pour la plupart, retenues. Les incohérences ont été corrigées (voir la section du contenu spécifique pour obtenir des précisions).

COMMENTAIRES DE LA LECTRICE EXTERNE	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
1.4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents? En général, oui. Il y aurait peut-être lieu de mieux expliquer les différences hommes-femmes retrouvées dans les prévalences et l'incidence d'usage des AOD (voir mes commentaires directement dans le document). On mentionne que certains éléments du rapport ont mené à la rédaction des GUO. Il serait intéressant d'avoir des exemples de cela dans la discussion. Par exemple, le fait qu'on remarque plus de saignements gastro-intestinaux a-t-il mené à des recommandations particulières pour prévenir ce risque? 1.5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente? Il y a plusieurs analyses, mais elles me semblent toutes pertinentes. Peut-être que la discussion pourrait reprendre seulement les principales. J'ai fait une suggestion de coupure à un endroit en lien avec cela. 1.6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés? Les tableaux et les figures sont très clairs de même que le texte. Je n'ai suggéré que quelques petits changements mineurs. 1.7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède? Entièrement 1.8. S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois? Sans objet 1.9. Les références sont-elles complètes et d'actualité? Oui	Les différences hommes-femmes ont été abordées de meilleure façon. Les éléments du portrait qui ont servi à alimenter les discussions sur les GUO se retrouvent plutôt dans les documents en appui aux GUO. Nous avons décidé de ne pas mettre trop d'accent sur les résultats du portrait concernant les épisodes de soins à l'urgence et les hospitalisations, puisque certains experts consultés ont craint de mauvaises interprétations des résultats par des lecteurs non avertis (les groupes de patients ne sont pas comparables; il ne faut pas tirer de conclusions erronées). Le travail de tri dans la discussion a été difficile, la version présentée a déjà subi plusieurs coupures. La coupure suggérée n'a pas été retenue, parce que le point sur la récurrence de la maladie en TEV semblait important pour certains experts. Les changements proposés ont été effectués. - Sans objet -

COMMENTAIRES DE LA LECTRICE EXTERNE	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
2. Contenu spécifique : <i>Vous êtes invitée à commenter plus en détail les sections du GUO relativement auxquelles vous avez une expertise particulière.</i>	
p. ii Doses (la posologie représente l'ensemble des directives tandis qu'ici, on parle vraiment de dose (à mon avis)).	Le terme « posologie » a été changé pour « dose » partout dans le document.
p. 1 Est-ce qu'on devrait aussi mentionner leur posologie dans les indications étudiées?	Les notions plus cliniques sont plutôt abordées dans les GUO.
p. 7 Donc, quelqu'un qui utilisait la nicoumalone et qui passait à un AOD était considéré comme un nouvel utilisateur : limite? Je n'ai vu aucun résultat à ce sujet?	Nous avons ajouté, dans la section des résultats, le nombre d'utilisateurs de nicoumalone, lequel était très très faible. Effectivement, cela pourrait constituer une limite, mais vu le très petit nombre, ce n'est pas très inquiétant.
p. 10 Est-ce qu'on devrait dire pourquoi on n'a pas calculé le HAS-BLED et que cela remplace un peu?	Nous avons décidé de ne pas calculer le HAS-BLED. L'utilisation concomitante d'autres médicaments qui font augmenter les risques de saignement était une préoccupation de certains des cliniciens consultés.
p. 10 Sélectionnés comment (médicaments qui font augmenter les risques de saignement)?	Les médicaments sélectionnés sont les mêmes que ceux qui sont indiqués dans le portrait de l'INESSS de 2013.
PERSISTANCE : p. 12 Déplacer dans la section sur les analyses de sensibilité (en parlant des informations sur les analyses de sensibilité concernant la persistance dans la section des variables). p. 14 On dit dans la définition plus haut que c'est évalué à 365 jours ? Voir aussi mon commentaire dans les résultats plus bas. (persistance) p. 15 On n'a pas fait varier la période pour la mesure de la persistance ? p. 28 Je ne comprends pas la figure. Est-ce que les gens ne devraient pas tous avoir amorcé leur traitement il y a 12 mois selon la méthode de calcul (mesurée à 1 an)? Il y a des incohérences dans le texte concernant cette mesure. p. 29 Si l'on garde cette méthode de calcul de la persistance, il faudra ajuster la méthodologie et le texte plus haut.	Des ajustements ont été apportés concernant la persistance (section des variables et des résultats). Effectivement, on annonçait une mesure à 365 jours mais en réalité, on a effectué cette mesure quotidiennement pendant les 365 jours suivant la date index, c'est pourquoi les valeurs sont indiquées à différents moments. Nous avons clarifié le tout partout.
p. 16 Est-ce qu'il faudrait en parler dans les analyses (variation annuelle moyenne et changement dans les tendances)?	Cela a été ajouté dans la section sur les analyses.
p. 21 Aussi, est-ce qu'on a présenté la méthodologie de cela (incidence cumulée)?	Cela a été ajouté dans la section sur les analyses.

