

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

Rapport rédigé par
Sylvie Bouchard, Nicole Daoust et Nicole Déry

Avec la collaboration de
Guylaine Rouleau

Le présent rapport a été adopté par le Comité scientifique permanent de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 16 décembre 2011.

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

Équipe de projet

Auteurs

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

Nicole Daoust, B. Pharm., Diplôme de 2^e cycle en pharmacie communautaire

Nicole Déry, B. Pharm., M. Sc.

Collaborateur

Guylaine Rouleau, B. Sc. (sciences infirmières), B. Sc. (pharmacie), MBA

Direction scientifique

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

Conseiller scientifique

Nicole Déry, B. Pharm., M. Sc.

Recherche documentaire

Denis Santerre

Soutien documentaire

Micheline Paquin

Édition

Responsable

Diane Guilbault

Révision linguistique

Publications du Québec

Traduction

Jocelyne Lauzière

Coordination

Maggie Charest-Poulin

Graphisme

Magali Bérubé

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012

Bibliothèque et Archives Canada, 2012

ISSN 1915-3082 INESSS (imprimé)

ISBN 978-2-550-63858-2 (imprimé)

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-63859-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2012

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). Guide d'usage optimal - Rapport explicatif : Anticoagulothérapie par le dabigatran (Pradax^{MC}) dans la fibrillation auriculaire. Rapport rédigé par Sylvie Bouchard, Nicole Daoust et Nicole Déry. ETMIS 2012; 8(2) : 1-67

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

Renseignements

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

1195, avenue Lavigerie, bureau 60
Québec (Québec) G1V 4N3
Téléphone : 418 644-8103
Télécopieur : 418 644-8120

2021, avenue Union, bureau 10.083
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514 873-2563
Télécopieur : 514 873-1369

Courriel : inesss@inesss.qc.ca

Site Web : inesss.qc.ca



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

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

Membres

M^{me} Isabelle Boutin-Ganache

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

D^{re} Nathalie Champoux

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

M. Pierre Dostie

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

M. Hubert Doucet

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

M. Serge Dumont

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

M. Jude Goulet

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

M. Roger Jacob

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

D^r Michel Labrecque

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

M. Éric A. Latimer

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

M^{me} Claudine Laurier

- Professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

M^{me} Louise Lavergne

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

M^{me} Esther Leclerc

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

D^r Raghu Rajan

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

D^r Daniel Reinharz

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

Membres experts invités

M. Aimé Robert LeBlanc

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

D^r Réginald Nadeau

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

D^r Simon Racine

- Médecin spécialiste en santé communautaire
- Directeur général, Institut universitaire en santé mentale de Québec

D^r Maurice St-Laurent

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

M. Jean Toupin

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

Membres citoyens

M. Marc Bélanger

- Psychoéducateur à la retraite

M^{me} Jeannine Tellier-Cormier

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

Membre observateur MSSS

D^{re} Sylvie Bernier

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

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE	i
L'AVIS EN BREF	ii
COLLABORATEURS.....	iii
RÉSUMÉ.....	v
SUMMARY	ix
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xii
GLOSSAIRE.....	xiii
INTRODUCTION	1
1 MÉTHODOLOGIE	3
2 INDICATIONS ET CONSENSUS DES SOCIÉTÉS SAVANTES.....	4
2.1 Recommandations canadiennes.....	4
2.2 Recommandations américaines	6
2.3 Recommandations européennes.....	7
3 PHARMACOLOGIE ET PHARMACOCINÉTIQUE.....	9
3.1 Pharmacologie	9
3.2 Pharmacocinétique.....	9
4 ÉTUDE PRINCIPALE ET ANALYSES EN SOUS-GROUPES	11
4.1 Étude principale.....	11
4.1.1 Qualité méthodologique de l'étude RE-LY.....	14
4.2 Analyses en sous-groupes	15
4.2.1 Analyse des patients selon l'âge.....	15
4.2.2 Analyse des patients qui ont subi une cardioversion	16
4.2.3 Analyse des patients avec ou sans antécédent d'AVC ou d'ICT.....	16
4.2.4 Analyse des patients exposés ou non aux antagonistes de la vitamine K	16
4.2.5 Analyse des patients selon le temps moyen où le RIN est dans l'intervalle thérapeutique visé.....	16
5 APPROCHE INDIVIDUALISÉE : CHOIX DU DABIGATRAN OU DE LA WARFARINE.....	18
5.1 Efficacité différentielle des doses de 110 mg et de 150 mg.....	18
5.2 Innocuité différentielle des doses de 110 mg et de 150 mg	19
5.3 Avantages et désavantages de l'usage du dabigatran comparativement à la warfarine	19
5.3.1 Bénéfices	19
5.3.2 Risques.....	20
5.3.3 Incertitudes	20
5.3.4 Autres considérations.....	21
5.4 Contre-indications, mises en garde et précautions pour les populations particulières.....	22
5.4.1 Contre-indications	22
5.4.2 Mises en garde et précautions pour les populations particulières.....	24

6	AMORCE DU TRAITEMENT, CONVERSION, INTERRUPTION ET REPRISE DU DABIGATRAN	27
6.1	Amorce du traitement au dabigatran.....	27
6.2	Conversion d'un anticoagulant au dabigatran et vice-versa	28
6.3	Interruption de l'anticoagulothérapie.....	29
6.4	Reprise de l'anticoagulothérapie au dabigatran	30
7	PHARMACOSURVEILLANCE	31
7.1	Adhésion au traitement.....	31
7.2	Effets indésirables	31
7.3	Interactions médicamenteuses	32
7.3.1	Données d'études sur les interactions médicamenteuses chez les volontaires sains.....	32
7.3.2	Données d'études sur les interactions médicamenteuses chez les volontaires sains et les patients des études cliniques.....	33
8	ÉPREUVES DE LABORATOIRE – TESTS DE COAGULATION	38
8.1	Données sur la mesure de l'effet anticoagulant du dabigatran	38
9	INTERVENTIONS EN PRÉSENCE D'HÉMORRAGIES.....	41
9.1	Définitions des hémorragies.....	41
9.2	Gestion des saignements chez un patient recevant le dabigatran.....	41
9.3	Gestion du surdosage de dabigatran.....	45
9.4	Patients à risque de saignement qui nécessitent une chirurgie ou une intervention invasive urgente	45
10	CONCLUSION	47
ANNEXE A	Stratégie de recherche documentaire	49
ANNEXE B	Articles exclus sur les analyses en sous-groupes et les raisons de l'exclusion.....	50
ANNEXE C	Liste des principaux sites consultés	51
ANNEXE D	Critères d'évaluation de la qualité méthodologique de l'étude principale	52
ANNEXE E	Grille d'évaluation de la qualité méthodologique de l'étude principale	54
ANNEXE F	Comparaison entre les deux doses de dabigatran et la warfarine pour la prévention d'événements thromboemboliques et des risques hémorragiques selon l'âge.....	55
ANNEXE G	Comparaison entre le dabigatran et la warfarine pour la prévention d'événements thromboemboliques et des risques hémorragiques 30 jours après une cardioversion	57
ANNEXE H	Comparaison entre le dabigatran et la warfarine pour la prévention d'événements thromboemboliques et des risques hémorragiques pour les patients avec ou sans antécédent d'ICT ou d'AVC	58
ANNEXE I	Comparaison entre le dabigatran et la warfarine pour la prévention d'événements thromboemboliques et des risques hémorragiques pour les patients exposés ou non aux anti-vitamines K (AVK)	59
ANNEXE J	Comparaison entre le dabigatran et la warfarine pour la prévention d'événements thromboemboliques et des risques hémorragiques d'après le temps moyen ou le RIN se situe entre 2 et 3 par centre (TMITc).....	60
	RÉFÉRENCES	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Échelle CHADS ₂ et risque annuel d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'ischémie cérébrale transitoire (ICT)	5
Tableau 2	Échelle HAS-BLED et risque d'hémorragie majeure.....	5
Tableau 3	Échelle CHA ₂ DS ₂ -VASc et risque annuel d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'ischémie cérébrale transitoire (ICT).....	7
Tableau 4	Approche pour la thromboprophylaxie chez les patients avec fibrillation auriculaire8	
Tableau 5	Demi-vie du dabigatran selon la fonction rénale.....	10
Tableau 6	Principaux résultats d'efficacité publiés et révisés de l'étude RE-LY	12
Tableau 7	Principaux résultats d'innocuité publiés et révisés de l'étude RE-LY.....	13
Tableau 8	Résultats de deux paramètres d'efficacité selon le temps médian des mesures de RIN dans l'intervalle thérapeutique	17
Tableau 9	Efficacité différentielle des doses de dabigatran.....	18
Tableau 10	Innocuité différentielle des doses de dabigatran	19
Tableau 11	Synthèse des avantages et désavantages du dabigatran comparativement à la warfarine.....	21
Tableau 12	Populations chez qui le dabigatran n'a pas été étudié et chez qui il ne devrait possiblement pas être utilisé.....	23
Tableau 13	Éléments à considérer avant de commencer le traitement au dabigatran	27
Tableau 14	Conversion d'un anticoagulant au dabigatran	28
Tableau 15	Conversion du dabigatran à un anticoagulant par voie parentérale	28
Tableau 16	Conversion du dabigatran à un antagoniste de la vitamine K	29
Tableau 17	Algorithme d'interruption du dabigatran en prévision d'une chirurgie élective selon le risque d'hémorragie et l'état de la fonction rénale	29
Tableau 18	Algorithme de reprise du dabigatran en postintervention*	30
Tableau 19	Effets indésirables courants observés chez ≥ 1 % des patients atteints de FA de l'étude RE-LY	32
Tableau 20	Médicaments utilisés à l'entrée dans l'étude RE-LY	33
Tableau 21	Usage d'acide acétylsalicylique (AAS) et risque d'accident vasculaire cérébral (AVC)36	
Tableau 22	Risque de saignement majeur dans les sous-groupes de patients qui ont reçu l'association clopidogrel et acide acétylsalicylique (AAS) et ceux qui ne l'ont pas reçue	36
Tableau 23	Synthèse des principales interactions médicamenteuses entre les médicaments étudiés chez les volontaires sains et les patients inclus dans les études cliniques de développement du dabigatran	37
Tableau 24	Produits utilisés en cas d'hémorragie majeure.....	43
Tableau 25	Facteurs observés dans les études cliniques qui font augmenter le risque hémorragique	46

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Cascade de coagulation et activité de différents anticoagulants actuellement sur le marché ou à venir	9
Figure 2	Gestion clinique des saignements chez un patient sous dabigatran	44

PRÉFACE

L'anticoagulothérapie orale par un antagoniste de la vitamine K, comme la warfarine, est une approche utilisée depuis longtemps en médecine et dont l'efficacité est démontrée pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Bien que la warfarine soit considérée comme un médicament de référence dans un contexte de fibrillation auriculaire (FA), son usage en pratique courante est parfois difficile. En effet, elle a un index thérapeutique étroit et plusieurs interactions, médicamenteuses et alimentaires, compliquent son usage. Enfin, un suivi étroit est requis chez les patients qui reçoivent un antagoniste de la vitamine K. Le fardeau du suivi de l'anticoagulation peut être important pour les patients; il est également considérable pour le système de santé.

Le dabigatran est un nouvel anticoagulant utilisé en FA. Il s'agit du premier médicament de la classe des inhibiteurs directs de la thrombine à être commercialisé pour cette indication. 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 Pradax^{MC} aux doses de 110 mg et de 150 mg. Il a recommandé son inscription à la section des médicaments d'exception pour les personnes qui présentent de la FA non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie, selon certaines conditions.

Au cours des délibérations, de nombreux enjeux ont été soulevés sur les plans thérapeutique, économique, organisationnel et éthique. Ces enjeux significatifs ont incité l'INESSS à recommander la prudence dans l'usage du dabigatran. C'est pourquoi, 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 pour les soutenir dans la prise de décision au regard du choix de la thérapie anticoagulante pour leurs patients. L'INESSS, dans une perspective éducative et de transparence, a également produit le présent rapport qui accompagne ledit guide. Les cliniciens du Québec pourront ainsi trouver l'argumentaire en soutien aux choix faits par le comité d'experts ayant accompagné l'INESSS dans ce processus.

Juan Roberto Iglesias, M.D., M. Sc.,
président-directeur général

L'AVIS EN BREF

Chez qui utiliser le dabigatran

Le dabigatran est indiqué dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les personnes qui présentent de la fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie. Cependant, la warfarine demeure le médicament de choix pour cette indication étant donné son efficacité et sa sécurité à long terme ainsi que son rapport coût-efficacité favorable. Un patient qui n'est pas un bon candidat à l'anticoagulation ne devrait pas recevoir le dabigatran. Chez les patients sous warfarine, dont le ratio international normalisé (RIN) est dans l'écart thérapeutique plus de 67 % du temps, le transfert au dabigatran n'est pas justifié. Ainsi, le dabigatran est une solution de remplacement à la warfarine.

Comment utiliser le dabigatran

La dose de dabigatran de 150 mg est à privilégier. À cette dose, le dabigatran prévient davantage l'AVC et l'embolie systémique que la warfarine et que le dabigatran à la dose de 110 mg. Le dabigatran doit être pris deux fois par jour. Chez un patient avec une fonction rénale normale, un oubli de dose entraîne rapidement une perte de l'effet. De plus, le pourcentage d'abandon est supérieur avec le dabigatran comparativement à la warfarine, notamment à cause de la dyspepsie. C'est pourquoi un suivi de l'adhésion au traitement doit être effectué.

Le dabigatran 150 mg deux fois par jour entraîne un risque de saignement majeur dans la même proportion que la warfarine. Le saignement gastro-intestinal est toutefois plus fréquent chez les sujets sous dabigatran, alors que le saignement intracrânien est moins fréquent. À ce jour, aucun test de routine ne permet de suivre quantitativement l'anticoagulation par le dabigatran. Dans ce contexte, les saignements préoccupent grandement les cliniciens.

Quoi faire en cas de complication

Il n'existe aucun produit capable de renverser l'effet anticoagulant du dabigatran. De plus, il existe très peu de données appuyant l'efficacité des divers traitements utilisés habituellement pour contrer les saignements sévères sous dabigatran. La prise en charge d'un patient avec un saignement sévère ou potentiellement mortel doit être guidée par le jugement du clinicien et comprend principalement le traitement de soutien.

COLLABORATEURS

Comité d'experts

L'INESSS a conçu le guide d'usage optimal sur l'anticoagulothérapie par le dabigatran (Pradax^{MC}) dans la FA de même que ce rapport explicatif en collaboration étroite avec des partenaires du réseau.

Pour la réalisation de ces travaux, le comité est composé de :

D^r Martin Albert, interniste-intensiviste, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^r Mathieu Bernier, cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

D^r Antoine Boivin, médecin de famille, Agence de la santé et des services sociaux de l'Abitibi-Témiscamingue

M. Georges-Émile Bourgault, pharmacien, pharmacie Yves Boissinot & Andrée Thiffault

D^{re} Annik Dupras, interniste-gériatre, Hôpital Notre-Dame, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r Serge Goulet, médecin de famille, GMF Charles LeMoyne

D^{re} Isabelle Greiss, cardiologue, Hôtel-Dieu, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^{re} Jeannine Kassis, hématologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M^{me} Rachel Rouleau, pharmacienne, CSSS de la Vieille-Capitale et UMF Haute-Ville

M. Martin Turgeon, pharmacien, pavillon Hôtel-Dieu, Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke

Lecture externe

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

Pour ce rapport les lecteurs externes sont :

M. Denis Brouillette, pharmacien, Institut de cardiologie de Montréal

D^{re} Christine Demers, hématologue, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec, Hôpital de l'Enfant-Jésus

D^r Ibrahim Fayez, médecin de famille, CRSSS de la Baie-James à Matagami et UMF de la Cité de la santé de Laval

Autres contributions

Outre les lecteurs externes, l'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

D^{re} Danielle Marceau, hématologue-oncologue, Centre hospitalier universitaire de Québec, Hôtel-Dieu de Québec, présidente du Comité consultatif national de médecine transfusionnelle

D^r Jean Saint-Louis, hématologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, professeur agrégé, Département de médecine, Université de Montréal, et codirecteur au Centre d'hémophilie du CHU Sainte-Justine

UMF Montréal D^{re} Yasmina Ammara, D^{re} Marie-Dominique Beaulieu, D^{re} Anne Bruneau, D^{re} Clara Flore Moukhtar, D^{re} Marie-Chantale Pelletier

UMF Maizerets M^{me} Nicole Beaudin, infirmière, D^r Michel Cauchon, D^r Jean Ouellet, M^{me} Estelle Rochefort, pharmacienne, D^r Kevin Sergerie

Urgence D^r Patrick Archambault, D^{re} Hélène D'Astous, D^r Daniel St-Arnaud,
Hôtel-Dieu Lévis D^r Alain Tanguay

Pharmaciens M. François Brouillette, Centre hospitalier universitaire de Québec, pavillon Saint-François-d'Assise, M. Stéphane Côté, Saint-Georges de Beauce, M. Philippe Desmarais, Saint-Denis-sur-Richelieu, M^{me} Christine Noël, Centre hospitalier de Sept-Îles

Le D^r Gilles Bourgeois, médecin, conseiller médical dans l'équipe d'évaluation du continuum de services en traumatologie de l'INESSS, a été rencontré afin d'assurer l'uniformisation des orientations prises au regard de la gestion des saignements.

Déclaration d'intérêts

La D^{re} Isabelle Greiss, membre du comité d'experts, a déclaré avoir obtenu un financement ou un versement d'honoraires, de la part de Boehringer Ingelheim, pour la réalisation de communications orales ou écrites au cours des deux dernières années.

La D^{re} Jeannine Kassis, membre du comité d'experts, a déclaré avoir reçu une rémunération, à titre de consultante ou d'experte, de la part d'entreprises visées par les travaux, notamment Boehringer Ingelheim, au cours des cinq dernières années. Elle déclare également avoir reçu un financement ou un versement d'honoraires, de la part de Boehringer Ingelheim, à titre de subvention de recherche pendant la même période.

M. Denis Brouillette, lecteur externe, a déclaré avoir obtenu un financement ou un versement d'honoraires, de la part d'entreprises visées par les travaux, notamment pour la réalisation de communications orales ou écrites au cours des deux dernières années.

M. François Brouillette, consultant externe, a déclaré avoir obtenu un financement ou un versement d'honoraires, de la part d'entreprises visées par les travaux, notamment Boehringer Ingelheim, pour la réalisation de communications orales ou écrites au cours des deux dernières années.

Responsabilité

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

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 Pradax^{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 (Pradax^{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.

Amorce 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.

Pharmacosurveillance

Une pharmacosurveillance 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.

SUMMARY

Anticoagulant Therapy with Dabigatran (Pradax™) in Atrial Fibrillation

Introduction

In a *Notice to the Minister* issued to the Minister of Health and Social Services with regard to the update of the lists of medications scheduled for April 20, 2011, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommended that Pradax™ 110 mg and 150 mg should be added to the "Exceptional Medications" section for people with non-valvular atrial fibrillation requiring anticoagulant therapy, according to certain conditions. INESSS also indicated that it intended to monitor the use of this drug, to re-evaluate it within the next two years and to develop an optimal use guide.

An optimal use guide has been developed by INESSS. Its simple, user-friendly format provides clinicians with quick access to practical information. INESSS also produced a companion report to the guide. This report is designed to help Québec clinicians understand the rationale for the decisions made by the expert committee that worked with INESSS throughout this process.

Methodology

No formal conceptual framework was selected to develop the optimal use guide on anticoagulant therapy with dabigatran in atrial fibrillation or the explanatory report. However, a systematic literature search on subgroup analyses and laboratory tests was conducted. The search also included examination of several regulatory agency reports, grey literature and website documents. A health network expert committee was formed. This committee was consulted on several occasions. Hematologists, family physicians, emergency physicians and pharmacists were also consulted. Lastly, INESSS took into account the comments submitted by professional groups and citizens. The report was then sent to three practitioners for external review.

Indications and consensus of learned societies

Dabigatran (Pradax™) is covered by the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) for the following recognized indication:

- ◆ in persons with non-valvular atrial fibrillation requiring anticoagulant therapy:
 - for whom anticoagulation with warfarin or nicoumalone is not within the targeted therapeutic range;
or
 - for whom anticoagulation monitoring with warfarin or nicoumalone is not possible or is not available.

The main recommendations on the use of dabigatran drawn from guidelines on the treatment of atrial fibrillation issued by the American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association/Heart Rhythm Society (HRS), the Canadian Cardiovascular Society (CCS) 2010 and the European Society of Cardiology (ESC) 2010 address the use of dabigatran in atrial fibrillation. They support its use. The recommendations may vary according to each group's values and preferences.

Pharmacology and pharmacokinetics

Dabigatran etexilate is a prodrug of dabigatran, a potent, direct, competitive inhibitor of free or fibrin-bound thrombin. After oral administration, dabigatran etexilate is absorbed by the intestinal wall by binding especially to P-glycoprotein. Its bioavailability is low, on the order of 6% to 7% in an acidic medium. After administration of repeated doses, the half-life of dabigatran is from 12 to 17 hours. Most of it is excreted by the kidneys, 80% in unchanged form.

Major study and subgroup analyses

A multi-centre phase III non-inferiority trial (RE-LY) compared doses of dabigatran 110 mg and 150 mg in a blinded fashion twice daily against warfarin (open label) administered once daily in a dose adjusted to maintain an international normalized ratio (INR) of 2.0 to 3.0 for the purpose of preventing thromboembolic events in non-valvular atrial fibrillation requiring anticoagulant therapy.

