

Résumé
Guide d'usage optimal
Rapport explicatif

Anticoagulothérapie par
le dabigatran (Pradax^{MC})
dans la fibrillation auriculaire

Janvier 2012

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

Résumé du rapport rédigé par
Sylvie Bouchard, Nicole Daoust et Nicole Déry

Avec la collaboration de
Guyline Rouleau



RÉSUMÉ

Introduction

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), dans un avis au ministre de la Santé et des Services sociaux pour la mise à jour des listes de médicaments du 20 avril 2011, a recommandé l'inscription de Pradox^{MC} aux doses de 110 mg et de 150 mg à la section des médicaments d'exception pour les personnes qui présentent de la FA non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie, selon certaines conditions. Dans son avis, l'INESSS a signifié qu'il entendait assurer un suivi de l'usage de ce médicament, qu'il prévoyait procéder à sa réévaluation d'ici deux ans et envisageait l'élaboration d'un guide permettant d'en favoriser l'usage optimal.

Le guide d'usage optimal a été élaboré par l'INESSS. Sa conception simple et conviviale permet aux cliniciens d'avoir accès rapidement à une information pratique. L'INESSS a également produit le présent rapport qui accompagne le guide. Les cliniciens du Québec pourront ainsi trouver l'argumentaire en soutien aux choix faits par le comité d'experts ayant collaboré avec l'INESSS dans ce processus.

Méthodologie

Aucun cadre conceptuel formel n'a été retenu pour l'élaboration du guide d'usage optimal concernant l'anticoagulothérapie par le dabigatran dans la FA ainsi que du présent rapport explicatif. Toutefois, une recherche documentaire systématique sur les analyses en sous-groupes et les épreuves de laboratoire a été réalisée. La consultation des rapports de plusieurs agences réglementaires, de la littérature grise et d'Internet a complété la recherche documentaire. Un comité d'experts du réseau a été mis sur pied. Ce comité a été consulté à plusieurs reprises. Des consultations supplémentaires d'hématologues, de médecins de famille, d'urgentologues et de pharmaciens se sont ajoutées. Enfin, l'INESSS a tenu compte des commentaires des groupes de professionnels et de citoyens qui lui en ont fait parvenir. Le rapport a finalement été soumis, pour lecture externe, à trois praticiens.

Indications et consensus des sociétés savantes

Le dabigatran (Pradox^{MC}) est remboursé par la Régie de l'assurance maladie du Québec selon l'indication reconnue suivante :

- ◆ chez les personnes qui présentent de la FA non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie :
 - chez qui l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone ne se trouve pas dans l'écart thérapeutique visé;
 - ou
 - pour qui le suivi de l'anticoagulation avec la warfarine ou le nicoumalone n'est pas possible ou n'est pas disponible.

Les principales recommandations portant sur l'utilisation du dabigatran tirées des lignes directrices sur le traitement de la FA de l'American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association/Heart Rhythm Society (HRS), de la Société canadienne de

cardiologie (SCC) 2010 et de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) 2010 traitent de l'usage du dabigatran dans la FA. Elles soutiennent d'ailleurs son usage. Selon les valeurs et préférences de chaque groupe, les recommandations peuvent varier.

Pharmacologie et pharmacocinétique

Le dabigatran etexilate est un promédicament du dabigatran, puissant inhibiteur direct, compétitif de la thrombine libre ou fixée à la fibrine. Le dabigatran etexilate, après administration par voie orale, est absorbé par la paroi intestinale en se liant notamment à la glycoprotéine-P. Sa biodisponibilité est faible, soit de l'ordre de 6 % à 7 % en milieu acide. Après l'administration de doses répétées, la demi-vie du dabigatran est de 12 à 17 heures. Il est excrété par le rein en majeure partie, soit à 80 % sous forme inchangée.

Étude principale et analyses en sous-groupes

Une étude de phase III multicentrique (RE-LY) au devis de non-infériorité a comparé les doses de 110 mg et de 150 mg de dabigatran administrées à l'aveugle deux fois par jour, à la warfarine (devis ouvert) une fois par jour à dose ajustée pour maintenir un ratio international normalisé (RIN) entre 2,0 et 3,0, dans le but de prévenir l'événement thromboembolique en présence de FA non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie.

La population de l'étude RE-LY a été subdivisée en divers sous-groupes pour mesurer l'interaction entre l'effet du dabigatran et différentes variables comme l'âge, la présence d'un antécédent d'ischémie cérébrale transitoire (ICT) ou d'AVC, l'exposition préalable ou non à la warfarine ainsi que le temps moyen, pour chaque centre à l'étude, où le RIN est dans l'intervalle thérapeutique visé (2,0 à 3,0). Les résultats de ces analyses, sur les paramètres d'efficacité (AVC ou embolie systémique) et d'innocuité (hémorragies majeures), ne permettent pas d'identifier des sous-populations qui pourraient bénéficier particulièrement du dabigatran.