COMMENTAIRES DE LA LECTRICE EXTERNE	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
p. 34 On ne parle pas de la prévalence et de l'incidence cumulée plus élevée chez les hommes. Il y aurait lieu d'expliquer à quoi cela peut être dû (incidence et prévalence de FA plus élevée chez les hommes)?	Ce résultat a été ajouté dans la discussion et une explication y a été ajoutée.
p. 34 Est-ce que l'on a formulé des hypothèses pour expliquer cela (augmentation de la prévalence)?	Tout au long du document, il est mentionné que l'arrivée des AOD a fait augmenter les prévalences d'usage d'anticoagulant oral (AOD ou warfarine). Nous ne souhaitons pas nécessairement le rappeler ici.
p. 34 : Est-ce que l'on a formulé des hypothèses pour expliquer cela (diminution de l'incidence du dabigatran)?	Tout au long du document, il est mentionné que l'apixaban et le rivaroxaban occupent une grande part de marché depuis leur arrivée, au détriment de celle du dabigatran. Nous ne souhaitons pas nécessairement le rappeler ici.
p. 35 Est-ce que cela peut-être le reflet que ces 2 médicaments ne sont pas contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale, plus fréquente chez les personnes âgées (warfarine et apixaban chez patients plus âgés)?	Le rivaroxaban n'est pas contre-indiqué non plus, donc ce ne serait possiblement pas la principale explication.
p. 35 J'ajouterais un bémol : vous n'avez pas vérifié si les gens qui recevaient des doses réduites avaient les critères requis pour recevoir ces doses réduites... Il se peut que ce soit le cas et l'âge est souvent en corrélation avec ces facteurs.	Ce bémol a été ajouté.
p. 35 Est-ce qu'il y a des hypothèses pour expliquer cela (traitement plus difficile par la warfarine, etc.) (plus de changements de traitement avec warfarine et dabigatran)?	L'hypothèse du traitement plus difficile par la warfarine, entre autres en raison des suivis du RNI, a été soulevée.
p. 36 Est-ce qu'il y avait plus de durées de 7 jours ? (apixaban et meilleur MPR (patients plus âgés))	Oui, cet élément a été vérifié et il y avait plus de durées de traitement de 7 jours par l'apixaban. Cette information a été ajoutée au rapport.
p. 36 Est-ce que cela peut être dû aux facteurs d'ajustement particuliers de ces médicaments (ex : insuffisance rénale)? (rivaroxaban plus jeunes, plus en santé)	Le rivaroxaban pourrait aussi être utilisé en insuffisance rénale.
p. 36 Peut-être que cela serait suffisant pour commencer la discussion de cet aspect? Est-ce qu'il y aurait quelque chose à discuter, comme, il est donc important	Comme il est mentionné plus haut, la coupure suggérée n'a pas été retenue, parce que le point sur la récurrence de la maladie en TEV semblait important pour certains experts. Nous ne souhaitons pas aller plus loin concernant cet aspect

COMMENTAIRES DE LA LECTRICE EXTERNE	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
de se soucier des facteurs de risque de saignements gastro-intestinaux dans cette population ou d'assurer une protection GI chez ces personnes?	dans le portrait. Nous réservons les éléments plus cliniques aux GUO.
3 Transfert des connaissances : <i>Vos réponses serviront à élaborer notre stratégie de transfert des connaissances à la suite de la publication du rapport.</i>	
3.1 Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, les professionnels de la santé, les décideurs ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport? Les cliniciens, les professionnels de la santé et les décideurs peuvent bénéficier des informations contenues dans ce rapport. Pour ce qui est de la population en général, le contenu pourrait être intéressant, mais il doit être adapté davantage.	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.
3.2 Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du présent rapport? Les congrès qui intéressent les spécialistes des disciplines visées (ex : cardiologie, hypertension (comme celui de la Société québécoise d'hypertension artérielle), médecine interne, première ligne (comme celui du Réseau-1 Québec)) par le rapport.	Les informations seront prises en considération lors de la diffusion et des activités de transfert de connaissances.

*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