The RE-LY study population was divided into various subgroups to measure the interaction between the effects of dabigatran and different variables such as age, history of transient ischemic attack (TIA) or stroke, prior exposure or not to warfarin, and the mean time for each study center, in therapeutic range with an INR of 2.0-3.0. The results of these analyses in terms of efficacy endpoints (stroke or systemic embolism) and safety endpoints (major bleeding) do not make it possible to identify any subpopulations that could particularly benefit from dabigatran.

Individualized approach: choice of dabigatran or warfarin

Warfarin remains the treatment of choice for preventing stroke or systemic embolism in the case of non-valvular atrial fibrillation, given its efficacy and long-term safety and its favourable cost effectiveness. More specifically, in patients receiving warfarin whose INR falls within the therapeutic range more than 67% of the time, treatment should not be modified. Dabigatran is therefore an alternative to warfarin especially in patients with suboptimal INR control. It is clear that patients who are not good candidates for anticoagulant therapy should not receive dabigatran.

Given the populations excluded from the RE-LY trial and the little data existing on certain patient groups, dabigatran should not be administered to certain individuals. Older persons, in particular, often have several characteristics that make it risky for them to use dabigatran.

Lastly, warfarin and dabigatran have advantages and disadvantages that must be evaluated case by case. Both products have different adverse effects and are associated with different rates of bleeding. They require their own particular clinical supervision. They have different potential food and drug interactions. Their dosage and administration also differ. These elements must be taken into account to ensure that each patient is offered suitable treatment.

Considering the data available on dabigatran and warfarin, along with their respective benefits and drawbacks, INESSS recommends an individualized approach that includes patient participation in choosing the best treatment for preventing thromboembolic and bleeding risks in atrial fibrillation.

Treatment initiation, conversion, interruption and resumption of dabigatran

The methods for using dabigatran differ from those for warfarin. In the absence of quantitative coagulation monitoring for dabigatran, various flowcharts are presented to guide clinicians when an anticoagulant must be replaced with another, such as in planned elective surgery.

Pharmacosurveillance

Pharmacosurveillance must be initiated to assess treatment adherence, adverse effects and drug interactions, for example.

In patients with a history of poor adherence to treatment, dabigatran, administered twice daily, is to be avoided. Forgetting or exceeding dabigatran doses may have major consequences. Dyspepsia linked to dabigatran is worrisome because it is associated with treatment discontinuation by patients. Bleeding is obviously the adverse effect of greatest concern. It is very important to remain highly vigilant and to properly inform patients about these effects. Lastly, drug interactions with dabigatran are still poorly known and little documented. Caution is therefore warranted.

Laboratory monitoring – coagulation tests

Regular laboratory coagulation monitoring is not required with dabigatran, given the predictability and low variability of its anticoagulant effect. However, in the case of major bleeding and in perioperative situations, laboratory tests are required to determine the state of coagulation. Commonly used biological measures have not been validated or standardized for dabigatran monitoring. Activated cephalin time (ACT) appears to be the most useful test. A normal ACT indicates the absence of clinically significant anticoagulant activity. Thrombin time (TT), for its part, is more sensitive to the presence of dabigatran. A normal TT confirms the absence of dabigatran in individuals. However, the ACT and the TT only provide qualitative information on anticoagulation.

Intervention in the case of bleeding

To date no product is capable of reversing the anticoagulant effect of dabigatran. In these circumstances, bleeding is a major concern to clinicians especially since current tests do not make it possible to determine the level of anticoagulation. There is also very little evidence supporting the efficacy of the various treatments commonly used to stop major bleeding with dabigatran. The proposed algorithm for the management of bleeding is therefore based on available data and current clinical practice. It is presented in the report to support clinicians in managing difficult situations.

Conclusion

Anticoagulation therapy in atrial fibrillation is likely to undergo rapid developments over the next few years. Dabigatran is the first drug in the class of direct thrombin inhibitors to be marketed for this indication. Several other molecules are currently being tested in phase II and phase III clinical trials. The development of these drugs would certainly benefit from being accompanied by the availability of antidotes and specific laboratory monitoring tests. The advent of new therapeutic options and anticoagulation monitoring methods (portable coagulation monitors) supports an individualized approach with patient involvement. The optimal use guide for anticoagulant therapy with dabigatran in atrial fibrillation, along with its companion report, should prove to be very useful tools for ensuring that patients receive the very best treatment. INESSS now expects to direct its work toward monitoring the best use of dabigatran.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAS :	Acide acétylsalicylique
ACMTS :	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ALT :	Alanine aminotransférase
ASC :	Aire sous la courbe
AST :	Aspartate aminotransférase
AVC :	Accident vasculaire cérébral
BID :	Deux fois par jour
CHADS ₂ :	<i>Congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke</i>
Clcr :	Clairance de la créatinine
Cmax :	Concentration plasmatique maximale
D110 :	Dabigatran 110 mg
D150 :	Dabigatran 150 mg
FA :	Fibrillation auriculaire
FDA :	<i>Food and Drug Administration</i> (États-Unis)
HAS-BLED :	<i>Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly (> 65 ans), Drugs/Alcohol Concomitantly</i>
IC :	Intervalle de confiance
ICT :	Ischémie cérébrale transitoire
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IM :	Infarctus du myocarde
IPP :	Inhibiteur de la pompe à protons
Mg :	Milligramme
QRI :	Quotient du risque instantané (<i>hazard ratio</i>)
RE-LY :	<i>Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy</i>
RIN :	Ratio international normalisé
RR :	Rapport de risque relatif
TCA :	Temps de céphaline activé
TMITc :	Temps moyen (en %) où le RIN est dans l'intervalle thérapeutique visé
TT :	Temps de thrombine

GLOSSAIRE

Définitions proposées dans l'étude RE-LY

AVC :

Déficit neurologique focalisé, de début brusque, situé dans le territoire d'une artère cérébrale principale et classé comme ischémique, hémorragique ou non défini. La transformation hémorragique d'un AVC ischémique n'est pas considérée comme un AVC hémorragique dans cette étude.

Embolie systémique :

Occlusion vasculaire aiguë d'une extrémité ou d'un organe, établie par imagerie, chirurgie ou autopsie.

Hémorragie intracrânienne :

AVC hémorragique, ou hémorragie sous-durale ou sous-arachnoïdienne.

Saignement majeur :

Diminution du taux d'hémoglobine d'au moins 20 g par litre, nécessitant une transfusion d'au moins deux unités de sang, ou un saignement symptomatique d'une région ou d'un organe vital.

Saignement menaçant la vie (sous-classe du saignement majeur) :

Saignement mortel, saignement intracrânien symptomatique, saignement s'accompagnant d'une diminution du taux d'hémoglobine d'au moins 50 g par litre et saignement nécessitant une transfusion d'au moins quatre unités de sang, des agents inotropes ou une chirurgie immédiate.

Autres définitions

Aire sous la courbe :

L'aire sous la courbe d'un graphique représente la concentration plasmatique d'un médicament en fonction du temps.

FA paroxystique :

Épisodes se terminant spontanément en moins de sept jours.

FA persistante :

Épisodes de sept jours ou plus ou nécessitant une cardioversion.

FA permanente :

Échec de la cardioversion ou décision de ne pas rechercher un retour en rythme sinusal.

NNH :

Nombre de patients qu'il faut exposer au traitement pour observer, en moyenne, un effet indésirable du traitement.

NNT :

Nombre moyen de sujets qu'il est nécessaire de traiter pour éviter un événement.

Ratio international normalisé :

Dérivé du temps de prothrombine qui varie suivant le réactif utilisé, RIN permet de comparer des mesures répétées chez un même patient. Il est réservé à la surveillance des traitements anticoagulants oraux par les antagonistes de la vitamine K.

Temps d'écarine :

Le temps d'écarine utilise une protéase de venin *echis carinatus* qui agit comme activateur direct de la prothrombine en meizothrombine, qui se lie ensuite à l'anticoagulant à doser. Il permet de suivre plus spécifiquement les inhibiteurs de la thrombine.

Temps de céphaline activé (TCA; PTT ou APTT en anglais pour [*activated*] *partial thromboplastin time*) :

Test semi-global de la coagulation sanguine, fait sur un prélèvement sanguin. Il s'agit de mesurer le temps de coagulation d'un plasma sanguin recalcifié en présence de céphaline (substitut plaquettaire) et d'un activateur particulaire. Il explore la voie dite intrinsèque de la coagulation. Le TCA normal varie entre 25 et 39 secondes suivant le réactif utilisé (valeur témoin pour chaque laboratoire d'hémostase).

Temps de thrombine :

Temps de coagulation d'un plasma citraté lors de l'ajout d'une quantité connue de thrombine et de calcium. Il s'exprime en secondes ou en pourcentage par rapport à un plasma normal utilisé comme témoin. Le test examine la transformation du fibrinogène en fibrine.

INTRODUCTION

L'INESSS, dans un avis au ministre de la Santé et des Services sociaux pour la mise à jour des listes de médicaments du 20 avril 2011, a recommandé l'inscription de Pradax^{MC} aux doses de 110 mg et de 150 mg. Il a recommandé son inscription à la section des médicaments d'exception pour les personnes qui présentent de la FA non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie, selon certaines conditions.

Le mésylate de dabigatran etexilate, ci-après appelé dabigatran, est un nouvel anticoagulant. Il s'agit du premier médicament de la classe des inhibiteurs directs de la thrombine. La warfarine, son comparateur, est utilisée depuis longtemps dans un contexte de FA. Son efficacité est bien démontrée, mais son usage en pratique courante est parfois difficile.

Au cours des délibérations, des enjeux ont été soulevés sur les plans thérapeutique, économique, organisationnel et éthique :

- un seul essai clinique de non-infériorité documente l'efficacité du dabigatran pour cette indication; la supériorité statistique du dabigatran 150 mg sur la survenue d'AVC ou d'embolie systémique se traduit cliniquement par le traitement de 167 personnes pendant un an pour prévenir un AVC ou une embolie systémique de plus que la warfarine (NNT = 167);
- les saignements gastro-intestinaux sont plus fréquents sous dabigatran;
- les effets indésirables gastro-intestinaux plus fréquents pourraient en partie expliquer les cas d'abandon de traitement plus nombreux pour le dabigatran;
- l'adhésion au traitement pourrait être affectée par la nécessité d'une prise biquotidienne du dabigatran;
- aucun produit d'usage courant ne renverse l'effet du dabigatran;
- le coût d'acquisition du dabigatran est beaucoup plus élevé que celui de la warfarine, bien que le dabigatran s'avère coût-efficace comparativement à la warfarine lorsque l'anticoagulothérapie avec cette dernière n'est pas optimale;
- des coûts additionnels variant entre 103 M\$ et 133 M\$ pourraient être imputés au budget de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) pour les trois premières années suivant l'inscription du dabigatran à la section des médicaments d'exception;
- des économies relatives aux coûts de suivi de l'anticoagulothérapie par la warfarine sont anticipées; elles ne compensent toutefois pas les coûts supplémentaires en médicaments;
- un allègement du suivi de la warfarine pourrait permettre de dégager certaines ressources professionnelles pour répondre à d'autres besoins, tant en établissements que pour les soins à domicile;
- des personnes, jusqu'à maintenant sans option thérapeutique, pourraient maintenant recevoir un traitement préventif.

L'INESSS a ainsi recommandé la prudence dans l'usage du dabigatran et il a reconnu l'importance du transfert de connaissances auprès des nombreux praticiens engagés dans les soins de santé offerts aux patients atteints de FA et chez qui l'anticoagulation est nécessaire. C'est pourquoi, 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 afin 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, dans une perspective éducative et de transparence, a également produit le présent rapport qui accompagne ledit 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.

Les valeurs qui ont guidé les recommandations sont la rigueur basée sur les preuves scientifiques connues à ce jour, de même que la prudence quant à la sécurité des médicaments concernés. Les experts sont unanimes : la décision du choix du médicament pour prévenir un AVC ou une embolie systémique doit être prise conjointement par le médecin et son patient.

L'INESSS a fait siennes les diverses recommandations que le comité d'experts a formulées tout au long du processus. Ces recommandations ont reçu l'aval des différentes instances consultées.

1 MÉTHODOLOGIE

Aucun cadre conceptuel formel n'a été retenu pour l'élaboration du guide d'usage optimal sur l'anticoagulothérapie par le dabigatran (Pradax^{MC}) dans la FA et du présent rapport explicatif. Toutefois, quelques étapes suggérées par Graham¹ ont servi de toile de fond à son élaboration, soit une recherche documentaire systématique sur les analyses en sous-groupes et les épreuves de laboratoire de même que la mise sur pied d'un comité d'experts interprofessionnel. Ce comité a été consulté par conférence téléphonique à sept reprises en juin, juillet, novembre et décembre 2011 et à deux occasions par visioconférence en septembre et octobre 2011. Des échanges de courriels, des consultations supplémentaires de médecins spécialistes, de médecins de famille et de pharmaciens se sont ajoutés. Le rapport a de plus été soumis, pour lecture externe, à trois praticiens.

L'*Avis au ministre* a servi de point de départ à l'élaboration de ce guide. Une recherche manuelle dans sa bibliographie a permis de repérer l'étude principale *Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy* [Connolly et al., 2009], une lettre sur la révision des données [Connolly et al., 2010] et une publication expliquant le plan de l'étude [Ezekowitz et al., 2009]. Une recension des publications scientifiques sur les analyses en sous-groupes de l'étude RE-LY a été effectuée dans les bases de données Medline par PubMed, Cochrane Library et EMBASE jusqu'au 21 juin 2011 et sur les épreuves de laboratoire jusqu'au 4 août 2011. Les stratégies de recherche utilisées sont présentées dans l'annexe A. Un évaluateur (GR) a procédé à la sélection des études et à l'extraction des données de cinq analyses en sous-groupes et de huit études observationnelles sur les tests de coagulation. Les articles exclus et les raisons de l'exclusion sont énumérés à l'annexe B. Quelques revues narratives ont été consultées pour expliquer des notions pharmacologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques complexes. S'ajoutent la consultation des rapports des agences réglementaires (Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et Santé Canada) de même que des guides et des recommandations des sociétés savantes canadiennes, américaines et européennes. Des cliniciens du Centre hospitalier universitaire de Montréal, du Centre hospitalier universitaire de Québec, de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, du Centre universitaire de santé McGill et de l'Institut de cardiologie de Montréal ont fourni leur guide d'utilisation du dabigatran pour la prévention des événements thromboemboliques en cas de FA non valvulaire. La consultation de la littérature grise et d'Internet a permis de compléter la recherche documentaire (annexe C).

La qualité méthodologique de l'étude principale a été mesurée de manière indépendante, par deux évaluateurs (KL, GR), à l'aide de la grille d'évaluation des critères de validité interne et des règles de décision publiées originalement dans le manuel Cochrane [Clarke et Oxman, 2002] et adaptée par Van Tulder et ses collaborateurs [2003] (annexe D). Le risque de biais a été jugé faible et la qualité méthodologique élevée lorsque de 9 à 11 critères obtenaient une réponse positive, et modéré pour 5 à 8 réponses positives. Un risque élevé de biais et une qualité méthodologique faible ont été notés pour un score de 1 à 4 réponses positives. Toute divergence d'opinions a été réglée par consensus.

Un processus de veille scientifique a été mis en place; il permettra de repérer la nouvelle information sur le sujet. Chaque fois que les données nouvelles le justifieront, une mise à jour du guide sera entamée. La version numérique sera mise à jour plus rapidement que la version papier.

¹ Lindsay MP, Gubitz G, Bayley M, Hill MD, Singh S, Phillips S. Recommandations canadiennes pour les pratiques optimales de soins de l'AVC (mise à jour de 2010). Stratégie canadienne de l'AVC. Ottawa, ON : Réseau canadien contre les accidents cérébrovasculaires; 2010. Disponible à : http://www.strokebestpractices.ca/wp-content/uploads/2011/04/2010BPR_FRENCH.pdf.

2 INDICATIONS ET CONSENSUS DES SOCIÉTÉS SAVANTES

Le 10 juin 2008, Santé Canada a produit, à l'intention de Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, un avis de conformité pour le dabigatran (Pradax^{MC}) pour « la prévention de la thromboembolie veineuse (TEV) chez les patients ayant subi une arthroplastie totale de la hanche ou du genou élective ». Cet avis concerne les capsules de 75 mg et de 110 mg. Le fabricant a également obtenu un avis de conformité, le 26 octobre 2010², pour « la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients souffrant de FA pouvant recevoir une anticoagulothérapie ». Cet avis concerne les capsules de 110 mg et de 150 mg.

En avril 2011, l'INESSS a recommandé l'ajout du dabigatran (Pradax^{MC}) à la section des médicaments d'exception des listes de médicaments :

- chez les personnes qui présentent de la fibrillation auriculaire (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 traitement de la FA de la Société canadienne de cardiologie (SCC) 2010, de l'American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association/Heart Rhythm Society (HRS), et de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) 2010 sont présentées dans cette section.

2.1 Recommandations canadiennes

La SCC a mis à jour, en 2010, les lignes directrices sur la prévention de l'AVC et de la thromboembolie systémique en présence de FA et de flutter auriculaire [Cairns *et al.*, 2011]. Il est recommandé que le risque d'AVC et de saignement majeur soit déterminé chez tous les patients avec FA ou flutter auriculaire (paroxystique, persistant ou permanent) et que la plupart d'entre eux reçoivent un traitement antithrombotique (recommandation forte, preuve de grande qualité).

L'évaluation du risque thromboembolique à l'aide de l'échelle validée CHADS₂ est privilégiée. Le risque annualisé d'AVC s'accroît pour chaque point additionnel à l'échelle CHADS₂ tel que le démontre le tableau suivant.

² Santé Canada. Avis de conformité. Pradax [site Web]. Disponible à : <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/noc-ac/info.do?lang=fra&no=11817> (consulté le 5 août 2011).

Tableau 1. Échelle CHADS₂ et risque annuel d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'ischémie cérébrale transitoire (ICT)

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES		POINTS
C	Insuffisance cardiaque (<i>Congestive Heart Failure</i>)	1
H	<u>H</u> ypertension	1
A	<u>Â</u> ge supérieur ou égal à 75 ans	1
D	<u>D</u> iabète	1
S2	AVC ou ICT antérieur (<i>Prior Stroke or TIA</i>)	2

POINTAGE TOTAL	RISQUE ANNUEL* D'AVC ET D'ICT (%)
0	1,9
1	2,8
2	4,0
3	5,9
4	8,5
5	12,5

Source : Gage *et al.*, 2001.

* Le risque d'AVC ajusté par 100 patients-années d'après un modèle exponentiel de survie quand l'ASA n'est pas utilisé.

Pour sa part, l'évaluation du risque hémorragique au moyen de l'échelle HAS-BLED est privilégiée. Cette échelle évalue le risque d'hémorragie majeure à un an (définie par l'hémorragie intracrânienne, l'hémorragie conduisant à l'hospitalisation, la diminution de l'hémoglobine de plus de 2 g/l et/ou la transfusion) chez les patients atteints de FA sous anticoagulothérapie [Pisters *et al.*, 2010]. Cette échelle a été validée dans les essais cliniques SPORTIF de phases III et IV [Lip *et al.*, 2011].

Tableau 2. Échelle HAS-BLED et risque d'hémorragie majeure

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES		POINTS
H	<u>H</u> ypertension	1
A	Fonction rénale ou hépatique <u>a</u> normale (1 point chacun)	1 ou 2
S	AVC (<u>S</u> troke)	1
B	Saignement (<u>B</u> leeding)	1
L	RIN (<u>L</u> abile)	1
E	<u>Â</u> ge supérieur à 65 ans (<i>Elderly</i>)	1
D	Médicaments (<i>Drugs</i>) ou alcool (1 point chacun)	1 ou 2

POINTAGE TOTAL	RISQUE D'HÉMORRAGIE MAJEURE 100 PATIENT-ANNÉE* (%)	RISQUE D'HÉMORRAGIE MAJEURE 100 PATIENT-ANNÉE† (%)
0	1,13	1,2
1	1,02	2,8
2	1,88	3,6
3	3,74	6,0
4	8,70	9,5
5	12,5	7,4

Sources : Lip *et al.*, 2011; Pisters *et al.*, 2010.

* Validation auprès d'une cohorte (n = 3071) recevant un antiplaquettaire ou aucun traitement antithrombotique (risque faible : score 0; risque modéré : score de 1 à 2; risque élevé : score ≥ 3) [Pisters *et al.*, 2010].

† Validation auprès d'une cohorte (n = 7329) utilisant le ximélagatran ou la warfarine [Lip *et al.*, 2011].

Concernant l'anticoagulothérapie, la SCC recommande notamment :

- pour les patients à faible risque d'AVC (un score CHADS₂ = 1), une anticoagulothérapie, avec la warfarine (RIN 2 à 3) ou le dabigatran (recommandation forte, preuve de grande qualité). De plus, selon l'évaluation individuelle des risques et des bénéfices, l'acide acétylsalicylique (AAS) peut être une option de traitement raisonnable pour certains patients (recommandation conditionnelle, preuve de qualité modérée).

Cette recommandation accorde relativement plus d'importance à la réduction absolue du risque d'AVC avec la warfarine ou le dabigatran comparativement à l'AAS, et moins d'importance à l'augmentation du risque absolu d'hémorragie majeure avec ces anticoagulants oraux comparativement à l'AAS.

- pour les patients à risque modéré d'AVC (un score CHADS₂ ≥ 2), une anticoagulothérapie avec la warfarine (RIN 2 à 3) ou le dabigatran (recommandation forte, preuve de grande qualité). Les patients devraient recevoir le dabigatran de préférence à la warfarine. En général, le dabigatran à la dose de 150 mg deux fois par jour est préférable au dabigatran à la dose de 110 mg deux fois par jour, sauf exception (recommandation conditionnelle, preuve de grande qualité).