Approche individualisée : choix du dabigatran ou de la warfarine

La warfarine demeure le traitement de choix pour prévenir l'AVC ou l'embolie systémique dans le cas de FA non valvulaire étant donné son efficacité et sa sécurité à long terme ainsi que son rapport coût-efficacité favorable. Plus spécifiquement, chez les patients recevant la warfarine et dont le RIN est dans l'écart thérapeutique plus de 67 % du temps, le traitement ne devrait pas être modifié. Le dabigatran devient ainsi une solution de remplacement à la warfarine, notamment chez les patients pour qui le contrôle du RIN n'est pas optimal. Il est clair qu'un patient qui n'est pas un bon candidat à l'anticoagulothérapie ne devrait pas recevoir le dabigatran.

Compte tenu des populations exclues de l'étude RE-LY et du peu de données existantes chez certaines clientèles, le dabigatran ne devrait pas être administré à certains individus. Les personnes âgées, tout particulièrement, présentent souvent plusieurs caractéristiques qui rendent l'usage du dabigatran hasardeux.

Enfin, la warfarine et le dabigatran possèdent des avantages et désavantages qui doivent être évalués au cas par cas. Les deux produits entraînent des effets indésirables distincts et des saignements dans des proportions différentes. Ils requièrent une surveillance clinique qui leur

est propre. Ils possèdent un potentiel d'interactions alimentaire et médicamenteuse différent. Enfin, leur posologie et leurs particularités d'administration les distinguent aussi. Ces éléments doivent être pris en considération de façon à offrir à chaque patient un traitement qui lui convienne.

Considérant les données accessibles sur le dabigatran et la warfarine ainsi que leurs avantages et inconvénients respectifs, l'INESSS préconise une approche individualisée impliquant la participation du patient dans le choix du meilleur traitement pour la prévention des risques thromboembolique et hémorragique en présence d'une FA.

Initiation du traitement, conversion, interruption et reprise du dabigatran

Les modalités d'utilisation du dabigatran sont différentes de celles de la warfarine. À défaut d'un suivi quantitatif de la coagulation pour le dabigatran, divers tableaux sont présentés de façon à orienter le clinicien lorsque l'anticoagulant doit être remplacé par un autre, par exemple en prévision d'une chirurgie électorive.

Pharmacovurveillance

Une pharmacovurveillance est à instaurer pour évaluer, entre autres, l'adhésion au traitement, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses.

Chez les patients avec une histoire de mauvaise adhésion au traitement, le dabigatran, qui s'administre deux fois par jour, est à éviter. L'oubli et le surdosage de dabigatran peuvent avoir des répercussions importantes. La dyspepsie liée au dabigatran est préoccupante puisqu'elle est associée à l'arrêt du traitement par les patients. Par ailleurs, les effets indésirables du dabigatran les plus redoutés sont évidemment les saignements. Il est très important de maintenir une grande vigilance et d'informer adéquatement les patients à leur sujet. Enfin, actuellement, les interactions médicamenteuses avec le dabigatran sont mal connues et peu documentées. La prudence s'impose.

Épreuves de laboratoire – tests de coagulation

Un suivi régulier de la coagulation par des analyses de laboratoire n'est pas requis avec le dabigatran étant donné son effet anticoagulant prédictible et de faible variabilité. Toutefois, en présence de saignements importants et dans un contexte péri-opératoire, on doit avoir recours à des épreuves de laboratoire pour vérifier l'état de la coagulation. Les mesures biologiques couramment utilisées n'ont pas été validées ni standardisées pour le monitoring du dabigatran. Le temps de céphaline activé (TCA) est le test qui apparaît le plus utile. La présence d'un TCA normal indique l'absence d'une activité anticoagulante cliniquement significative. Pour sa part, le temps de thrombine (TT) est plus sensible à la présence de dabigatran. Un TT normal confirme l'absence de dabigatran chez un individu. Le TCA et le TT ne fournissent cependant qu'une information qualitative sur l'anticoagulation.

Intervention en présence d'hémorragie

À ce jour, il n'existe aucun produit capable de renverser l'effet anticoagulant du dabigatran. Dans ce contexte, les saignements préoccupent grandement les cliniciens, d'autant plus qu'il est impossible de déterminer le degré d'anticoagulation par les tests courants. De plus, il existe très

peu de données appuyant l'efficacité des divers traitements utilisés habituellement pour contrer les saignements graves sous dabigatran. L'algorithme de gestion des saignements proposé est donc basé sur les données accessibles et la pratique clinique actuelle. Il est présenté dans ce rapport pour soutenir les cliniciens dans la gestion des situations difficiles.

Conclusion

L'anticoagulation en présence de FA pourrait évoluer rapidement au cours des prochaines années. Le dabigatran est le premier médicament de la classe des inhibiteurs directs de la thrombine à être commercialisé pour cette indication. Plusieurs autres molécules sont actuellement en cours d'essais cliniques de phases II et III. Le développement de ces médicaments aurait certainement avantage à s'accompagner de la disponibilité d'antidotes et de tests de laboratoire spécifiques à leur suivi. La venue de nouvelles options thérapeutiques et de moyens de suivi de l'anticoagulation (coagulomètres portables) milite en faveur d'une approche individualisée avec la participation du patient. Le guide d'usage optimal de l'anticoagulothérapie par le dabigatran dans la FA ainsi que le rapport qui l'accompagne devraient être des outils très utiles pour assurer le traitement optimal des patients. L'INESSS verra maintenant à diriger ses travaux vers le suivi de l'usage optimal du dabigatran.