Cette recommandation accorde relativement une grande importance à la meilleure efficacité du dabigatran (évalué durant une période relativement courte), en particulier chez les patients qui n'ont pas eu recours à l'anticoagulation; à la plus faible incidence d'hémorragie intracrânienne ainsi qu'à la facilité d'usage, et moins de valeur à la longue expérience de sécurité avec la warfarine.

2.2 Recommandations américaines

L'ACCF/AHA/HRS a mis à jour ses lignes directrices sur la prise en charge des patients atteints de FA [Fuster *et al.*, 2011]. Un ajout a été publié subséquentement sur le dabigatran [Wann *et al.*, 2011]. La recommandation sur son usage s'énonce comme suit :

Le dabigatran est utile comme solution de remplacement à la warfarine pour la prévention de l'AVC et de la thromboembolie systémique chez les patients présentant de la FA paroxystique, persistante ou permanente et ayant des facteurs de risque d'AVC ou d'embolie systémique, qui

n'ont ni une valve mécanique, ni une maladie valvulaire hémodynamiquement significative, ni une insuffisance rénale grave (Clcr < 15 ml/min), ni une insuffisance hépatique à un stade avancé (altération de la coagulation) (Recommandation de classe 1, niveau de preuve B³).

2.3 Recommandations européennes

L'ESC a publié des lignes directrices sur la prise en charge de la FA [Camm *et al.*, 2010]. Il y est recommandé que l'échelle CHADS₂ soit utilisée initialement en raison de sa facilité d'utilisation et de mémorisation des risques, en particulier par les cliniciens de première ligne. L'ESC encourage par ailleurs une approche basée sur la présence ou l'absence de facteurs de risque d'AVC. Ces facteurs de risque sont regroupés dans l'échelle validée CHA₂DS₂-VASc [Lip *et al.*, 2011].

Tableau 3. Échelle CHA₂DS₂-VASc et risque annuel d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'ischémie cérébrale transitoire (ICT)

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES		POINTS
C	Insuffisance cardiaque et dysfonction ventriculaire gauche (<i>Congestive Heart Failure</i>)	1
H	Hypertension	1
A	Âge supérieur ou égal à 75 ans	2
D	Diabète	1
S ₂	AVC ou ICT antérieur (<i>Prior Stroke or TIA</i>)	2
V	Maladies vasculaires (<i>Vascular Disease</i>)	1
A	Âge (65 à 74 ans)	1
Sc	Sexe féminin (<i>Sex Category</i>)	1

POINTAGE TOTAL	RISQUE/AN AJUSTÉ (%)
0	0
1	1,3
2	2,2
3	3,2
4	4,0
5	6,7
6	9,8
7	9,6
8	6,7
9	15,2

Source : Lip *et al.*, 2010.

Olesen et ses collaborateurs [2011] ont comparé les deux échelles CHADS₂ et CHA₂DS₂-VASc dans une étude de cohorte basée sur un registre national (n=121 280; 73 538 patients inclus) et ont conclu que l'échelle CHA₂DS₂-VASc est meilleure pour identifier les patients à risque élevé d'événement thromboembolique que l'échelle CHADS₂.

³ Une recommandation de classe I suggère que le bénéfice est plus grand que le risque et que le médicament devrait être administré; le niveau de preuve B souligne que le médicament a été évalué chez une population limitée et que les données proviennent d'un seul essai comparatif randomisé ou d'essais non randomisés.

L'ESC préconise la thromboprophylaxie chez les patients avec FA selon une approche participative impliquant le patient. L'échelle CHA₂DS₂-VASC peut être utilisée selon l'approche décrite dans le tableau suivant.

Tableau 4. Approche pour la thromboprophylaxie chez les patients avec fibrillation auriculaire

CATÉGORIE DE RISQUE	SCORE SELON CHA ₂ DS ₂ -VASC	THROMBOPROPHYLAXIE RECOMMANDÉE
Un facteur de risque majeur ou ≥ 2 facteurs de risque non majeur cliniquement significatif	≥ 2	Anticoagulation : • un antagoniste de la vitamine K (RIN entre 2 et 3) ou • le dabigatran ▪ 150 mg 2 fois par jour si score HAS-BLED de 0 à 2 ▪ 110 mg 2 fois par jour si score HAS-BLED ≥ 3
Un facteur de risque non majeur cliniquement significatif	1	Anticoagulation : • un antagoniste de la vitamine K (RIN entre 2 et 3) ou • le dabigatran 110 mg 2 fois par jour ou AAS 75 mg à 325 mg 1 fois par jour <i>Anticoagulation préférée à l'AAS.</i>
Aucun facteur de risque	0	AAS 75 mg à 325 mg 1 fois par jour ou Aucune anticoagulation <i>Aucune anticoagulation préférée à l'AAS.</i>

Source : Camm *et al.*, 2010.

3 PHARMACOLOGIE ET PHARMACOCINÉTIQUE

3.1 Pharmacologie

Le dabigatran inhibe de façon spécifique l'enzyme finale participant à la cascade de coagulation. Le dabigatran etexilate est un promédicament du dabigatran, puissant inhibiteur direct, compétitif, et réversible de la thrombine (facteur IIa) libre ou fixée à la fibrine [Meddahi et Samama, 2011; Ezekowitz *et al.*, 2010]. L'activité anticoagulante se produit donc à l'étape terminale de la cascade de coagulation. Cette dernière, illustrée à la figure suivante, permet de comparer l'activité anticoagulante de différentes molécules commercialisées ou non à ce jour et ayant une indication en FA [Giorgi *et al.*, 2011; Ma *et al.*, 2011]

Figure 1. Cascade de coagulation et activité de différents anticoagulants actuellement sur le marché ou à venir
D

3.2 Pharmacocinétique

Les données pharmacocinétiques proviennent d'études menées auprès de volontaires sains, de patients atteints de FA ou de patients dont la chirurgie orthopédique est programmée. Près de 700 patients atteints de FA ont été inclus dans des études de phase II et plus de 18 000 dans l'étude principale de phase III [Connolly *et al.*, 2009].

Le dabigatran etexilate se présente sous forme d'un sel, le mésylate, qui, après administration par voie orale, est absorbé par la paroi intestinale en se liant notamment à la glycoprotéine-P [Prescrire Rédaction, 2008]. La biodisponibilité de ce promédicament fortement lipophile est faible, soit de l'ordre de 6 % à 7,2 % en milieu acide [Ma *et al.*, 2011; Prescrire Rédaction, 2008]. Le métabolisme hépatique convertit ce dérivé synthétique rapidement en deux métabolites, puis en substance active. Le pic plasmatique variable est atteint en moins de 2 heures (0,5 à 2 h) chez le volontaire sain [Boehringer Ingelheim, 2010; Stangier, 2008] et vers la quatrième ou sixième heure chez un patient opéré [Meddahi et Samama, 2011; Baetz et Spinler, 2008]. Il existe une corrélation entre la concentration plasmatique et le degré de l'effet anticoagulant; l'effet maximal sur les paramètres pharmacodynamiques survient en même temps que l'obtention de la concentration plasmatique maximale (Cmax) [Boehringer Ingelheim, 2010]

Après atteinte de la Cmax, la concentration plasmatique décline de manière biphasique [Stangier, 2008]. D'abord, on observe une chute rapide (moins de 30 % de la Cmax) en 4 à 6 heures, puis une phase prolongée d'élimination, d'environ 8 à 10 heures après l'administration d'une dose unique et de 12 à 17 heures à la suite de doses répétées [Ma *et al.*, 2011]. La concentration plasmatique à l'équilibre est obtenue en dedans de 3 jours à la suite de l'administration de doses multiples [Ma *et al.*, 2011]. Le dabigatran est excrété en majeure partie, soit à 80 %, par le rein sous forme inchangée et dans une plus faible proportion, sous forme glucuro-conjuguée [Gouin-Thibault *et al.*, 2011].

Chez les volontaires sains, une variabilité intra-individuelle et interindividuelle exprimée par un coefficient de variation de 30 % à 40 % est notée pour la plupart des paramètres pharmacocinétiques. Parmi les causes de variabilité figurent l'insuffisance rénale et l'âge [Gouin-Thibault *et al.*, 2011]. Le tableau 5 illustre cette variabilité sur la demi-vie du dabigatran.

Tableau 5. Demi-vie du dabigatran selon la fonction rénale

TAUX DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE (CLAIRANCE DE LA CRÉATININE EN ML/MIN)	DEMI-VIE MOYENNE*	COEFFICIENT DE VARIATION†
> 80	13,4 heures (11 à 22)	26 %
> 50 à ≤ 80	15,3 heures (12 à 34)	43 %
> 30 à ≤ 50	18,4 heures (13 à 23)	19 %
≤ 30	27,2 heures (22 à 35)	15 %

Source : Monographie canadienne de Pradax^{MC} [Boehringer Ingelheim, 2010].

* Moyenne géométrique

† Coefficient de variation géométrique

Chez un patient avec une fonction rénale normale, un oubli de dose entraîne rapidement une perte de l'effet. La prise régulière du dabigatran est donc importante.

4 ÉTUDE PRINCIPALE ET ANALYSES EN SOUS-GROUPES

4.1 Étude principale

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, utilisée selon un devis ouvert une fois par jour à dose ajustée pour maintenir un RIN entre 2,0 et 3,0, dans le but de prévenir l'événement thromboembolique en présence de FA non valvulaire nécessitant une anticoagulothérapie [Connolly *et al.*, 2009; Ezekowitz *et al.*, 2009, p. 805].

Les 18 113 participants de plus de 18 ans présentaient une FA objectivée à l'ECG et au moins un des facteurs de risque thromboembolique suivants : un AVC, une ICT ou une embolie systémique antérieure, une fraction d'éjection inférieure à 40 %, des symptômes d'insuffisance cardiaque de classe II ou plus de la New York Heart Association (NYHA), dans les six mois précédant la sélection, un âge d'au moins 75 ans, un âge de 65 ans à 74 ans associé à un diabète, une hypertension artérielle nécessitant un traitement ou une coronaropathie. Les critères d'exclusion principaux concernaient les personnes avec des antécédents de valvulopathies, des antécédents d'AVC graves ou avec séquelles au cours des six derniers mois ou un AVC récent (14 jours), diverses conditions augmentant le risque hémorragique, une insuffisance rénale (clairance de la créatinine estimée inférieure à 30 ml/min) et une maladie hépatique active. Les participants étaient comparables pour les caractéristiques de base et avaient un âge moyen de 71 ans et un score moyen à l'échelle CHADS₂ de 2,1 au moment de l'inclusion. Environ 40 % des participants utilisaient de l'AAS (à une dose de 100 mg par jour ou moins) au début de l'étude et l'usage des antiplaquettaires était permis. La moitié des patients avait déjà reçu un traitement à long terme avec un antagoniste de la vitamine K, défini comme un usage à vie de 61 jours ou plus; l'autre moitié avait eu une exposition à vie inférieure à 61 jours [Connolly *et al.*, 2009; Ezekowitz *et al.*, 2009, p. 805].

Le paramètre d'évaluation principal d'efficacité était la survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique (indice composite). Les critères de jugement secondaires comprenaient l'AVC, l'embolie systémique et le décès. L'infarctus du myocarde (IM), l'embolie pulmonaire, l'ICT et l'hospitalisation étaient aussi évalués de même qu'un critère composite du bénéfice clinique net regroupant l'AVC, l'embolie systémique, l'embolie pulmonaire, l'IM, le décès et l'hémorragie majeure. Les critères de jugement d'innocuité incluaient les hémorragies majeures menaçant ou non le pronostic vital, intra et extra crâniennes, mineures et/ou majeures et gastro-intestinales.

L'analyse statistique consistait à tester la non-infériorité des deux doses de dabigatran à la warfarine selon la modélisation des risques proportionnels de Cox (calculs des risques relatifs, intervalles de confiance et valeurs de p). Pour satisfaire l'hypothèse de non-infériorité, la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 97,5 % du risque relatif devait être inférieure à 1,46, soit une marge de non-infériorité obtenue d'une méta-analyse d'études cliniques sur les antagonistes de la vitamine K [Hart *et al.*, 1999], qui représente 50 % de l'IC 95 % de l'effet estimé du comparateur par rapport à la warfarine. Après que la non-infériorité des deux doses de dabigatran eut été établie pour le critère de jugement principal, toutes les valeurs de p suivantes correspondaient à des tests de supériorité bilatéraux. Le test du chi 2 a été utilisé pour comparer les pourcentages d'arrêt de traitement et ceux des événements indésirables. Le recrutement initial de 15 000 patients devait apporter une puissance de 84 % pour évaluer la non-infériorité de chacune des doses de dabigatran. Cette puissance a été augmentée à 90 % à la suite du recrutement de plus de 18 000 patients.

Les principaux résultats publiés [Connolly *et al.*, 2009] et révisés [Connolly *et al.*, 2010] de l'étude RE-LY sont fournis dans le tableau 6 pour l'efficacité et le tableau 7 pour l'innocuité et le bénéfice clinique net. Les données ont été présentées pour tous les patients ayant eu au moins un événement thromboembolique ou hémorragique et toutes les analyses débutaient au moment du premier événement. L'échelle Rankin modifiée a été utilisée pour classer les AVC, soit les AVC non invalidants (score de 0 à 2) et les AVC invalidants ou mortels (score de 3 à 6). L'AVC hémorragique était compris dans les analyses d'efficacité et dans les analyses d'innocuité; dans ce dernier cas, l'AVC hémorragique a été inclus comme saignement majeur menaçant le pronostic vital et saignement intracrânien. Le saignement gastro-intestinal pouvait ou non menacer la vie.

Tableau 6. Principaux résultats d'efficacité publiés et révisés de l'étude RE-LY

PARAMÈTRES D'ÉVALUATION ET RISQUE RELATIF (RR*)	DABIGATRAN 110 MG N=6015 (INCIDENCE ANNUALISÉE)	DABIGATRAN 150 MG N=6076 (INCIDENCE ANNUALISÉE)	WARFARINE SELON RIN N=6022 (INCIDENCE ANNUALISÉE)
AVC ou embolie systémique RR (IC 95 %)	183 (1,54 %) 0,90 (0,74 – 1,10)	134 (1,11 %) 0,65 (0,52 – 0,81)	202 (1,71 %)
AVC ischémiques [†] RR (IC 95 %)	159 (1,34 %) 1,11 (0,88 – 1,40)	111 (0,92 %) 0,76 (0,60 – 0,95)	142 (1,20 %)
AVC hémorragiques RR (IC 95 %)	14 (0,12 %) 0,31 (0,17 – 0,56)	12 (0,10 %) 0,26 (0,14 – 0,49)	45 (0,38 %)

Sources : Connolly *et al.*, 2010; 2009.

* Dabigatran contre warfarine

† Inclut les AVC non spécifiés

Un AVC ou une embolie systémique est apparu chez 183 (1,54 % par an) et 134 participants (1,11 % par an) recevant respectivement D110 et D150 deux fois par jour et chez 202 patients sous warfarine (1,71 % par an). Le risque relatif pour ce critère de jugement pour les deux doses de dabigatran comparativement à la warfarine satisfait aux conditions de non-infériorité ($p < 0,001$). La supériorité de la dose 150 mg est aussi démontrée ($p < 0,001$) (NNT=167) pour ce paramètre mais pas pour la dose de 110 mg ($p = 0,34$). La différence entre les deux doses de dabigatran s'explique principalement par la diminution du risque d'AVC d'origine ischémique ou de cause non précisée puisque le risque d'AVC hémorragique était similaire pour les groupes recevant le dabigatran. Ainsi, comparativement à la warfarine, en termes absolus, le dabigatran à raison de 150 mg deux fois par jour réduit le risque d'AVC ischémique ou non spécifié de 0,28 % par an et d'AVC hémorragique de 0,28 % par an, tandis que le dabigatran à la dose de 110 mg deux fois par jour ne diminue significativement que l'incidence d'AVC hémorragique et ce, de 0,26 % par an.

Tableau 7. Principaux résultats d'innocuité publiés et révisés de l'étude RE-LY

PARAMÈTRES D'ÉVALUATION ET RISQUE RELATIF (RR*)	DABIGATRAN 110 MG N = 6015 (INCIDENCE ANNUALISÉE)	DABIGATRAN 150 MG N = 6076 (INCIDENCE ANNUALISÉE)	WARFARINE SELON RIN N = 6022 (INCIDENCE ANNUALISÉE)
Hémorragies majeures RR (IC 95 %)	342 (2,87 %) 0,80 (0,70 à 0,93)	399 (3,32 %) 0,93 (0,81 à 1,07)	421 (3,57 %)
Hémorragies majeures menaçant le pronostic vital RR (IC 95 %)	145 (1,22 %) 0,68 (0,55 à 0,83)	175 (1,45 %) 0,81 (0,66 à 0,99)	212 (1,80 %)
Hémorragies gastro- intestinales RR (IC 95 %)	133 (1,12 %) 1,10 (0,86 à 1,41)	182 (1,51 %) 1,50 (1,19 à 1,89)	120 (1,02 %)
Hémorragies intracrâniennes RR (IC 95 %)	27 (0,23 %) 0,31 (0,20 à 0,47)	36 (0,30 %) 0,40 (0,27 à 0,60)	87 (0,74 %)
Hémorragies mineures RR (IC 95 %)	1566 (13,16 %) 0,79 (0,74 à 0,84)	1787 (14,84 %) 0,91 (0,85 à 0,97)	1931 (16,37 %)
Hémorragies majeures ou mineures RR (IC 95 %)	1740 (14,62 %) 0,78 (0,74 à 0,83)	1977 (16,42 %) 0,91 (0,86 à 0,97)	2142 (18,15 %)
Bénéfice clinique net [†] RR (IC 95 %)	844 (7,09 %) 0,92 (0,84 à 1,02)	832 (6,91 %) 0,91 (0,82 à 1,00)	901 (7,64 %)

Sources : Connolly *et al.*, 2010; 2009.

* Dabigatran contre warfarine

† Le bénéfice clinique net est un indicateur composite regroupant l'AVC, l'embolie systémique et pulmonaire, l'infarctus du myocarde, la mortalité de toutes causes et l'hémorragie majeure.

La proportion d'hémorragies majeures était de 2,87 %, 3,32 % et 3,57 % par an pour les groupes D110, D150 et warfarine; environ la moitié des hémorragies majeures dans les trois groupes menaçaient le pronostic vital. Le risque relatif d'événement hémorragique majeur était significativement plus faible avec D110 qu'avec la warfarine ($p=0,003$) et semblable à la warfarine, mais non significatif ($p=0,32$), pour le D150.

Le risque relatif d'hémorragie intracrânienne diminuait significativement ($p < 0,001$) pour les deux doses de dabigatran par rapport à la warfarine. Par contre, comparé à la warfarine, le risque relatif d'hémorragie gastro-intestinale augmentait significativement ($p < 0,001$) avec l'administration de D150, mais l'augmentation de ce risque n'est pas significative pour la dose de 110 mg ($p=0,43$).

4.1.1 Qualité méthodologique de l'étude RE-LY

4.1.1.1 Validité interne

La validité interne de l'étude RE-LY a été jugée modérée avec 7 réponses positives pour les 11 critères de validité retenus (annexe E). Un biais d'exécution est attribuable à l'absence de double insu pour le groupe warfarine en raison d'un devis ouvert. Un biais ne peut être exclu pour l'évaluation des événements thromboemboliques et hémorragiques et la gestion du suivi des patients.

L'adjudication des événements thromboemboliques et hémorragiques n'est pas uniforme. Le commanditaire a choisi différentes sous-classes pour caractériser les événements thromboemboliques et hémorragiques (voir glossaire). Leur application par les investigateurs dans les centres était problématique selon les réviseurs de la FDA. Par exemple, les scores Rankin utilisés pour définir la gravité de l'AVC n'étaient pas rapportés de manière constante, et on ignore aussi comment les investigateurs ont défini le saignement symptomatique ou s'ils ont tous utilisé les mêmes critères de définition [Beasley *et al.*, 2010, p. 9]

Aucun plan statistique prospectif rigoureux n'est proposé afin de contrôler l'erreur de type I pour les critères de jugement secondaires [Beasley *et al.*, 2010, p. 57]. Leurs résultats, de nature exploratoire, restent difficiles à interpréter et à généraliser à la population. Par exemple, l'interprétation des valeurs de p de supériorité des indices composites secondaires demeure limitée et spécifique au contexte de l'étude RE-LY.

Enfin, le pourcentage d'abandons et d'arrêts de traitement à deux ans est statistiquement défavorable aux groupes recevant le dabigatran 110 mg (21 %) et le dabigatran 150 mg (21 %) comparativement au groupe recevant la warfarine (17 %). Un biais d'attrition dans les groupes sous dabigatran semble lié aux effets indésirables, notamment gastro-intestinaux.

4.1.1.2 Validité externe

Certains résultats favorables aux groupes recevant le dabigatran sont tributaires de la période au cours de laquelle les valeurs du RIN demeurent dans l'intervalle thérapeutique visé dans le groupe recevant la warfarine. Toutefois, l'analyse de deux paramètres d'efficacité (AVC ou embolie systémique et décès) par les réviseurs de la FDA montre qu'au-delà d'un temps médian de 67 % où les mesures RIN sont dans l'intervalle thérapeutique pour les centres, entre autres canadiens et étasuniens, les avantages du dabigatran comparativement à la warfarine ne sont plus significatifs.

Le dabigatran 150 mg administré deux fois par jour réduit le risque absolu d'AVC ou d'embolie systémique de 0,6 % par année comparativement à la warfarine (NNT=167). La signification clinique de cette supériorité est cependant discutable.

Le risque d'AVC ou d'embolie systémique ne diffère pas entre le dabigatran 110 mg pris deux fois par jour et la warfarine.

Le risque d'hémorragie majeure ne diffère pas entre le dabigatran 150 mg utilisé deux fois par jour et la warfarine.

Le risque d'hémorragie gastro-intestinale est augmenté avec le dabigatran et le risque d'hémorragie intracrânienne est diminué.

La qualité méthodologique moyenne d'une seule étude de deux ans limite la généralisation des résultats d'efficacité et d'innocuité.

Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité et l'innocuité pour les clientèles exclues de l'étude RE-LY (patients à risque hémorragique élevé, insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques, etc.).

Le profil d'effets indésirables à long terme du dabigatran est mal connu comparativement à celui de la warfarine.

4.2 Analyses en sous-groupes

La population de l'étude RE-LY a été subdivisée en plusieurs sous-groupes pour mesurer l'interaction entre l'effet des médicaments et différentes variables comme l'âge [Eikelboom *et al.*, 2011], la cardioversion électrique ou pharmacologique [Nagarakanti *et al.*, 2011], la présence d'un antécédent d'ICT ou d'AVC [Diener *et al.*, 2010], l'exposition préalable ou non à la warfarine [Ezekowitz *et al.*, 2010] et le temps moyen, pour chaque centre à l'étude, où le RIN demeure dans l'intervalle thérapeutique visé (2,0 à 3,0) [Wallentin *et al.*, 2010]. Les résultats des paramètres d'efficacité et d'innocuité sont présentés dans cette section.

4.2.1 Analyse des patients selon l'âge

Eikelboom et ses collaborateurs [2011] ont analysé les données de l'étude RE-LY en fonction de plusieurs paramètres dont l'âge (< 75 ans n=10855 ; ≥ 75 ans n=7258). Les résultats (annexe F) montrent qu'il n'y a pas d'interaction entre le groupe d'âge et l'effet préventif des deux doses de dabigatran comparativement à la warfarine sur le paramètre principal d'efficacité puisque le risque d'AVC ou d'embolie systémique est comparable. Il en est de même pour les hémorragies intracrâniennes, dont le risque est plus faible, avec le dabigatran dans les deux groupes d'âge, comparativement à la warfarine.

Par contre, l'interaction entre l'âge et le risque d'hémorragie majeure et de saignement extracrânien était significative ($p < 0,001$). Chez les patients de moins de 75 ans, le dabigatran est associé à un risque annualisé plus faible que la warfarine pour les hémorragies majeures et les saignements extracrâniens, et ce, pour les deux doses. Pour ceux de 75 ans ou plus, un risque similaire d'hémorragie majeure est noté pour la warfarine et le dabigatran.

De plus, il y a une interaction entre l'âge et le risque d'hémorragie gastro-intestinale, ce dernier étant comparable à la warfarine pour les deux doses de dabigatran chez les moins de 75 ans mais augmenté chez les 75 ans ou plus.

En résumé, le risque augmenté de saignement majeur sous dabigatran par rapport à la warfarine touche particulièrement la population âgée de 75 ans ou plus. Cependant, l'efficacité clinique sur le risque d'ACV et d'embolie systémique n'est pas fonction de l'âge.

4.2.2 Analyse des patients qui ont subi une cardioversion

Nagarakanti et ses collaborateurs [2011] ont étudié l'effet d'une cardioversion électrique ou pharmacologique sur le risque d'AVC ou d'embolie systémique ainsi que sur le risque d'hémorragie majeure, 30 jours postcardioversion. Un total de 1 983 cardioversions ont été réalisées chez 1 270 patients de l'étude RE-LY (annexe G). Or, il n'y a aucune différence statistiquement significative au regard de ces événements, et ce, pour les deux doses de dabigatran comparativement à la warfarine, conférant ici une efficacité comparable pour le paramètre d'évaluation principal sans augmentation du risque de saignement majeur.

4.2.3 Analyse des patients avec ou sans antécédent d'AVC ou d'ICT

Diener et ses collaborateurs [2010] ont effectué une analyse des participants de l'étude RE-LY selon qu'ils avaient présenté (n=3 623) ou non (n=14 489) un AVC ou un ICT antérieurement. Rappelons que les patients ayant présenté un AVC dans les deux dernières semaines étaient exclus de l'étude.

Les résultats (annexe H) montrent qu'il n'y a pas d'interaction entre les sous-groupes de patients avec ou sans antécédent d'AVC ou d'ICT, et l'effet des deux doses de dabigatran comparativement à la warfarine au regard des risques d'AVC ou d'embolie systémique ou d'hémorragie majeure. Une seule interaction s'avère positive. En effet, le risque de mortalité vasculaire et de décès de toutes causes (résultat secondaire) chez les patients avec une histoire antérieure d'AVC ou d'ICT est significativement plus faible avec le D110 comparativement à la warfarine.

4.2.4 Analyse des patients exposés ou non aux antagonistes de la vitamine K

Ezekowitz et ses collaborateurs [2010] ont comparé l'efficacité et l'innocuité des deux doses de dabigatran à la warfarine chez les patients naïfs (n=9 123) ou non (n= 8 989, exposition pendant 62 jours ou moins) aux antagonistes de la vitamine K.

Les résultats (annexe I) montrent qu'il n'y a pas d'interaction entre les sous-groupes de patients exposés ou non aux antagonistes de la vitamine K et l'effet des deux doses de dabigatran comparativement à la warfarine quant aux risques d'AVC ou d'embolie systémique, d'hémorragie majeure ou intracrânienne.

4.2.5 Analyse des patients selon le temps moyen où le RIN est dans l'intervalle thérapeutique visé

Wallentin et ses collaborateurs [2010] ont notamment évalué l'efficacité et l'innocuité des deux doses de dabigatran comparativement à la warfarine selon le temps moyen (en %) où le RIN se situe dans l'intervalle thérapeutique visé (TMITc) pour les centres participants à l'étude RE-LY (annexe J).

Il n'y avait pas d'interaction entre les quatre sous-groupes (TMITc : $\leq 57,1$ % [n=4 510]; de 57,1 % à 65,5 % [n=4 564], de 65,5 % à 72,6 % [n=4 445] et $\geq 72,6$ % [n=4 505]) et l'effet des deux doses de dabigatran comparativement à la warfarine quant au risque d'AVC ou d'embolie systémique.

Par contre, pour ce qui est du risque d'hémorragie majeure et du risque de saignement gastro-intestinal, plus le TMITc est élevé, plus ces risques sont élevés chez les patients avec D150 comparativement à ceux avec warfarine, conférant ainsi un bénéfice clinique à l'usage de la warfarine bien contrôlée quant à ces deux types de saignements.

La même tendance s'observe pour le paramètre d'efficacité principal et un paramètre secondaire, comme démontré dans le tableau suivant selon le degré de contrôle du RIN des centres.

Tableau 8. Résultats de deux paramètres d'efficacité selon le temps médian des mesures de RIN dans l'intervalle thérapeutique

PARAMÈTRE D'EFFICACITÉ	DABIGATRAN 110 MG CONTRE WARFARINE		DABIGATRAN 150 MG CONTRE WARFARINE	
	QRI (IC 95 %) p*	Valeur de p	QRI (IC 95 %) p*	Valeur de p
Centres ayant un contrôle du RIN inférieur à la médiane				
AVC ou embolie systémique	0,86 (0,66 à 1,12)	0,26	0,57 (0,42 à 0,76)	0,0002
Décès de toutes causes	0,77 (0,65 à 0,92)	0,005	0,78 (0,66 à 0,93)	0,007
Centres ayant un contrôle du RIN supérieur à la médiane				
AVC ou embolie systémique	0,96 (0,71 à 1,30)	0,78	0,77 (0,56 à 1,06)	0,10
Décès de toutes causes	1,08 (0,89 à 1,30)	0,43	1,01 (0,84 à 1,23)	0,89

Source : Wallentin *et al.*, 2010.

QRI : quotient de risque instantané (*hazard ratio*); IC : intervalle de confiance.

Les quotients de risque instantané ou *hazard ratio* montrent une perte de la signification statistique des résultats de supériorité pour l'AVC ou l'embolie systémique et de mortalité de toutes causes avec l'administration de dabigatran 150 mg contre warfarine pour les centres où la mesure du RIN demeurait dans l'intervalle thérapeutique pour plus de 67 % du temps médian [Beasley *et al.*, 2010, p. 48; Unger, 2010, p. 11].

Les résultats des analyses en sous-groupes ne permettent pas de définir clairement des clientèles cibles pouvant bénéficier préférentiellement du dabigatran.

5 APPROCHE INDIVIDUALISÉE : CHOIX DU DABIGATRAN OU DE LA WARFARINE

Considérant les données accessibles sur le dabigatran et la warfarine ainsi que leurs avantages et inconvénients respectifs, 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 est préconisée [Devereaux *et al.*, 2001; McAlister *et al.*, 2000; Protheroe *et al.*, 2000].

Les patients recevant la warfarine, dont l'anticoagulation se situe dans l'intervalle thérapeutique visé, n'auront probablement pas de bénéfice en changeant pour le dabigatran 150 mg. Dans la sous-analyse de Wallentin et ses collaborateurs [2010], le Canada obtient un TMITc de 71 %. Or, l'analyse montre qu'au-delà d'un TMITc de 67 % les avantages du dabigatran 150 mg, comparativement à la warfarine, diminuent et ne sont plus significatifs.

Chez les patients atteints d'une FA non valvulaire qui requiert une anticoagulothérapie, et chez qui un RIN thérapeutique est obtenu fréquemment, la warfarine demeure un premier choix. Lorsqu'on a échoué la surveillance de la thérapie aux antagonistes de la vitamine K par des mesures régulières du RIN, l'ajustement posologique selon un nomogramme validé et l'éducation du patient, le dabigatran offre une solution de remplacement pour la prévention d'AVC et d'embolie systémique.

La warfarine demeure le médicament de choix étant donné son efficacité et sa sécurité à long terme ainsi que son rapport coût-efficacité favorable.

Un patient qui n'est pas un bon candidat à l'anticoagulothérapie ne doit pas recevoir le dabigatran.

Chez les patients sous warfarine, dont le RIN est dans l'écart thérapeutique plus de 67 % du temps, le transfert au dabigatran n'est pas justifié.

5.1 Efficacité différentielle des doses de 110 mg et de 150 mg

Tableau 9. Efficacité différentielle des doses de dabigatran

DABIGATRAN 150 MG DEUX FOIS PAR JOUR	DABIGATRAN 110 MG DEUX FOIS PAR JOUR
• Réduction absolue d'ACV ou d'embolie systémique de 0,6 % par année comparativement à la warfarine • Signification clinique discutable de la supériorité de cette dose sur la prévention d'AVC ou d'embolie systémique (NNT=167)	• Efficacité non inférieure à celle de la warfarine pour prévenir l'AVC ou l'embolie systémique • Efficacité inférieure à celle de la dose de 150 mg

Sources : Connolly *et al.*, 2010; 2009.

Selon la monographie canadienne du dabigatran [Boehringer Ingelheim, 2010], la dose habituelle recommandée en prévention d'AVC ou d'embolie systémique chez des patients atteints de FA non valvulaire est de 150 mg 2 fois par jour. Cette dose devrait être administrée aux personnes âgées de moins de 80 ans et chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (Clcr 30 ml/min ou plus).

Selon la monographie canadienne du dabigatran, la dose de 110 mg 2 fois par jour, schéma posologique moins efficace pour prévenir l'AVC ou l'embolie systémique que la dose de 150 mg 2 fois par jour, peut être considérée pour des populations particulières :

- Personnes âgées de plus de 75 ans présentant au moins un autre facteur de risque de saignement et un risque thromboembolique faible;
- Personnes âgées de 80 ans ou plus;
- Patients présentant un risque plus élevé de saignement.

La teneur de 110 mg n'a pas été approuvée par la FDA. Beasley et ses collaborateurs [2011] expliquent les motifs du refus par le fait que, pour les personnes âgées de 75 ans ou plus, le rapport risques-bénéfices est comparable pour les deux doses. Cela est vrai dans la mesure où une même importance est accordée à la prévention d'un événement thromboembolique et d'une hémorragie non fatale. Cependant, la FDA a accordé plus d'importance à l'effet irréversible des événements thromboemboliques comparativement aux hémorragies non fatales. La dose de 150 mg a ainsi été la seule autorisée pour tous les groupes d'âge aux États-Unis.

5.2 Innocuité différentielle des doses de 110 mg et de 150 mg

Tableau 10. Innocuité différentielle des doses de dabigatran

DABIGATRAN 150 MG DEUX FOIS PAR JOUR	DABIGATRAN 110 MG DEUX FOIS PAR JOUR
• Saignements majeurs semblables au traitement à la warfarine • Saignements gastro-intestinaux plus fréquents qu'avec la warfarine et avec la dose de 110 mg	• Saignements majeurs moins fréquents qu'avec la warfarine • Saignements gastro-intestinaux semblables au traitement à la warfarine et moins fréquents qu'avec la dose de 150 mg

Sources : Connolly *et al.*, 2010; 2009.

L'analyse a été poursuivie pour établir la relation entre les concentrations de dabigatran et la probabilité annualisée d'hémorragies graves potentiellement mortelles en tenant compte des mêmes variables. Pour les doses de 110 mg et de 150 mg, la probabilité annualisée d'un tel événement est de 0,62 % et de 0,83 %, soit une différence de 2,1 événements hémorragiques par 1000 patients-années [Beasley *et al.*, 2011, p. 7].

La dose de dabigatran de 150 mg administrée deux fois par jour est à privilégier. À cette dose, il prévient davantage l'AVC et l'embolie systémique que la warfarine et que le dabigatran à la dose de 110 mg.

5.3 Avantages et désavantages de l'usage du dabigatran comparativement à la warfarine

5.3.1 Bénéfices

1) AVC ou embolie systémique

En présence de FA non valvulaire, on cherche à prévenir les AVC ischémiques ou emboliques. Dans l'étude RE-LY, les AVC ischémiques avec transformation hémorragique étaient considérés comme ischémiques. Même si l'erreur de type I n'est pas exclue pour les tests de supériorité, le risque (% par an) d'AVC ischémique avec D110 (159; 1,34 %) demeure plus élevé que pour la warfarine (142; 1,2 %) et que pour D150 (111; 0,92 %) [Connolly *et al.*, 2009].

2) Hémorragies intracrâniennes

Le dabigatran, aux doses étudiées, procure un avantage statistiquement significatif comparé à la warfarine au regard des saignements intracrâniens.

5.3.2 Risques

1) Hémorragies majeures et digestives

Dans l'étude RE-LY [Connolly *et al.*, 2009], le quotient de risque instantané d'hémorragie majeure est significativement plus faible pour la comparaison entre le dabigatran 110 mg et la warfarine ($p=0,003$). L'absence de différence significative entre le dabigatran 150 mg et la warfarine ($p=0,31$) est attribuable en grande partie aux saignements gastro-intestinaux inclus dans cette catégorie. En effet, les hémorragies gastro-intestinales (menaçant ou non le pronostic vital) sont plus fréquentes dans le groupe recevant le dabigatran 150 mg ($p < 0,001$) et chez les personnes âgées de 75 ans ou plus [Eikelboom *et al.*, 2011].

2) Troubles gastro-intestinaux

Des troubles dyspeptiques (dyspepsie, douleurs abdominales et inconfort épigastrique ou abdominal) se manifestent chez 12,5 % des patients recevant le dabigatran comparativement à 3,7 % de ceux recevant la warfarine [Boehringer Ingelheim, 2010]. Les troubles gastriques (gastrite, reflux gastro-œsophagien, gastrite érosive, hémorragie gastrique, gastrite hémorragique et gastrite érosive hémorragique) s'observent également plus fréquemment chez les personnes recevant le dabigatran que chez celles recevant la warfarine [Unger, 2010, p. 11]. La dyspepsie est responsable des arrêts de traitement chez 1 % des patients sous dabigatran [Connolly *et al.*, 2009].

3) Hépatotoxicité

Les patients avec une maladie hépatique active étaient exclus de l'étude RE-LY. Les réviseurs de la FDA ont évalué les effets hépatiques du dabigatran et n'ont pas observé d'anomalie des enzymes hépatiques ni de cas d'hépatotoxicité sérieuse, ni une plus grande fréquence ou gravité de lésions hépatiques comparativement à la warfarine. Quatre cas d'hépatotoxicité venant de pays où le dabigatran est approuvé pour la prévention de la thrombose veineuse profonde (TVP) lors d'une chirurgie orthopédique ont été rapportés en surveillance postcommercialisation, mais l'insuffisance de données ne permet pas une analyse adéquate. Notons que le ximélagatran possède une structure chimique semblable à celle du dabigatran et qu'il a été retiré du marché européen en 2006 en raison de sa toxicité hépatique.

5.3.3 Incertitudes

1) Infarctus du myocarde

Lors de la première publication des résultats de l'étude RE-LY, le pourcentage d'infarctus du myocarde (IM) s'est avéré plus élevé dans les groupes recevant le dabigatran comparativement à celui recevant la warfarine. Toutefois, après révision des données, le risque relatif d'IM pour les patients sous dabigatran a été légèrement réduit et il n'était alors pas statistiquement significatif. Par contre, le risque absolu d'IM demeure près de 0,2 % plus élevé sous dabigatran, sans être lié à la dose ni aux caractéristiques initiales des patients ou à la médication en usage [Unger, 2010, p. 11]. La raison pour laquelle ce risque d'IM demeure plus élevé n'est pas élucidée (hasard, ou effet indésirable du dabigatran, ou effet bénéfique de la warfarine).

2) Bénéfice net

Le critère principal du bénéfice clinique net (indice composite) comprend l'AVC, l'embolie systémique, l'embolie pulmonaire, l'infarctus du myocarde, l'hémorragie majeure et le décès. Aucune méthode statistique n'est utilisée pour pondérer l'importance des événements thromboemboliques et hémorragiques, ce qui entraîne un degré d'imprécision dans l'analyse des indices. Toutefois, on note que le D110 n'apporte pas de bénéfice clinique net significatif par rapport à la warfarine, contrairement au D150 [Connolly *et al.*, 2009].

5.3.4 Autres considérations

D'autres éléments sont importants à considérer dans l'évaluation des bénéfices, des risques et des incertitudes, entre autres l'innocuité à long terme, la surveillance de la coagulation, les précautions à prendre pour certains patients, l'accès au traitement, la cinétique, la stabilité, la conservation et le mode d'administration du dabigatran. Le tableau suivant, qui a été adapté [Dumont et Bunka, 2010], fait la synthèse de l'ensemble de ces considérations.

Tableau 11. Synthèse des avantages et désavantages du dabigatran comparativement à la warfarine

AVANTAGES	DÉSAVANTAGES
Prévention des AVC et embolies systémiques	
• Procure, à la dose de 150 mg BID, une réduction du risque absolu d'AVC ou d'embolie systémique de 0,6 % par année comparativement à la warfarine (NNT*=167). La signification clinique de cette supériorité est cependant discutable.	• Données cliniques provenant d'une seule étude sur 2 ans • Absence de données chez diverses populations, dont celle avec une clairance de la créatinine (Clcr) inférieure à 30 ml/min et celle présentant une maladie hépatique
Saignements et effets indésirables	
• Moins de saignements intracrâniens : 0,3 % par année de traitement avec le dabigatran 150 mg BID contre 0,74 % avec la warfarine (NNH⁺=227)	• Plus de saignements gastro-intestinaux : 1,51 % par année avec le dabigatran 150 mg contre 1,02 % avec la warfarine (NNH⁺=204) • Dyspepsie plus fréquente : 11,3 % avec le dabigatran 150 mg BID contre 5,8 % avec la warfarine (NNH⁺=18) • Profil d'innocuité à long terme mal connu • Pas d'antidote spécifique
Pharmacocinétique	
• Posologie fixe • Effet anticoagulant rapide en 1 à 3 h • Courte demi-vie (T_{1/2}) : effet anticoagulant disparaît plus rapidement à l'arrêt	• Prise biquotidienne • Courte T_{1/2} : un oubli de dose entraîne une perte d'efficacité rapide • Peu de données chez les personnes de moins de 50 kg et celles de plus de 100 kg

AVANTAGES	DÉSAVANTAGES
Surveillance clinique	
• Suivi du RIN non requis	• Suivi accru de la fonction rénale chez les populations plus à risque • Pas de test de laboratoire standardisé actuellement pour quantifier la mesure de l'activité anticoagulante • Abandons de traitement plus fréquents : 16 % avec le dabigatran 150 mg BID contre 10 % avec la warfarine à un an (NNH[†]=16) et 21 % contre 17 % à deux ans (NNH[†]=25) • Adhésion au traitement plus difficile
Interactions médicamenteuses ou alimentaires	
• Pas un substrat des cytochromes P450 • Aucune interaction avec les aliments contenant de la vitamine K	• Données cliniques accessibles limitées • Répercussions cliniques mal connues
Stabilité, conservation et mode d'administration	
	• Sensible à l'humidité : devrait être gardé dans son emballage d'origine jusqu'à l'administration • Aucune donnée en pilulier • De grosse taille, la capsule doit être avalée entière : risque d'une exposition augmentée de 75 % si la capsule est ouverte, brisée ou mâchée • Usage impossible par tube nasogastrique ou levine
Coût du traitement	
	• Coût mensuel plus élevé : 96,00 \$[‡] comparativement à 34,80 \$[§] en moyenne, y inclus les coûts de mesure du RIN

Source : Dumont et Bunka, 2010.

* NNT : Nombre de patients à traiter en moyenne pendant une période donnée pour éviter un événement supplémentaire comparativement à un autre traitement.

† NNH : Nombre de patients à traiter en moyenne pendant une période donnée pour observer un effet indésirable additionnel comparativement à un autre traitement.

‡ Coût mensuel du médicament excluant le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

§ Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, 2011.

5.4 Contre-indications, mises en garde et précautions pour les populations particulières

5.4.1 Contre-indications

La monographie canadienne de Pradax^{MC} [Boehringer Ingelheim, 2010] énonce un certain nombre de contre-indications. Toutefois, compte tenu de l'absence de données pour plusieurs catégories de sujets, le dabigatran ne devrait pas être utilisé non plus par certaines catégories de personnes.

Tableau 12. Populations chez qui le dabigatran n'a pas été étudié et chez qui il ne devrait possiblement pas être utilisé

	CLIENTÈLES EXCLUES DE L'ÉTUDE RE-LY	CONTRE- INDICATIONS DANS LA MONOGRAPHIE
Antécédents de valvulopathies (valve cardiaque ou maladie valvulaire hémodynamiquement significative)	☒	
AVC grave ou handicapant dans les 6 derniers mois ou un AVC récent dans les 14 derniers jours	☒	
Conditions qui favorisent les saignements chez les patients ayant : • subi une chirurgie dans le dernier mois; • une chirurgie ou une intervention prévue dans les trois prochains mois; • des antécédents de saignements intracrâniens, intraoculaires, intrarachidiens, rétropéritonéaux ou intra-articulaires sans traumatisme; • souffert d'une hémorragie gastro-intestinale dans la dernière année, d'ulcères gastroduodénaux documentés à l'endoscopie ou symptomatiques dans les 30 derniers jours; • des troubles hémorragiques ou de diathèse hémorragique; • recours aux anticoagulants pour le traitement d'une condition autre que la FA ou qui ont fait usage d'agents fibrinolytiques 48 heures avant le début de l'étude; • une hypertension incontrôlée (pressions sanguines systolique $\geq$ à 180 mm Hg et diastolique $\geq$ 100 mm Hg); • cancer récent ou radiothérapie de moins de 6 mois et espérance de vie de moins de 3 ans.	☒	
Cause de FA réversible	☒	
Ablation des veines pulmonaires ou chirurgie curative de la FA	☒	
Insuffisance rénale grave Clcr $\leq$ 30 ml/min	☒	☒
Maladie hépatique active : • Élévation des enzymes hépatique (ALT, AST, phosphatase alcaline) 2 fois la limite supérieure à la normale; • Hépatite C active (VHC et ARN+); • Hépatite B active (HBs antigen+, anti HBc IgM+) • Hépatite A active;	☒	
Anémie (hémoglobine $<$ 100g/l) ou thrombocytopénie (décompte de plaquettes $<$ $100 \times 10^9/l$)	☒	
Doute quant à l'observance ou à la prise sécuritaire d'un anticoagulant par le patient	☒	
Manifestations hémorragiques, diathèse hémorragique ou patients présentant une altération spontanée ou pharmacologique de l'hémostase		☒
Lésions associées à un risque de saignement significatif sur le plan clinique telles qu'un infarctus cérébral étendu (hémorragique ou ischémique) au cours des 6 derniers mois, ulcère gastrique en évolution avec saignement récent		☒
Traitement concomitant par les inhibiteurs puissants de la glycoprotéine-P tels que le kétoconazole administré par voie orale		☒
Hypersensibilité connue au dabigatran ou à tout autre ingrédient contenu dans la préparation du produit ou dans la composition du contenant		☒

Sources : Connolly *et al.*, 2009; Ezekowitz *et al.*, 2009.

5.4.2 Mises en garde et précautions pour les populations particulières

5.4.2.1 Insuffisance rénale

La FDA a revu l'effet de la fonction rénale évaluée selon la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) sur le critère de jugement d'efficacité principal (indice composite AVC ou embolie systémique) et le risque d'hémorragie majeure de l'étude RE-LY pour les deux doses de dabigatran et pour la warfarine. Malgré l'augmentation attendue de la concentration plasmatique (2 à 3 fois) chez la personne souffrant d'insuffisance rénale modérée (Clcr de 30 à 50 ml/min), le risque de saignement n'est pas plus élevé qu'avec la warfarine. Comparé à D110, l'incidence d'hémorragie n'est pas plus élevée avec D150 et reste inexpliquée.

La monographie canadienne recommande la prise de dabigatran 150 mg 2 fois par jour pour les personnes souffrant d'insuffisance rénale légère et modérée. La prudence est de mise. Une évaluation régulière de la fonction rénale est nécessaire. L'administration du dabigatran est contre-indiquée chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale grave (Clcr inférieure à 30 ml/min.).

La créatininémie ne doit pas être utilisée seule pour évaluer la fonction rénale. Il est préférable de se servir des formules de calcul de la filtration glomérulaire. La formule de calcul de la Clcr proposée par Cockcroft et Gault en 1976 a été utilisée pour les analyses en sous-groupes [Eikelboom *et al.*, 2011]. D'autres formules peuvent aussi être utilisées. Elles fournissent toutes une estimation de la clairance de la créatinine.

5.4.2.2 Insuffisance rénale aiguë

Différentes situations cliniques peuvent précipiter une insuffisance rénale aiguë. La déshydratation peut notamment induire une insuffisance rénale aiguë qui aura des répercussions sur la pharmacocinétique du dabigatran.

La monographie canadienne recommande de cesser le dabigatran pour les patients qui présentent une insuffisance rénale aiguë jusqu'à la résolution de cette condition médicale.

5.4.2.3 Insuffisance hépatique

Stangier et ses collègues [2008] ont évalué le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique d'une dose unique de D150 administrée après 10 heures de jeûne à 12 volontaires sains et 12 personnes souffrant d'insuffisance hépatique modérée (classification Child-Pugh B). Les valeurs moyennes de l'ASC, de la demi-vie terminale et de la clairance rénale du dabigatran sont comparables entre les groupes. Le mécanisme de glucuronidation est préservé chez la personne souffrant d'insuffisance hépatique modérée et l'ajustement de dose n'est pas jugé nécessaire.

Les réviseurs de la FDA ont revu les données de 55 cas d'intérêt de l'étude RE-LY concernant des lésions hépatiques associées à la prise du dabigatran. Aucune différence importante n'a été notée avec la warfarine pour les anomalies des enzymes hépatiques. Toutefois, on trouve 6,5 fois plus d'anomalies dans les tests de la fonction hépatique pour le groupe traité à la warfarine dans l'étude RE-LY que dans l'étude SPORTIF V. Cette dernière comparait le ximelagatran à la warfarine pour la prévention de l'AVC en présence de FA (20 cas/6021 dans RE-LY contre 1 cas/1922 dans SPORTIF V). Cette différence demeure inexpliquée à ce jour [Beasley *et al.*, 2010, p. 104, 109].

Les patients ayant une maladie hépatique active ou une élévation des enzymes hépatiques plus de deux fois la limite supérieure de la normale ont été exclus de l'étude RE-LY. La vigilance est recommandée quant à l'usage du dabigatran par cette population.

5.4.2.4 Poids corporel

Les patients de faible poids corporel (< 50 kg) et les personnes de plus de 100 kg n'ont pas été exclus de l'étude RE-LY. On dispose de quelques données sur le risque d'hémorragie majeure [Eikelboom *et al.*, 2011]. Chez les patients de petit poids (n=376), le risque annuel d'hémorragies majeures est respectivement de 4,3 %, 4,92 % et 5,95 % pour les groupes D110, D150 et warfarine sans interaction significative.

Une modélisation pharmacocinétique fait état d'une exposition augmentée au dabigatran de l'ordre de 25 % chez les patients d'environ 48 kg comparativement aux patients de poids moyen. Toutefois, le fabricant ne recommande pas d'ajustement de dose [Boehringer Ingelheim, 2010]. Pour les patients avec un poids plus élevé (n=3 099), le risque annuel d'hémorragie majeure est respectivement de 2,56 %, 4,0 % et 3,34 % pour les groupes D110, D150 et warfarine sans interaction significative. Bien que les patients puissent avoir une masse maigre faible, la modélisation pharmacocinétique chez les patients de 120 kg montre une réduction d'environ 20 % de l'exposition au dabigatran. Le fabricant ne recommande pas d'ajustement de doses [Boehringer Ingelheim, 2010].

Selon la monographie canadienne, Pradax^{MC} devrait être utilisé avec prudence chez les patients de faible poids corporel (< 50 kg), en raison du nombre limité de données disponibles. Le même constat est fait pour les patients dont le poids est de plus de 100 kg, étant donné le faible nombre de patients étudiés et l'étendue des intervalles de confiance pour le critère de jugement des hémorragies majeures. Il est suggéré de bien évaluer les risques de saignement et de ne pas convertir au dabigatran les patients stabilisés sous warfarine.

5.4.2.5 Personnes âgées

Les personnes âgées présentent plusieurs caractéristiques qui rendent l'usage du dabigatran hasardeux. En effet, on observe fréquemment une fonction rénale réduite (exposition plus grande au dabigatran), une polymédication (interactions possibles), une observance au traitement difficile (oublis fréquents de dose – le dabigatran ne devrait pas être mis dans un pilulier), la présence de dysphagie (on ne doit pas ouvrir la capsule pour administrer le produit), des personnes de petit poids (exposition accrue au dabigatran) ou avec un état nutritionnel diminué (effet inconnu du dabigatran dans ces cas). Selon les caractéristiques que présente une personne, il peut devenir difficile de prévoir l'effet de l'exposition au dabigatran, d'autant plus qu'aucun test ne permet de l'établir.

De plus, dans les études cliniques avec le dabigatran, les populations âgées de plus de 80 ans ou avec une insuffisance rénale ou souffrant de dénutrition sont peu représentées. Dans l'étude RE-LY, l'âge moyen des patients recevant le dabigatran était de 71 ans et leur poids moyen de 82 kg; ces patients avaient une clairance de la créatinine de plus 30 ml/min/1,73 m². Le dabigatran devrait faire l'objet d'études supplémentaires chez ces personnes en tenant compte de la fonction rénale. Ainsi, l'utilisation du dabigatran chez la personne âgée ne devrait se faire qu'après une évaluation complète des bénéfices et des risques. Une grande prudence est de mise.

Il est aussi possible d'envisager le dabigatran 110 mg, tel qu'indiqué dans la monographie, si la warfarine ne peut être utilisée.

Chez la personne âgée, le dabigatran devrait être prescrit avec prudence, et l'administration du médicament devrait faire l'objet d'une surveillance accrue de la fonction rénale et de l'adhésion au traitement chez cette population.

Chez les personnes de 80 ans ou plus, la warfarine demeure le médicament de premier choix.

5.4.2.6 Autres groupes à risque

L'efficacité et l'innocuité du dabigatran n'ont pas été établies chez les femmes enceintes ou qui allaitent et chez les enfants de moins de 18 ans. La monographie canadienne mentionne qu'aucune étude n'ayant été menée avec Pradax^{MC} chez les femmes enceintes, le risque potentiel chez ces patientes n'est pas connu. Les études sur la reproduction animale n'ont pas révélé d'effet indésirable sur la fertilité ou le développement postnatal du nouveau-né.

Les femmes en âge de procréer devraient éviter de devenir enceinte pendant le traitement avec Pradax^{MC}. De plus, les femmes enceintes ne devraient pas recevoir un traitement par Pradax^{MC}, sauf si le bienfait prévu l'emporte sur le risque. L'allaitement pendant le traitement par Pradax^{MC} n'est pas recommandé. Il n'existe aucune donnée clinique sur le passage du dabigatran dans le lait maternel.

L'administration de Pradax^{MC} n'est pas recommandée pour les enfants de moins de 18 ans.

6 AMORCE DU TRAITEMENT, CONVERSION, INTERRUPTION ET REPRISE DU DABIGATRAN

6.1 Amorce du traitement au dabigatran

Une fois que le clinicien a évalué la nécessité d'instaurer une anticoagulation avec le dabigatran chez son patient atteint de FA non valvulaire, il doit considérer ces six éléments.

Tableau 13. Éléments à considérer avant de commencer le traitement au dabigatran

Adhésion au traitement	☒	L'adhésion au traitement est un élément très important à valider avant d'entreprendre le traitement au dabigatran, qui doit être pris deux fois par jour, entraîne de la dyspepsie et ne peut être placé dans un pilulier. Une histoire significative d'oublis de dose ou de surdosages est un indice d'un risque d'adhésion sous-optimale au traitement. L'oubli et le surdosage de dabigatran peuvent avoir des répercussions cliniques importantes sur la santé des patients. L'adhésion au traitement devra être validée régulièrement avec le patient tout au long de la prise du dabigatran.
Évaluation de la fonction rénale	☒	L'évaluation de la fonction rénale est recommandée puisque le dabigatran est excrété principalement par les reins. La clairance de la créatinine devrait être calculée au moins deux fois par année pendant le traitement avec le dabigatran. Elle devrait être recalculée au besoin selon la modification du profil médicamenteux (ex. : AINS, IECA) ou de la condition médicale (ex. : déshydratation, saignement, chirurgie).
Évaluation de la fonction hépatique	☒	La FDA recommande une évaluation préalable de la fonction hépatique pour les raisons suivantes : • la toxicité hépatique idiosyncrasique demeure possible et certains cas peuvent se manifester lors du traitement à long terme chez un plus grand nombre de patients; • la population atteinte de FA tend à être plus âgée, affectée de maladies cardiaques et d'autres conditions entraînant une dysfonction hépatique; pour ces patients, une évaluation de la fonction hépatique avant le traitement est recommandée.
Formule sanguine complète	☒	Selon le guide élaboré par l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) et le Collège des médecins du Québec (CMQ) traitant des lignes directrices sur l'anticoagulothérapie en milieu ambulatoire, il est recommandé d'obtenir une valeur d'hémoglobine (Hb) avant le début d'un traitement anticoagulant, afin d'obtenir des valeurs de base permettant d'évaluer, le cas échéant, la présence d'un saignement. La mesure des plaquettes est aussi justifiée initialement pour cibler les patients à risque de saignement.
Choix de la posologie 150 mg deux fois par jour	☒	En général, pour la population atteinte de FA non valvulaire, la posologie initiale recommandée est de 150 mg deux fois par jour. Lorsque l'évaluation initiale du patient soulève un doute au regard de l'utilisation de la dose de 150 mg de dabigatran, une reconsidération du choix de ce médicament comme anticoagulant est de mise. La dose de 110 mg deux fois par jour pourrait être envisagée en cas d'échec du contrôle du RIN sous warfarine chez des populations particulières (par ex. : personnes âgées, patients de faible poids corporel).

Interactions médicamenteuses	☒ Il y a peu d'interactions documentées jusqu'à maintenant avec le dabigatran. Leur gestion est toutefois plus compliquée puisqu'on ne peut connaître l'ampleur du changement qu'elles entraînent dans le degré de l'anticoagulation, comme c'est le cas avec la warfarine. Avant de commencer le traitement au dabigatran, il est important de vérifier la présence d'interactions potentielles. Le clinicien devra être attentif aux nouvelles interactions qui pourraient être documentées et mises à jour avec le temps. De plus, la prudence s'impose lorsque le profil médicamenteux est modifié soit par l'ajout du dabigatran, soit par l'ajout d'un médicament à un patient déjà sous dabigatran.
------------------------------	--

6.2 Conversion d'un anticoagulant au dabigatran et vice-versa

La monographie canadienne précise les précautions à prendre lorsqu'un patient passe d'un traitement anticoagulant au dabigatran et du dabigatran à un autre anticoagulant (tableaux 14, 15 et 16).

Tableau 14. Conversion d'un anticoagulant au dabigatran

MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION	PRÉCAUTIONS
Héparine non fractionnée en perfusion intraveineuse continue	Arrêter la perfusion d'héparine et commencer le dabigatran aussitôt.
Héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire par voie sous cutanée	Deux heures avant la dernière dose prévue d'héparine, commencer le dabigatran et cesser alors définitivement l'héparine.
Antagoniste de la vitamine K (AVK) par voie orale	Cesser l'AVK et commencer le dabigatran lorsque le RIN est inférieur à 2,0.

Source : Monographie canadienne de Pradax^{MC} [Boehringer Ingelheim, 2010].

Tableau 15. Conversion du dabigatran à un anticoagulant par voie parentérale

CLAIRANCE DE LA CRÉATININE (ML/MIN)	PRÉCAUTIONS
30 ou plus	Commencer l'héparine 12 h après la dernière dose de dabigatran.
Inférieure à 30	Commencer l'héparine 24 h après la dernière dose de dabigatran. Au moment opportun, ne reprendre le dabigatran que si la Clcr est de 30 ml/min ou plus.

Sources : Boehringer Ingelheim, 2010; FDA, 2010.

Selon la situation clinique, l'héparine peut être commencée plus rapidement, notamment en présence d'embolie pulmonaire ou de syndrome coronarien aigu.

Tableau 16. Conversion du dabigatran à un antagoniste de la vitamine K

CLAIRANCE DE LA CRÉATININE (ML/MIN)		DEMI-VIE (HEURES)*	PRÉCAUTIONS
50 ou plus	80 ou plus	13 (11-22)	Commencer l'AVK 3 jours avant de cesser le dabigatran.
	de 50 à 79	15 (12-34)	
De 30 à 49		18 (13-23)	Commencer l'AVK 2 jours avant de cesser le dabigatran.
Inférieure à 30		27 (22-35)	Cesser le dabigatran, estimer sa $T_{1/2}$ et commencer l'AVK selon le jugement clinique. Le cas échéant, ne reprendre le dabigatran que si la Clcr est de 30 ml/min ou plus.

Sources : Adapté de Boehringer Ingelheim, 2010; FDA, 2010; Stangier *et al.*, 2010.

* Les demi-vies correspondent aux moyennes géométriques de l'étude pharmacocinétique sur l'insuffisance rénale chez des volontaires sains [Stangier *et al.*, 2010].

6.3 Interruption de l'anticoagulothérapie

Étant donné le risque de saignement associé à la chirurgie, le commanditaire de l'étude RE-LY a proposé une modification au protocole (7 août 2008) pour introduire, sur une base empirique, un algorithme d'interruption de l'anticoagulothérapie selon l'état de la fonction rénale [Beasley *et al.*, 2010, p. 33]. Ainsi, les patients sous dabigatran ayant à subir une chirurgie élective ou des interventions invasives auront une interruption temporaire du dabigatran selon l'algorithme reproduit dans le tableau suivant [Van Ryn *et al.*, 2010]. Rappelons que le dabigatran est contre-indiqué chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/minute.

Tableau 17. Algorithme d'interruption du dabigatran en prévision d'une chirurgie élective selon le risque d'hémorragie et l'état de la fonction rénale

FONCTION RÉNALE (CLCR, ML/MIN)	DEMI-VIE (HEURES)*	DÉLAI ENTRE LA CHIRURGIE ET LA DERNIÈRE DOSE DE DABIGATRAN	FONCTION RÉNALE (CLCR, ML/MIN)
		Intervention à risque standard d'hémorragie [†]	Intervention à risque élevé d'hémorragie [‡]
80 ou plus	13 (11-22)	24 heures	2-4 jours
de 50 à 79	15 (12-34)	24 heures	2-4 jours
de 30 à 49	18 (13-23)	48 heures	4 jours
Inférieure à 30	27 (22-35)	2-5 jours	plus de 5 jours

Source : Adapté de Van Ryn *et al.*, 2010.

* Les demi-vies correspondent aux moyennes géométriques (ET) de l'étude pharmacocinétique sur l'insuffisance rénale chez des volontaires sains [Stangier *et al.*, 2010].

† Types de chirurgie associés à un risque standard de saignement : la colonoscopie avec polypectomie; la cholécystectomie laparoscopique; l'angiographie; la chirurgie orthopédique majeure; l'installation d'un stimulateur cardiaque.

‡ Types de chirurgie associés à un risque élevé de saignement, ou chirurgie majeure où l'hémostase complète peut être requise : chirurgie cardiaque, neurochirurgie, chirurgie abdominale, chirurgie prostate/vessie, biopsie rénale ou celles impliquant un organe critique; autre procédure telle qu'une anesthésie spinale (fonction hémostatique complète requise).

Des recherches ont permis de déterminer que la chirurgie de la cataracte pratiquée sous anesthésie topique sans bloc rétrobulbaire présente généralement un faible risque de saignement et ne nécessiterait pas l'arrêt de l'anticoagulation. Il en est de même pour certains actes de rhumatologie à faible risque hémorragique [HAS, 2008; Lemaire *et al.*, 2002] (ex. : ponctions/infiltrations articulaires de l'épaule et du genou) qui posent peu de difficultés, le risque hémorragique étant faible et ses conséquences mineures.

Quant aux interventions dentaires, elles sont de nature diverse et comportent un risque d'hémorragie qui varie selon l'intervention. Une communication avec le dentiste permettra de connaître le risque de saignement associé à la procédure envisagée. L'extraction d'une seule dent est généralement considérée comme une intervention à risque standard de saignement [Wysokinski *et al.*, 2008] . Des extractions dentaires multiples sont plutôt jugées à risque élevé.

Parmi les autres facteurs de risque important de saignement, notons l'âge de 75 ans ou plus, les comorbidités (maladies majeures : cardiaque, respiratoire ou hépatique) et l'usage concomitant d'une thérapie antiplaquettaire.

6.4 Reprise de l'anticoagulothérapie au dabigatran

L'anticoagulation avec le dabigatran doit être recommencée dans les meilleurs délais. Le début d'action rapide du dabigatran évite, pour plusieurs patients en période postopératoire, de recourir à une anticoagulation d'appoint avec, par exemple, une héparine de bas poids moléculaire. Par contre, si la prise orale n'est pas possible, ou si le patient a subi une chirurgie gastro-intestinale majeure, ou si le risque thromboembolique est modéré ou élevé [Douketis, 2010], l'héparinisation par voie parentérale sera considérée [Van Ryn *et al.*, 2010].

Selon la monographie canadienne, le traitement par le dabigatran devrait être réinstauré lorsque l'hémostase complète est rétablie.

Il est recommandé de reprendre l'anticoagulation le lendemain de la chirurgie. Le clinicien doit cependant prendre en considération le risque de saignement postopératoire ainsi que l'heure de la fin de l'intervention et préciser, sur l'ordonnance, l'heure désirée de la première prise.

Tableau 18. Algorithme de reprise du dabigatran en postintervention*

FONCTION RÉNALE (CLCR, ML/MIN)	CHIRURGIE OU PROCÉDURE MINEURE (RISQUE FAIBLE DE SAIGNEMENT)	CHIRURGIE MAJEURE (RISQUE ÉLEVÉ DE SAIGNEMENT)*
50 ou plus	Reprendre 24 heures après la procédure	Reprendre 48 heures après la procédure
30 à 49	Reprendre 24 heures après la procédure	Reprendre 48 heures après la procédure
Inférieure à 30	Contre-indiqué	Contre-indiqué

Source : Adapté de Douketis, 2010.

* Chez les patients à risque élevé d'AVC, considérer l'administration d'une dose réduite de dabigatran (ex. : 110 mg-150 mg une fois par jour) le soir après la chirurgie et le jour 1 postopératoire; selon la clairance de la créatinine.

7 PHARMACOSURVEILLANCE

La prise de dabigatran en présence de FA non valvulaire est indiquée pour l'anticoagulation au long cours. Une pharmacosurveillance est à instaurer pour évaluer, entre autres, l'adhésion au traitement, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses, alimentaires ou autres.

7.1 Adhésion au traitement

Bellamy et ses collègues [2009] notent que l'éducation des patients et la détection des facteurs de risque pour la non-adhésion au traitement avec le dabigatran sont essentielles. Une histoire significative d'oublis de dose ou de surdosage est un indice d'un risque d'adhésion sous-optimale au traitement. Sans monitoring régulier, l'oubli et le surdosage de dabigatran auront des répercussions sur la santé des patients. L'adhésion au traitement est donc un élément de suivi important à valider régulièrement avec le patient.

La monographie de Pradax^{MC} [Boehringer Ingelheim, 2010] indique qu'une dose oubliée peut être prise jusqu'à 6 heures avant la prise de la prochaine dose. S'il reste moins de 6 heures, on omet la dose et on attend la prochaine heure d'administration sans doubler la dose pour compenser. On recommande de prendre la dose la plus possible toutes les 12 heures. Rappelons que la capsule doit être avalée en entier sans être ouverte, brisée ou mâchée puisque, dans ce cas, la biodisponibilité du médicament peut augmenter de 75 %. La prise de nourriture peut réduire la dyspepsie, mais elle retarde l'atteinte de la concentration plasmatique maximale d'environ deux à quatre heures.

Toujours selon la monographie, il est préférable de conserver le dabigatran dans son emballage original, soit la plaquette alvéolée, afin de le protéger de l'humidité et d'assurer sa stabilité. Par conséquent, il peut difficilement être placé dans les piluliers ou les systèmes automatisés et robotisés pour la distribution des médicaments.

Aux États-Unis, le dabigatran est accessible en bouteille. Chacune, dans son bouchon, contient un dessicatif permettant de réduire au minimum la présence d'humidité. La FDA recommande de garder le produit dans la bouteille originale. Une fois la bouteille ouverte, le dabigatran devrait être utilisé dans les quatre mois suivants.

Éviter le dabigatran chez les patients avec une histoire de mauvaise adhésion au traitement.

Le suivi de l'adhésion au traitement est important :

- *le dabigatran doit être pris régulièrement deux fois par jour, à un intervalle de 12 heures environ.*
- *en présence d'une fonction rénale normale, un oubli de dose entraîne rapidement une perte de l'effet.*

7.2 Effets indésirables

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions particulières, les pourcentages d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter ceux notés en pratique. Les effets indésirables couramment observés chez plus de 1 % des patients atteints de FA et traités par le dabigatran sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 19. Effets indésirables courants observés chez ≥ 1 % des patients atteints de FA de l'étude RE-LY

EFFETS INDÉSIRABLES	DABIGATRAN 110 MG N (%)	DABIGATRAN 150 MG N (%)	WARFARINE N (%)
	5 983 (100)	6 059 (100)	5 998 (100)
Saignement et anémie*	599 (10,0)	747 (12,3)	825 (13,8)
Hémorragie gastro-intestinale	196 (3,3)	277 (4,6)	155 (2,6)
Troubles gastro-intestinaux*	735 (12,3)	772 (12,7)	220 (3,7)
Douleur abdominale	135 (2,3)	134 (2,2)	15 (0,3)
Dyspepsie	250 (4,2)	234 (3,9)	13 (0,2)

Source : Monographie canadienne de Pradax^{MC} [Boehringer Ingelheim, 2010].

* Incidence regroupée pour toutes les réactions indésirables dans l'organisme, y compris les réactions survenant < à 1%.

En pratique, on doit surveiller l'apparition de saignements et de dyspepsie, ces facteurs étant grandement liés à l'adhésion au traitement.

Les abandons sont plus fréquents avec le dabigatran comparativement à la warfarine, notamment à cause de la dyspepsie.

Le patient doit consulter le médecin en présence de saignement prolongé ou excessif.

7.3 Interactions médicamenteuses

À ce jour, peu d'interactions médicamenteuses sont bien documentées avec le dabigatran et, comme c'est souvent le cas avec des molécules relativement nouvelles, la prudence et la surveillance sont recommandées.

Il existe encore peu de données concernant la nature et l'effet des interactions médicamenteuses avec le dabigatran.

La prudence est de mise.

7.3.1 Données d'études sur les interactions médicamenteuses chez les volontaires sains

Trois études de courte durée sur les interactions médicamenteuses avec le dabigatran ont été menées auprès d'un nombre restreint de volontaires sains. Ces études visaient à évaluer l'effet du dabigatran sur des substrats et/ou des inhibiteurs d'enzymes métaboliques ou de transport. De ces études d'interactions médicamenteuses chez les volontaires sains, on note que le dabigatran :

- n'est pas un substrat des cytochromes P 450 [Stangier, 2008];
- n'affecte pas certaines enzymes métaboliques comme les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductases (HMG-CoA) [Stangier *et al.*, 2009] et l'uridine glucuronosyltransférase (UGT) 2B7 [Stangier, 2008];
- affecte peu le transport de la digoxine par la glycoprotéine-P [Stangier, 2008].

7.3.2 Données d'études sur les interactions médicamenteuses chez les volontaires sains et les patients des études cliniques

Plus d'une quarantaine d'études ont évalué les effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du dabigatran [Mishina *et al.*, 2010, p. 8].

Dans l'étude RE-LY, les personnes souffrant d'insuffisance rénale modérée présentaient une exposition (ASC) au dabigatran 2,3 fois plus importante que les participants ayant une fonction rénale normale sans risque excessif d'hémorragie en comparaison avec la warfarine [Mishina *et al.*, 2010]. Selon ces données, le commanditaire a jugé une interaction médicamenteuse significative lorsque l'exposition au dabigatran augmentait de 2,5 fois (ou plus de 150 %). Dans ces cas, un ajustement des doses de dabigatran serait requis.

Le tableau qui suit fait état des médicaments utilisés par les participants à leur entrée dans l'étude RE-LY. Toutefois, on ne connaît ni la durée de leur prise, ni les autres médicaments qui ont pu être ajoutés en cours d'étude, ce qui rend difficile l'analyse de leurs effets.

Tableau 20. Médicaments utilisés à l'entrée dans l'étude RE-LY

MÉDICAMENTS N (%)	DABIGATRAN 110 MG N=6013	DABIGATRAN 150 MG N=6075	WARFARINE N=6017
AAS	2404 (40,0)	2352 (38,7)	2442 (40,6)
ARA ou IECA	3987 (66,3)	4053 (66,7)	3939 (65,5)
Béta-bloquant	3784 (62,9)	3872 (63,7)	3719 (61,8)
Amiodarone	624(10,4)	665 (10,9)	644 (10,7)
Statine	2698 (44,9)	2667 (43,9)	2673 (44,4)
Inhibiteur de la pompe à protons	812 (13,5)	847 (13,9)	832 (13,8)
Antagoniste des récepteurs H ₂	225 (3,7)	241 (4,0)	256 (4,3)
Traitement de longue durée par les antagonistes de la vitamine K	3011/6015 (50,1)	3049 /6076 (50,2)	2929/6022 (48,6)

Source : Connolly *et al.*, 2009.

ARA : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; IECA : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Plusieurs médicaments peuvent entraîner des effets sur le dabigatran, alors que dans d'autres circonstances, c'est le dabigatran qui entraîne des effets sur d'autres médicaments. Les interactions, encore mal connues, sont tantôt de nature pharmacologique, tantôt de nature pharmacocinétique, et elles sont parfois amplifiées dans certaines conditions médicales. Tous ces éléments doivent être pris en considération au moment de l'ajout du dabigatran au profil médicamenteux d'un patient, ou de l'ajout d'un médicament à un patient sous dabigatran, et ce, dans diverses situations médicales.

7.3.2.1 La glycoprotéine-P

La glycoprotéine-P influe sur la biodisponibilité de plusieurs médicaments, par le pompage de ceux-ci vers la lumière du système digestif. Ceux-ci entrent donc en moins grande quantité dans l'organisme.

7.3.2.1.1 Effet des inhibiteurs de la glycoprotéine-P sur le dabigatran

7.3.2.1.1.1 Vérapamil

Lorsque le dabigatran a été administré en association avec le vérapamil par voie orale, la C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC) du dabigatran augmentent. L'effet du vérapamil sur la concentration plasmatique du dabigatran varie selon le mode de libération du vérapamil (libération immédiate ou prolongée), l'ordre d'administration des deux médicaments et le délai entre les deux. Dans RE-LY, l'exposition moyenne au dabigatran a été augmentée de 23 % chez les patients sous vérapamil. Les données confirment qu'administrer le dabigatran deux heures avant le vérapamil n'augmente pas significativement l'exposition au dabigatran, ce dernier étant alors probablement complètement absorbé.

7.3.2.1.1.2 Kétoconazole

L'exposition au dabigatran est augmentée à la suite d'une administration concomitante de kétoconazole : augmentation de l'ASC du dabigatran de 138 % et de 153 %, respectivement, à la suite d'une dose unique de kétoconazole 400 mg et d'une dose quotidienne de 400 mg pendant huit jours. Cette association médicamenteuse est contre-indiquée.

7.3.2.1.1.3 Amiodarone

L'amiodarone 600 mg entraîne une augmentation de l'ASC du dabigatran d'environ 60 %, toutefois, elle augmente également sa clairance rénale. Dans RE-LY, l'exposition moyenne au dabigatran a été augmentée de 12 % chez les patients sous amiodarone. La conduite clinique à suivre n'est pas claire, et bien que la monographie ne fasse état d'aucune modification de dose, cette association médicamenteuse devrait certainement être utilisée avec prudence.

7.3.2.1.1.4 Atorvastatine

Les concentrations de dabigatran ont diminué d'environ 20 % en présence d'atorvastatine, une diminution jugée cliniquement peu significative. La prudence est néanmoins de mise en raison du manque de données cliniques à cet égard.

7.3.2.1.1.5 Clarithromycine

On observe une augmentation non significative de la C_{max} d'environ 15 %, et une hausse non significative de l'ASC d'environ 19 % pour une dose biquotidienne de 500 mg. Aucun ajustement de dose n'est recommandé, mais on doit faire appel à la prudence en raison du manque de données cliniques et des grands écarts de variation observés. Une autre antibiothérapie devrait être envisagée.

7.3.2.1.2 Effet des inducteurs de la glycoprotéine-P sur le dabigatran

7.3.2.1.2.1 Rifampicine

Après 7 jours de traitement avec la rifampicine à 600 mg par jour, l'exposition relative au dabigatran diminue significativement (réduction de l'ASC du dabigatran de 67 %; diminution de la C_{max} de 66 %). Cette combinaison de médicaments devrait être évitée.

7.3.2.2 Effet d'autres médicaments sur le dabigatran

7.3.2.2.1 Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Rappelons que le dabigatran est un promédicament qui nécessite une estérification afin de se convertir en sa forme active. Son exposition, en présence de pantoprazole chez des volontaires sains, a été réduite de façon statistiquement significative (réduction de l'ASC d'environ 30 %). Dans l'étude RE-LY, cette exposition a été réduite de 15 % chez les patients sous thérapie IPP, y inclus le pantoprazole.

Durant l'étude RE-LY, les patients recevant le dabigatran ont consommé davantage d'IPP comparativement aux valeurs initiales et comparativement à ceux recevant la warfarine. D'après l'analyse en sous-groupes de la FDA, la consommation plus élevée d'IPP ne montre pas une diminution de l'efficacité du dabigatran. Toutefois, la relation entre l'usage d'IPP et le risque d'AVC ischémique comparé au traitement à la warfarine n'est pas constante avec le D110 et le D150 [Beasley *et al.*, 2010, p. 65]. La prudence est certainement de mise à cet égard. Bien qu'aucune baisse de l'effet clinique n'ait été constatée dans les études mentionnées, on note quand même une diminution des concentrations d'environ 12 % du dabigatran chez les patients recevant un IPP. On sait qu'il existe un lien direct entre l'effet anticoagulant et la concentration plasmatique. Considérant les effets indésirables principaux du dabigatran, dont la dyspepsie, on peut penser que le recours aux IPP en concomitance avec la prise de dabigatran demeure une préoccupation. Nous n'avons que peu de recul relativement au risque populationnel de cette association, particulièrement si celle-ci est à haut risque thrombotique. L'avenir nous indiquera si plus d'événements thrombotiques pourraient survenir si, globalement, cette association était de plus en plus utilisée.

7.3.2.2.2 Diclofénac

Bien que ce médicament puisse théoriquement affecter les concentrations de dabigatran, notamment en raison de son métabolisme par l'entremise la glycoprotéine-P, son effet réel sur les concentrations plasmatiques ne semble pas évident. Le fait d'associer un AINS au dabigatran peut augmenter les risques de saignement, et ce, par deux mécanismes d'action différents, et précipiter une insuffisance rénale aiguë chez une personne qui y est prédisposée. L'analyse des risques et des bénéfices doit permettre d'évaluer ce risque. La combinaison devrait être évitée si possible.

7.3.2.2.3 Digoxine

Bien que ce médicament puisse théoriquement affecter les concentrations de dabigatran en raison de son métabolisme par l'entremise de la glycoprotéine-P notamment, l'effet réel sur ses concentrations ne semble pas être évident. Aucun ajustement de dose n'est recommandé.

7.3.2.2.4 Autres anticoagulants - Clopidogrel

Une augmentation statistiquement significative de l'exposition au dabigatran est notée avec la coadministration d'une dose d'attaque de 300 mg ou de 600 mg de clopidogrel (augmentation de l'ASC et de la Cmax d'environ 30 % à 40 %). La dose de maintien de 75 mg une fois par jour n'a pas d'effet. Les risques de saignement sont discutés plus bas.

7.3.2.2.5 Autres anticoagulants - Énoxaparine

L'activité anti-IIa-Xa du dabigatran 24 heures après la dernière dose d'énoxaparine est augmentée, possiblement à cause d'un effet résiduel de l'énoxaparine. Il faut donc être prudent dans le cas de l'introduction du dabigatran après l'usage d'une héparine de bas poids moléculaire.

7.3.2.2.6 Autres anticoagulants - AAS

L'analyse en sous-groupes de la FDA sur la consommation d'AAS et le risque d'AVC ischémique, évaluée dans l'étude RE-LY, montre des résultats qui ne sont pas constants, où les intervalles de confiance sont larges et s'entrecroisent. Le dabigatran à la dose de 150 mg procure davantage de bénéfices [Beasley *et al.*, 2010, p. 66].

Tableau 21. Usage d'acide acétylsalicylique (AAS) et risque d'accident vasculaire cérébral (AVC)

USAGE D'AAS	QUOTIENT DU RISQUE INSTANTANÉ AVC (IC 95 %)		
	DABIGATRAN 110 MG CONTRE WARFARINE	DABIGATRAN 150 MG CONTRE WARFARINE	DABIGATRAN 150 MG CONTRE DABIGATRAN 110 MG
Jamais utilisée*	1,0 (0,72 – 1,39)	0,44 (0,29 – 0,67)	0,44 (0,29 – 0,67)
Utilisée au début de l'étude	1,30 (0,91 – 1,85)	0,93 (0,63 – 1,36)	0,72 (0,50 – 1,03)
Utilisée tout au long de l'étude	1,38 (0,82 – 2,32)	0,95 (0,53 – 1,70)	0,69 (0,41 – 1,18)

Source : Beasley *et al.*, 2010, p. 66

* Si un sujet avait été sous AAS, la date d'arrêt de l'AAS devait être antérieure à celle de la prise de la première dose du médicament à l'étude.

Les risques de saignement majeur avec le dabigatran et la combinaison d'AAS et de clopidogrel ont aussi été évalués dans une analyse en sous-groupes [Eikelboom *et al.*, 2011]. Les risques de saignement sont plus élevés avec la coadministration d'AAS, de clopidogrel et de dabigatran, mais ils demeurent comparables entre les groupes et sans interaction significative. Par contre, le nombre de patients à l'étude est faible.

Tableau 22. Risque de saignement majeur dans les sous-groupes de patients qui ont reçu l'association clopidogrel et acide acétylsalicylique (AAS) et ceux qui ne l'ont pas reçue

SOUS-GROUPE	DABIGATRAN 110 MG N/N (%)	DABIGATRAN 150 MG N/N (%)	WARFARINE N/N (%)	DABIGATRAN 110 MG CONTRE WARFARINE RR* (IC 95 %)	DABIGATRAN 150 MG CONTRE WARFARINE RR* (IC 95 %)
AAS et clopidogrel	29/335 (4,72 %)	30/328 (4,66 %)	33/339 (5,21 %)	0,77 (0,50 – 1,21)	0,81 (0,52 – 1,26)
Pas d'AAS ni de clopidogrel	313/5677 (2,77 %)	369/5747 (3,24 %)	388/5681 (3,48 %)	0,81 (0,61 – 0,94)	0,95 (0,82 – 1,10)
Interaction (valeur de p)				0,8727	0,5167

Source : Beasley *et al.*, 2010, p. 66.

* Risque relatif

En somme, les résultats de l'étude RE-LY montrent une augmentation moyenne de la concentration de dabigatran de 123 %, 112 % et 15 % avec la coadministration de vérapamil, d'amiodarone et d'IPP. Selon la valeur seuil d'augmentation de l'exposition au dabigatran retenue par la FDA (> 2,5 fois ou > 150 %), aucun ajustement de dose n'est requis pour le dabigatran en présence de vérapamil, de kétoconazole, de quinidine ou d'amiodarone.

Toutefois, durant l'étude RE-LY, le commanditaire a demandé une modification au protocole de recherche (15 février 2008) pour signifier de nouvelles informations au regard des inhibiteurs de la glycoprotéine-P et du dabigatran. Des précautions sont requises avec les inhibiteurs modérés à puissants de la glycoprotéine-P (gp-P) (ex. : vérapamil et clarithromycine); c'est pourquoi les

cliniciens devraient considérer d'autres options de traitement [Beasley *et al.*, 2010, p. 40]. Les médicaments qui n'ont pas été testés devraient être utilisés simultanément avec le dabigatran, mais avec grande prudence. Le tableau suivant montre les principales interactions avec le dabigatran.

Tableau 23. Synthèse des principales interactions médicamenteuses entre les médicaments étudiés chez les volontaires sains et les patients inclus dans les études cliniques de développement du dabigatran

EFFET SUR LE DABIGATRAN	MÉCANISME	MÉDICAMENT	CONSTATS ET CONDUITE CONNUS À CE JOUR
Augmentation de la concentration sanguine de dabigatran	Inhibition de la gp-P*	Kétoconazole	• Cette association est contre-indiquée.
		Clarithromycine	Peu de données cliniques et mécanisme d'interaction complexe : • Aucun ajustement de dose recommandé. • Envisager une autre antibiothérapie.
		Vérapamil	• Administrer le dabigatran 2 h avant le vérapamil.
		Amiodarone [†]	L'exposition au dabigatran est augmentée de 60 %. L'effet sur le risque de saignement est mal connu : • Aucun ajustement de dose n'est clairement établi.
	Mécanisme complexe (comprenant aussi la gp-P)	Atorvastatine	Peu de données cliniques; les concentrations de dabigatran ont diminué d'environ 20 %. Pas de données sur les autres statines : • Aucun ajustement de dose recommandé.
Diminution de la concentration sanguine de dabigatran	Induction de la gp-P [‡] Diminution de l'absorption par modification du pH	Digoxine	• Aucun ajustement de dose recommandé.
		Rifampicine	• Cette association devrait être évitée.
		Antiacides et antagonistes H ₂ IPP	• Administrer le dabigatran 2 h avant l'antiacide. Une exposition réduite au dabigatran de 11 % à 30 % a été rapportée : • Aucun ajustement de dose recommandé.
Augmentation du risque de saignement	Interaction pharmacodynamique possible	Diclofénac et autres AINS [§]	• Analyse des risques et bénéfices. • Éviter la combinaison, si possible.
		ASA, clopidogrel	• Éviter la combinaison, si possible.

* Autres inhibiteurs de la gp-P pouvant augmenter les concentrations sériques de dabigatran : dronédarone, tamoxifène, azithromycine, érythromycine, jus de pamplemousse, lovastatine, simvastatine, ritonavir, itraconazole, cyclosporine, tacrolimus, paroxétine et spironolactone. La prudence est de mise.

† Certains auteurs recommandent de réduire la dose de dabigatran à 150 mg une fois par jour en cas de traitement concomitant avec l'amiodarone [Meddahi et Samama, 2011].

‡ Autres inducteurs de la gp-P pouvant diminuer les concentrations sériques de dabigatran : millepertuis, ténofovir, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et dexaméthasone. La prudence est de mise.

§ Composés d'aluminium, bicarbonate de sodium, composés de calcium et/ou de magnésium, ou leur association.

|| Dans l'étude RE-LY, l'incidence de saignement majeur est plus élevée avec la coadministration d'AAS, de clopidogrel et de dabigatran [Eikelboom *et al.*, 2011].

8 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 périopératoire, on doit avoir recours à des épreuves de laboratoire pour vérifier l'état de la coagulation.

À ce jour, aucun test de routine ne permet de suivre quantitativement l'anticoagulation par le dabigatran.

Cela implique des difficultés dans les situations urgentes, notamment en présence de saignement.

8.1 Données sur la mesure de l'effet anticoagulant du dabigatran

Une recherche documentaire (annexe A) a permis de repérer un nombre restreint d'études observationnelles qui visent à évaluer l'effet du dabigatran sur les tests de la coagulation :

- deux études *in vitro* avec des plasmas normaux [Lindahl *et al.*, 2011; Wienen *et al.*, 2007];
- quatre essais *ex vivo* après l'administration du dabigatran à des volontaires sains [Stangier, 2008; Stangier *et al.*, 2007] et à des patients pour qui une chirurgie orthopédique était prévue [Freyburger *et al.*, 2011; Liesenfeld *et al.*, 2006].

De plus, quelques revues narratives [Gouin-Thibault *et al.*, 2011; Samama et Guinet, 2011; van Ryn *et al.*, 2010] ont été repérées. Aucune ne porte spécifiquement sur des patients souffrant de FA, mais une publication de données de l'étude RE-LY sur le sujet serait attendue prochainement.

Les résultats des études *in vitro* sont difficiles à appliquer à la pratique clinique. Toutefois, on peut s'attendre à une prolongation du TCA à la concentration maximale de dabigatran et même à une plus faible concentration, quel que soit le réactif et l'appareil automatisé de coagulation pour tous les réactifs. Le temps de prothrombine (TP), rapporté par le RIN, est également prolongé en présence de dabigatran [Lindahl *et al.*, 2011].

Dans une étude chez 80 volontaires sains, le dabigatran en dose unique (10 mg à 400 mg) et en doses multiples (50 mg à 400 mg 3 fois par jour pendant 6 jours) a prolongé le TCA, le TP, le temps de thrombine (TT) et le temps d'écarine (TE) :

- Après une dose unique de dabigatran, le TT et le TE s'allongent graduellement, et ce, jusqu'à huit heures après l'administration des doses supérieures à 50 mg. La variabilité interindividuelle est inférieure à 30 % pour les doses de 10 mg à 400 mg, pour le TCA, le TP et le TE; elle est plus importante pour le TT, allant jusqu'à 54 %.
- Après des doses multiples de dabigatran, les valeurs des tests augmentent selon la concentration plasmatique et elles sont mesurables deux heures après la prise du médicament (début d'action rapide). Par ailleurs, elles diminuent rapidement et, après huit heures, l'allongement du TCA, par exemple, est réduit de la moitié de la valeur maximale pour les doses de 100 mg à 400 mg.

Une autre étude a porté sur 36 personnes âgées de 65 ans ou plus recevant le dabigatran 150 mg deux fois par jour et faisant usage ou non de pantoprazole 40 mg deux fois par jour. Les résultats révèlent que la valeur moyenne du TE, à la concentration minimale de dabigatran, double par rapport à la valeur initiale aux jours 4 et 7. Pour le TCA, l'allongement moyen est plus faible. Les corrélations ne sont pas modifiées par l'usage concomitant de pantoprazole [Stangier *et al.*, 2008].

Les deux autres études, spécifiques au contexte de la chirurgie orthopédique, corroborent ces résultats. L'étude de Freyburger et ses collaborateurs [2011] montre que le dabigatran modifie les valeurs des tests de coagulation de routine (TCA et TP). Une forte variabilité de la concentration plasmatique est observée. Elle est tributaire de la fonction rénale, du poids et du sexe féminin. Liesenfeld et ses collègues [2006] concluent à un allongement plus marqué du TCA et du TE après la chirurgie, en corrélation positive avec les concentrations plasmatiques de dabigatran.

Les résultats de ces études montrent une corrélation positive entre les concentrations plasmatiques et les valeurs des tests de coagulation. Cette corrélation n'est cependant pas encore bien caractérisée. L'utilité des tests de coagulation réside dans la confirmation de la présence ou non d'une activité anticoagulante par le dabigatran.

Les revues narratives consultées soulignent le manque de tests de coagulation reproductibles [Gouin-Thibault *et al.*, 2011; Van Ryn *et al.*, 2010]. Les tests d'hémostase couramment utilisés sont peu sensibles et non spécifiques [Gouin-Thibault *et al.*, 2011].

Le prolongement du TCA n'est pas proportionnel aux concentrations plasmatiques de dabigatran. Le TCA informe sur la présence ou l'absence d'une anticoagulation par le dabigatran. Il ne permet toutefois pas d'apprécier adéquatement le degré de l'anticoagulation. Dans la plupart des situations, le TCA sera le test de choix à obtenir. La présence d'un TCA normal signifie l'absence d'une activité anticoagulante significative cliniquement alors qu'un TCA de 80 secondes ou plus suggère un effet anticoagulant marqué, donc un risque de saignement important.

Le RIN s'allonge proportionnellement aux concentrations croissantes de dabigatran, mais sa sensibilité est faible. Il est donc peu utile pour caractériser l'anticoagulation par le dabigatran.

Le TT informe également sur la présence ou l'absence d'une anticoagulation par le dabigatran. En raison de sa sensibilité très élevée, il peut être utile pour détecter de faibles concentrations de dabigatran, bien en deçà des concentrations habituelles. La présence d'un TT normal confirme l'absence de dabigatran chez un patient.

Le prolongement du TE est linéairement proportionnel aux concentrations plasmatiques de dabigatran, et cette relation est maintenue à des concentrations élevées. Contrairement au TCA, il fournit une mesure quantitative de l'anticoagulation. La sensibilité de ce test varie selon le réactif écarine utilisé. Actuellement, au Québec, ce test est peu connu et peu disponible, et il n'est pas encore validé et standardisé pour le dabigatran. Des études sont en cours à ce sujet.

Le monitoring de l'anticoagulation par des mesures biologiques n'est pas requis avec le dabigatran, sauf dans des situations particulières. Les mesures biologiques couramment utilisées en laboratoire de coagulation de routine n'ont pas été validées, ni standardisées pour le monitoring du dabigatran. Il n'y a pas de test pour mesurer quantitativement l'effet anticoagulant du dabigatran. Les tests de laboratoire actuellement utilisés peuvent être utiles pour déterminer la présence du dabigatran.

Le TCA est une méthode qualitative accessible pour évaluer la présence ou non de dabigatran. Un résultat normal suggère l'absence d'effet anticoagulant cliniquement significatif. Un résultat élevé indique la présence d'une anticoagulation significative sans qu'il soit possible de la quantifier.

Le temps de thrombine (TT) est très sensible à la présence du dabigatran : il peut demeurer élevé très longtemps malgré des concentrations sanguines faibles. Un TT normal exclut la présence de dabigatran dans le sang. Un résultat élevé indique la présence d'une anticoagulation significative sans qu'il soit possible de la quantifier.

Le RIN n'est pas sensible à l'effet du dabigatran : sa mesure n'est pas corrélée avec les concentrations plasmatiques.

9 INTERVENTIONS EN PRÉSENCE D'HÉMORRAGIES

9.1 Définitions des hémorragies

On trouve dans la documentation scientifique diverses définitions de ce que sont les hémorragies majeures. Le manque de consensus sur la définition de saignement majeur et la nature spontanée, imprévisible et hétérogène des saignements compliquent l'élaboration d'un guide d'intervention pour le traitement des saignements [Crowther et Warkentin, 2009].

9.2 Gestion des saignements chez un patient recevant le dabigatran

Crowther et Warkentin [2009] ont réalisé une revue systématique de la gestion des hémorragies chez les patients recevant les nouveaux anticoagulants (dabigatran et rivaroxaban) dans les principales bases de données (MEDLINE et OVID) jusqu'au 28 janvier 2009. Aucun essai clinique pertinent n'a été repéré. Les principes de gestion des hémorragies majeures en présence de dabigatran reposent sur l'expérience et le sens commun.

Aucun produit ne renverse l'effet du dabigatran.

L'heure de la dernière dose de dabigatran et l'évaluation de la fonction rénale du patient sont des paramètres importants à connaître afin de dresser un portrait de sa capacité d'élimination.

Le TCA est une méthode qualitative accessible pour évaluer la présence ou non de dabigatran dans le sang. Un résultat normal suggère l'absence d'effet anticoagulant cliniquement significatif. Un résultat élevé indique la présence d'une anticoagulation significative sans qu'il soit possible de la quantifier.

Le TT est très sensible à la présence du dabigatran : il peut demeurer élevé très longtemps malgré des concentrations sanguines faibles. Un TT normal exclut la présence de dabigatran dans le sang. Un résultat élevé indique la présence d'une anticoagulation significative sans qu'il soit possible de la quantifier.

Pour pallier l'absence et le manque de spécificité des épreuves de laboratoire de routine, les tests de coagulation de base (TT, TCA, TE fibrinogène) ainsi que la formule sanguine complète (FSC) ont leur place pour guider le clinicien dans l'établissement d'un diagnostic différentiel. Actuellement, au Québec, le TT n'est pas accessible rapidement dans tous les centres et le TE n'est utilisé qu'à titre expérimental.

D'après la revue narrative de Van Ryn et ses collaborateurs [2010], la prise en charge du saignement chez un patient recevant du dabigatran devrait être individualisée selon la gravité et la localisation de l'hémorragie. La cause du saignement est recherchée, telle la possibilité d'une interaction médicamenteuse ou une modification récente de la fonction rénale. Chez un patient ayant une fonction rénale normale, les concentrations plasmatiques diminuent relativement rapidement après l'arrêt du dabigatran. Dans un intervalle de 12 heures après l'administration d'une dose de 150 mg, les concentrations plasmatiques à l'équilibre devraient être de moins de 100 mg/ml et le TCA environ 1,5 fois sa valeur de départ.

La prise en charge d'un patient avec un saignement grave ou potentiellement mortel doit être guidée par le jugement du clinicien.

La diurèse doit être maintenue pour favoriser l'élimination rénale du médicament, et une thérapie de soutien doit être entreprise afin de contrôler les saignements graves. La transfusion de culots de globules rouges ou de plasma frais congelé est justifiée en présence d'anémie ou de coagulopathie. Si toutes ces mesures échouent, l'hémodialyse, l'hémofiltration ou l'administration d'agents pour suppléer aux facteurs de coagulation sont à considérer, notamment les concentrés de complexes prothrombiniques.

Les concentrés de complexes prothrombiniques contiennent les facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K (en totalité ou en partie). Ils ont été utilisés pour remplacer ces facteurs et rétablir l'hémostase en cas de surdosage avec les antagonistes de la vitamine K. Ceux qui sont activés, comme Feiba VH^{MC} (Factor Eight Inhibitor By-passing Activity, Vapor Heated) et Niasase^{MC} (rVIIa), sont indiqués pour le traitement des inhibiteurs dans l'hémophilie. Le risque de thrombose consécutif à leur usage est significatif et ils sont accessibles uniquement par le Centre des inhibiteurs. Il n'y a aucune preuve de leur efficacité pour renverser le dabigatran chez l'humain et, par conséquent, ils ne sont pas recommandés.

Les complexes prothrombiniques non activés (Octaplex^{MC} et Beriplex^{MC}) sont indiqués pour le renversement des saignements ou en cas de chirurgie urgente chez les patients sous antagonistes de la vitamine K. Ils sont disponibles dans plusieurs milieux. Ces complexes peuvent être associés à un risque de thrombose, qui est toutefois moindre qu'avec les concentrés activés. Ils peuvent regrouper un certain nombre de concentrés de facteurs de la coagulation. Par exemple, Octaplex^{MC} comprend quatre concentrés des facteurs II, VII, IX et X de même que de l'héparine. En conséquence, il ne doit pas être administré à des patients ayant une allergie connue ou un antécédent de thrombocytopénie à ce médicament. Eerenberg et ses collaborateurs [2011] ont étudié l'effet des complexes prothrombiniques non activés sur le renversement de l'activité anticoagulante du rivaroxaban et du dabigatran. Cette étude en chassé-croisé à répartition aléatoire et contrôlée avec placebo a mis en lumière chez douze volontaires sains que l'administration de concentrés de complexes prothrombiniques renverse l'effet anticoagulant du rivaroxaban, mais ne renverse pas celui du dabigatran. D'autres données seront nécessaires pour clarifier leur usage.

Peu de données soutiennent l'utilisation des concentrés de complexes prothrombiniques pour renverser l'effet anticoagulant du dabigatran. Ils ne sont donc pas recommandés pour cet usage.

Le tableau 24 fait état des différents produits pouvant être considérés en présence de saignements majeurs.

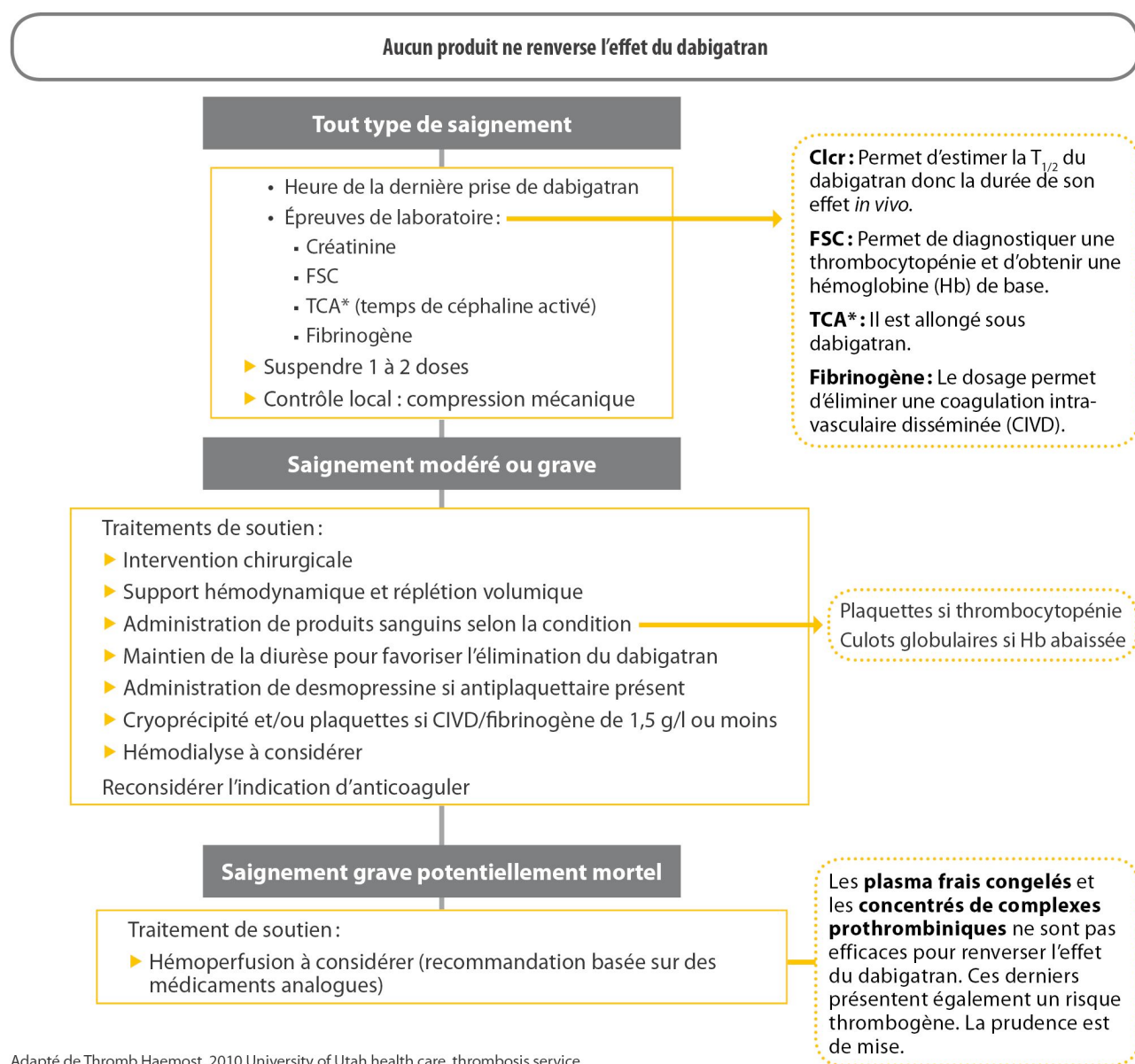
Tableau 24. Produits utilisés en cas d'hémorragie majeure

PRODUITS À CONSIDÉRER	SITUATIONS CLINIQUES HABITUELLES POUVANT JUSTIFIER L'USAGE	HÉMORRAGIE EN PRÉSENCE DE DABIGATRAN
Transfusion de plasma	Coagulopathie dilutionnelle ou par consommation Hypovolémie	Aucune preuve soutenant l'utilisation de plasma pour le traitement adjuvant des patients avec hémorragie sous dabigatran NON RECOMMANDÉ
Concentrés de complexes prothrombiniques non activés	Renverser l'effet anticoagulant en présence d'un AVK ou de rivaroxaban Saignement hors de contrôle, administration de dernier recours Effet thrombotique qui peut compliquer l'utilisation	Aucune preuve d'amélioration des saignements chez l'humain NON RECOMMANDÉ
Complexes prothrombiniques activés ou facteur VIIa recombinant	Saignement hors de contrôle chez populations spécifiques Effet thrombotique qui peut compliquer l'utilisation	Données <i>ex vivo</i> chez les volontaires sains suggèrent un effet antagoniste de l'activité anticoagulante du dabigatran, mais aucune donnée sur son efficacité en présence de saignement causé par dabigatran NON RECOMMANDÉ
Desmopressine (DDAVP)	Peut être administré si prise concomitante d'un antiplaquettaire Risque d'une hyponatrémie cliniquement significative et de convulsions	Aucune donnée en cas de saignement en présence de dabigatran NON RECOMMANDÉ
Antifibrinolytiques (acide tranexamique; aprotinine)	Aucune	Produits non étudiés NON RECOMMANDÉ

Source : Crowther et Warkentin, 2009.

La figure suivante illustre la prise en charge des saignements chez un patient traité avec du dabigatran. Cette gestion clinique des saignements est mise en parallèle avec le suivi des tests de laboratoire pouvant être utiles dans ce contexte.

Figure 2. Gestion clinique des saignements chez un patient sous dabigatran



Adapté de Thromb Haemost, 2010 University of Utah health care, thrombosis service

9.3 Gestion du surdosage de dabigatran

La courte durée d'action du dabigatran fait en sorte que l'interruption du médicament favorise son élimination rapide dans la mesure où la fonction rénale le permet. En cas de suspicion de surdosage, la nature lipophile du dabigatran etexilate favorise son adsorption par le charbon activé d'après deux études précliniques (animaux), mais on ne dispose pas de données *in vivo* ou chez des patients. Les possibilités d'administration précoce de charbon activé suivie d'épuration sur une colonne de charbon sont en cours d'évaluation préclinique et requièrent des essais cliniques pour les recommander aux patients [Van Ryn *et al.*, 2010].

Lorsque l'on suspecte une ingestion de dabigatran en grande quantité :

- *administrer du charbon activé si ingestion du dabigatran dans un intervalle de deux heures et si absence de contre-indication à son administration;*
- *communiquer immédiatement avec le Centre antipoison du Québec au numéro 1 800 463-5060;*
- *considérer la possibilité d'une ingestion de plusieurs produits;*
- *considérer la possibilité que les capsules aient été ouvertes ou brisées et que l'exposition au dabigatran soit conséquemment accrue.*

Dialyse : si prise de dabigatran dans un intervalle de deux heures ou en présence d'insuffisance rénale grave

Hémo perfusion : peu accessible

Hémodialyse : prend du temps mais peut être utile dans le cas d'un surdosage important

9.4 Patients à risque de saignement qui nécessitent une chirurgie ou une intervention invasive urgente

Les patients qui consultent à l'urgence pour toute condition médicale exigeant une chirurgie ou une intervention invasive doivent être évalués en fonction du risque de saignement associé à la technique envisagée. Comme précédemment mentionné, aucun test quantitatif ne permet de mesurer le degré d'anticoagulation du patient. L'heure de la dernière prise de dabigatran de même que l'estimation de la clairance de la créatinine nous permettent d'évaluer la durée de l'effet anticoagulant. Les valeurs de laboratoire de base devraient être dans les limites normales afin de permettre une telle intervention. Par contre, le TT, très sensible au dabigatran, peut demeurer élevé très longtemps.

Certains patients présentent un risque plus élevé de saignement (voir tableau 25) et devraient faire l'objet de surveillance clinique étroite.

Tableau 25. Facteurs observés dans les études cliniques qui font augmenter le risque hémorragique

Facteurs contribuant à augmenter la concentration plasmatique du dabigatran	Insuffisance rénale (Clcr inférieure à 50 ml/min)
	Administration concomitante d'un inhibiteur de la glycoprotéine-P
Médicaments, maladies, conditions et interventions associés à un risque hémorragique	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
	Antiplaquettaires
	Troubles héréditaires ou acquis de la coagulation
	Thrombocytopénie ou dysfonction plaquettaire
	Ulcère gastro-intestinal en évolution
	Saignement gastro-intestinal récent
	Hémorragie intracrânienne récente
	Endocardite bactérienne
	Comorbidités (atteinte majeure cardiaque, respiratoire ou hépatique)
	Biopsie ou traumatisme majeur récent
	Âge de 75 ans ou plus
	Chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique

Source : Monographie canadienne de Pradax^{MC} [Boehringer Ingelheim, 2010].

Chez les patients à risque élevé d'hémorragie, Van Ryn et ses collaborateurs [2010] suggèrent, si possible, de tester le TT de 6 à 12 heures avant la chirurgie ou le matin de celle-ci; un résultat normal, tel que défini par le laboratoire local, suggère que l'hémostase n'est pas compromise. Une prolongation persistante du TT, en l'absence d'héparine, d'inhibiteurs de la thrombine (lepirudine, bivalirudine), de produits de dégradation de fibrine/fibrinogène ou de concentrations élevées de protéines sériques (ex. : myélome), représente une forte suspicion de concentration sérique augmentée de dabigatran.

Les données récentes nous orientent davantage vers l'utilisation du TCA que du TT. La chirurgie devrait être retardée chez les patients à haut risque de saignement avec un TCA élevé à plus de 80 secondes. L'évaluation des risques et des bénéfices en situation d'urgence relève du jugement du clinicien.

10 CONCLUSION

Le dabigatran (Pradax^{MC}) est le premier inhibiteur direct de la thrombine à recevoir, au Canada, l'indication pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients souffrant de FA. L'INESSS avait recommandé en avril 2011 son inscription aux listes de médicaments, à la section des médicaments d'exception. L'INESSS évoquait alors l'expérience limitée avec ce médicament, comparativement à celle de la warfarine, depuis longtemps utilisée. Même si l'on anticipait que l'usage du dabigatran pourrait avoir un effet positif et possiblement significatif sur le système de santé, la prudence guidait cette décision à plusieurs égards. L'INESSS concluait, par ailleurs, au besoin d'accompagnement des cliniciens et insérait dans son plan de travail l'élaboration d'un guide d'usage optimal.

La présente analyse des données probantes concernant l'usage du dabigatran en présence de FA a réaffirmé l'importance de réaliser un tel guide d'usage optimal. En effet, la détermination de la place du dabigatran dans l'arsenal thérapeutique ou l'identification d'une clientèle particulière pouvant bénéficier de cette thérapie est difficile à faire à partir des données accessibles actuellement. De plus, étant donné le nombre et la diversité des enjeux en présence, la nécessité d'individualiser le traitement à chaque patient porteur de FA est le principal constat mis en évidence. Un outil clinique simple et convivial est donc tout à fait indiqué pour soutenir les cliniciens dans cette approche thérapeutique. Ainsi, l'INESSS a réalisé, avec un comité d'experts du réseau, un guide d'usage optimal et le présent rapport détaillé. Ce dernier se veut un outil explicatif des choix délibérés, qui servira de soutien à la pratique clinique et à l'enseignement.

Le dabigatran est indiqué dans un contexte préventif d'événements de faible incidence. Il offre une nouvelle option de traitement lorsque la décision d'administrer un anticoagulant est prise par le clinicien, conjointement avec son patient. Il n'est pas un bon choix thérapeutique, pas plus que la warfarine, pour un patient chez qui l'anticoagulation comporte davantage de risques que de bénéfices. Par ailleurs, malgré une efficacité statistiquement supérieure à celle de la warfarine sur le paramètre principal, avec la dose de 150 mg, cliniquement, cette différence est de très faible ampleur. De plus, les bienfaits semblent les mêmes que ceux obtenus chez un patient bien contrôlé avec la warfarine (RIN dans l'écart thérapeutique plus de 67 % du temps). Ils pourraient être supérieurs à ceux obtenus avec la warfarine lorsqu'un mauvais contrôle est obtenu avec cette dernière. Il s'agit là d'un exemple qui illustre bien l'importance d'individualiser le choix de l'anticoagulant. Plusieurs autres considérations devraient également être prises en compte, comme l'adhésion au traitement et la présence de comorbidités. Diverses avenues sont envisageables pour optimiser l'anticoagulothérapie sur une base individuelle. Le recours à un coagulomètre portatif est une de ces avenues qui pourrait être tentée.

Les saignements, quant à eux, demeurent des événements indésirables possibles, et grandement préoccupants. Comparativement à la warfarine, le dabigatran entraîne un risque de saignement intracrânien moindre. Par contre, lorsqu'une telle situation se produit, la gestion du saignement est encore plus difficile. Cette préoccupation est d'autant plus grande dans des situations urgentes, puisqu'aucun médicament ne peut renverser l'effet du dabigatran. De plus, peu de données documentent l'efficacité des divers traitements habituellement utilisés pour contrer les saignements graves. Un algorithme de gestion des saignements, basé sur les données accessibles et la pratique clinique actuelle, devrait aider les cliniciens dans la gestion de ces situations difficiles.

L'anticoagulation en présence de FA risque d'évoluer rapidement au cours des prochaines années. Plusieurs molécules sont actuellement en cours d'essais cliniques de phases II et III. Le développement de ces médicaments devrait s'accompagner de la disponibilité d'antidote et de tests de laboratoire spécifiques à leur suivi. Le dabigatran représente un avancement thérapeutique, mais l'absence de suivi par un test d'usage courant n'est pas un gage de sécurité. La prudence reste de mise jusqu'à l'obtention de données à long terme.

Dans cette perspective, le guide d'usage optimal du dabigatran dans la FA ainsi que le rapport l'accompagnant devrait être des outils très utiles pour assurer le traitement optimal des patients. L'INESSS verra maintenant à déployer ses travaux concernant le suivi de l'usage optimal du dabigatran.

ANNEXE A

Stratégie de recherche documentaire

Analyses en sous-groupes, 21 juin 2011

PubMed

("dabigatran etexilate" [Supplementary Concept] AND Population Characteristics [Mesh]) OR ((dabigatran OR pradax OR pradaxa OR BIBR 1048) AND (subgroup analysis))

7 références

Embase

dabigatran etexilate/ AND ("population and population related phenomena"/ OR analysis/)

0 référence

(dabigatran or pradax or pradaxa or BIBR 1048).mp. AND (subgroup analysis or population characteristics).mp.

5 références

Cochrane Library

(dabigatran OR pradax OR pradaxa OR BIBR 1048) : ti,ab,kw AND (subgroup OR analysis):ti,ab,kw

17 références

Épreuves de laboratoire, 4 août 2011

PubMed

("dabigatran etexilate" [Supplementary Concept] AND (Blood Coagulation Tests [Mesh]) OR (dabigatran OR pradax OR pradaxa OR BIBR 1048) AND (activated partial thromboplastin time OR coagulation assays OR hemoclot thrombin inhibitor OR international normalized ratio))

Limits Activated: Humans, English, French, published in the last 5 years

37 références

Embase

*dabigatran etexilate/ AND (blood clotting test/ OR partial thromboplastin time/ OR thrombin inhibitor/)

34 références

(dabigatran or pradax or pradaxa or BIBR 1048).ti. AND (coagulation assays OR activated partial thromboplastin time OR thrombin inhibitor).mp

77 références

Limits: (human and (english or french) and last 5 years)

Cochrane Library

(dabigatran OR pradax OR pradaxa OR BIBR 1048):ti,ab,kw AND (activated partial thromboplastin time OR coagulation assays OR hemoclot thrombin inhibitor OR international normalized ratio):ti,ab,kw

8 références

ANNEXE B

Articles exclus sur les analyses en sous-groupes et les raisons de l'exclusion

ÉTUDE	RAISON(S) DE L'EXCLUSION
1) Akl <i>et al.</i> , 2011	Objectif : thromboembolie veineuse et cancer
2) Freeman <i>et al.</i> , 2011	Méthodologie : analyse économique
3) Wolowacz <i>et al.</i> , 2010	Objectif : prévention thromboembolie veineuse/chirurgie hanche et genou Méthodologie : analyse économique
4) Salazar <i>et al.</i> , 2010	Objectif : prévention thromboembolie veineuse/chirurgie hanche et genou
5) Roskell <i>et al.</i> , 2010	Méthodologie : comparaison indirecte
6) Plumb <i>et al.</i> , 2010	Plan d'étude : lettre
7) Poller <i>et al.</i> , 2009	Plan d'étude : lettre
8) Moia et Mannucci, 2009	Plan d'étude : lettre
9) McCullagh <i>et al.</i> , 2009	Objectif : Thromboprophylaxie/chirurgie hanche et genou Méthodologie : analyse économique
10) Holmes <i>et al.</i> , 2009	Objectif : prévention thromboembolie veineuse/chirurgie hanche et genou
11) Stangier, 2008	Plan d'étude : revue narrative
12) Trocóniz <i>et al.</i> , 2007	Objectif : chirurgie hanche Méthodologie : analyse pharmacocinétique
13) Ivanovic <i>et al.</i> , 2007	Objectif : prévention thromboembolie veineuse/chirurgie hanche
14) Ezekowitz <i>et al.</i> , 2007	Objectif : Posologie et innocuité (étude PETRO)
15) Eriksson <i>et al.</i> , 2007	Objectif : prévention thromboembolie veineuse/chirurgie hanche

ANNEXE C

Liste des principaux sites consultés

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS/CADTH)

<http://www.cadth.ca/index.php/fr/>

<http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/News/2010---April/01/CADTH-review-New-anticoagulants-for-stroke-prevention-in-patients-with-atrial-fibrillation/?id=748685>

Common Drug Review/CADTH (CDR)

<http://cadth.ca/fr/products/cdr>

All Wales Medicines Strategy Group decisions

<http://www.wales.nhs.uk/>

ClinicalTrials.gov

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00808067>

European Medicines Agency (EMA)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000829/WC500105283.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/smops/Positive/human_smop_000216.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d127

Food and Drug Administration, États-Unis

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm230241.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM247244.pdf>

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM226012.pdf>

Haute Autorité de Santé (HAS), France

<http://www.has-sante.fr/>

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Royaume-Uni

<http://www.nice.org.uk/>

<http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave21/10>

Medical Services Advisory Committee (MSAC), Australie

<http://www.msac.gov.au/>

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Royaume-Uni

<http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Advertisingofmedicines/Advertisinginvestigations/CON076161>

NHS Evidence, Royaume-Uni

<http://www.evidence.nhs.uk/>

Scottish Medicines Consortium, Écosse

http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice_Directory/SMC_Advice_Directory

ANNEXE D

Critères d'évaluation de la qualité méthodologique de l'étude principale

TYPE DE BIAIS	CRITÈRE D'ÉVALUATION	DESCRIPTION
Biais de sélection	La méthode de randomisation était-elle adéquate?	Pour être adéquate, la randomisation doit être une séquence imprévisible de répartitions aléatoires. Les méthodes de randomisation adéquates sont, notamment, l'utilisation de tables de nombres aléatoires générées par ordinateur (ou non) et d'enveloppes scellées opaques; le tirage au sort (à l'aide d'une pièce de monnaie, etc.). Les méthodes inappropriées sont, notamment, la répartition en fonction des dates de naissance, des dates d'hospitalisation, des numéros d'hôpital, du jour de la semaine, par nombre pair ou impair ou par alternance des sujets dans les groupes.
	La randomisation a-t-elle été faite à l'insu?	La répartition des participants dans chacun des groupes doit être faite par une personne indépendante qui n'est pas responsable de déterminer l'admissibilité des sujets à l'étude. Cette personne n'a pas d'information sur les personnes incluses dans l'étude et n'a pas d'influence sur la séquence de répartition ni sur les décisions concernant l'admissibilité des sujets.
	Les principaux indicateurs pronostiques étaient-ils similaires initialement dans les deux groupes?	Pour répondre « oui » à cette question, il faut que les groupes aient des caractéristiques similaires sur le plan des facteurs démographiques, de la durée et de la gravité des symptômes ou des affections, des symptômes neurologiques et des valeurs des mesures initiales principales.
Biais d'exécution	Les patients savaient-ils à quel groupe ils étaient affectés?	Pour répondre « oui », l'évaluateur doit déterminer s'il y a assez d'information sur la mise à l'insu des sujets.
	Les thérapeutes savaient-ils à quel groupe les patients avaient été affectés?	Pour répondre « oui », l'évaluateur doit déterminer s'il y a assez d'information sur la mise à l'insu des thérapeutes.
Biais de détection	Les évaluateurs connaissaient-ils les résultats de l'intervention?	Pour répondre « oui », l'évaluateur doit déterminer s'il y a assez d'information sur la mise à l'insu des évaluateurs.
Biais dû aux co-interventions	Les co-interventions ont-elles été évitées ou étaient-elles similaires entre les groupes?	Les co-interventions devraient soit être évitées, soit être similaires dans le groupe expérimental et le groupe témoin.
	L'observance des patients était-elle acceptable dans chaque groupe?	L'évaluateur doit déterminer si l'observance des interventions était acceptable, en se fondant sur l'intensité, la durée, le nombre et la fréquence des séances dans le groupe expérimental et le groupe témoin.

TYPE DE BIAIS	CRITÈRE D'ÉVALUATION	DESCRIPTION
Biais d'attrition	Les pourcentages d'abandon de l'étude étaient-ils acceptables, et les motifs d'abandon sont-ils indiqués?	Le nombre de participants inclus dans l'étude, qui ne terminent pas la période d'observation ou qui ne sont pas inclus dans les analyses, doit être fourni, et les motifs de l'abandon doivent être donnés. Si le pourcentage d'exclusions et d'abandons n'excède pas 20 % dans les études ayant une courte durée de suivi, et 30 % dans les études ayant une longue durée de suivi, il n'y a pas de biais substantiels.
Biais de détection	Les moments d'évaluation des résultats étaient-ils les mêmes dans chacun des groupes?	Les périodes d'évaluation des résultats devraient être identiques pour tous les groupes et toutes les évaluations des résultats.
Biais d'attrition	L'analyse a-t-elle été réalisée selon l'intention de traiter?	Tous les patients randomisés sont inscrits et analysés dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis pour les moments les plus importants de mesure des effets (moins les valeurs manquantes), sans égard à la non-observance et aux co-interventions.

Source : Manuel Cochrane [Clarke et Oxman, 2002] adapté par Van Tulder et ses collaborateurs [2003].

ANNEXE E

Grille d'évaluation de la qualité méthodologique de l'étude principale

CRITÈRE	ÉTUDE	COMMENTAIRES
Étude RE-LY (n=18 113) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. <i>New Engl J Med</i> 2009;361(12):1139-51.		
1. Randomisation adéquate	Oui	Séquence imprévisible de répartitions aléatoires (Central Randomization Service interactive Voice Response System).
2. Répartition à l'insu	Oui	Indépendance d'influence sur la séquence de répartition et les décisions concernant l'admissibilité des sujets; coordination par le Population Health Research Institute, Hamilton, Canada.
3. Similarité de pronostic	Oui	Caractéristiques similaires des facteurs démographiques et de la FA (FA objectivée et au moins un facteur de risque thromboembolique).
4. Insu des participants	Non	Insu pour les doses reçues de dabigatran mais en devis ouvert pour la warfarine.
5. Insu des cliniciens	Non	Insu pour les doses reçues de dabigatran mais en ouvert pour la warfarine.
6. Insu de l'évaluateur	Oui	Insu de l'évaluateur pour tous les traitements; comité indépendant de surveillance des données.
7. Co-interventions évitées ou similaires	?	Utilisation continue pendant l'étude d'ASA ≤ 100 mg/jour similaire entre les groupes. Données manquantes sur l'utilisation autorisée des antiplaquettaires durant l'étude (clopidogrel, ticlopidine) mais au départ, l'utilisation est comparable entre les groupes. (Voir Ezekowitz <i>et al.</i> , 2009. Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran).
8. Observance acceptable	?	Données manquantes sur l'observance des traitements; méthode de contrôle des RIN non précisée entre les centres (laboratoire c. coagulomètres portables, ISI utilisé par les laboratoires).
9. Pourcentages d'abandon et d'arrêt de traitement fournis et acceptables	Oui	Proportion de patients ayant abandonné le traitement après deux ans significativement plus importante dans le groupe recevant le dabigatran 150 mg (21,2 %) et 110 mg (20,7 %) que le groupe warfarine (16,6 %); ce pourcentage ne doit pas excéder 20 % dans les études ayant une courte durée de suivi.
10. Calendrier d'évaluation des résultats similaire	Oui	Pour les trois groupes et après la randomisation, patients revus à 14 jours, 1 mois et à chaque 3 mois durant la 1 ^{re} année et tous les 4 mois la 2 ^e année.
11. Analyse selon intention de traiter	Oui	Analyse en intention de traiter (ITT) pour la relation de supériorité et analyse per protocole (PP) pour la relation de non-infériorité.
RÉSULTATS		
Risque de biais : 7/11 biais d'exécution et d'attrition observés Qualité méthodologique modérée		

ANNEXE F

Comparaison entre les deux doses de dabigatran et la warfarine pour la prévention d'événements thromboemboliques et des risques hémorragiques selon l'âge

	ÉVÉNEMENTS			DABIGATRAN 110 MG CONTRE WARFARINE		DABIGATRAN 150 MG CONTRE WARFARINE	
SOUS-GROUPE DE PATIENTS	AVC ou embolie systémique n (%/an)			RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]	RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]
	D110	D150	W				
< 75 ans	96 (1,32)	65 (0,90)	101 (1,43)	0,93 (de 0,70 à 1,22)	0,81	0,63 (de 0,46 à 0,86)	0,81
≥ 75 ans	87 (1,89)	69 (1,43)	101 (2,14)	0,88 (de 0,66 à 1,17)		0,67 (de 0,49 à 0,90)	
	Hémorragies majeures n (%/an)			RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]	RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]
	D110	D150	W				
< 75 ans	138 (1,89)	153 (2,12)	215 (3,04)	0,62 (de 0,50 à 0,77) p* < 0,001	< 0,001	0,70 (de 0,57 à 0,86) p* < 0,001	< 0,001
≥ 75 ans	204 (4,43)	246 (5,10)	206 (4,37)	1,01 (de 0,83 à 1,23) p* = 0,89		1,18 (de 0,98 à 1,42) p = 0,07	
	Hémorragies extracrâniennes n (%/an)			RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]	RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]
	D110	D150	W				
< 75 ans	128 (1,76)	138 (1,91)	173 (2,44)	0,72 (de 0,57 à 0,90)	0,001	0,78 (de 0,63 à 0,98)	< 0,001
≥ 75 ans	189 (4,10)	226 (4,68)	162 (3,44)	1,20 (de 0,97 à 1,48)		1,39 (de 1,13 à 1,70)	
	Hémorragies gastro- intestinales n (%/an)			RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]	RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]
	D110	D150	W				
< 75 ans	61 (0,84)	88 (1,22)	73 (1,03)	0,82 (de 0,58 à 1,15)	0,02	1,19 (de 0,87 à 1,63)	0,06
≥ 75 ans	101 (2,19)	135 (2,80)	75 (1,59)	1,39 (de 1,03 à 1,98)		1,79 (de 1,35 à 2,37)	
	Hémorragies extracrâniennes non gastro- intestinales n (%/an)			RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]	RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]
	D110	D150	W				
< 75 ans	76 (1,04)	57 (0,79)	110 (1,55)	0,67 (de 0,50 à 0,90)	0,04	0,51 (de 0,37 à 0,70)	< 0,001
≥ 75 ans	92 (2,00)	109 (2,26)	92 (1,95)	1,02 (de 0,76 à 1,36)		1,16 (de 0,88 à 1,53)	

Source : Eikelboom *et al.*, 2011.

Abréviations

AVC : Accident vasculaire cérébral

D110 : Dabigatran 110 milligrammes deux fois par jour

D150 : Dabigatran 150 milligrammes deux fois par jour

W : Warfarine (posologie ajustée pour obtenir un RIN entre 2 et 3)

RR : Rapport de risque relatif

IC : Intervalle de confiance

n : Nombre de patients présentant l'événement thromboembolique ou hémorragique

Notes

Signification statistique : La différence entre les groupes de traitement (D110 ou D150 et W) et les sous-groupes est statistiquement significative si la valeur de $p < 0,05$ ou si l'intervalle de confiance à 95 % ne comprend pas la valeur 1.

Le groupe de référence pour le calcul du rapport de risque relatif est le groupe warfarine.

* Valeur de p de la comparaison des trois groupes de traitement.

‡ Valeur de p de l'interaction entre les groupes de traitement et les sous-groupes de patients.

ANNEXE G

Comparaison entre le dabigatran et la warfarine pour la prévention d'événements thromboemboliques et des risques hémorragiques 30 jours après une cardioversion

GROUPE DE PATIENTS	ÉVÉNEMENTS			DABIGATRAN 110 MG CONTRE WARFARINE	DABIGATRAN 150 MG CONTRE WARFARINE
	n/N (%)			RR (IC à 95 %) Valeur p*	RR (IC à 95 %) Valeur p*
	D110	D150	W		
< 30 jours post-cardioversion	5/647 ¹ (0,77)	2/672 (0,30)	4/664 (0,60)	1,28 (de 0,35 à 4,76) p*=0,7087	0,49 (de 0,09 à 2,69) p*=0,4048
	Hémorragies majeures n/N (%)			RR (IC à 95 %) Valeur p*	RR (IC à 95 %) Valeur p*
	D110	D150	W		
< 30 jours post-cardioversion	11/647 ¹ (1,70)	4/672 (0,60)	4/664 (0,60)	2,82 (de 0,90 à 8,82) p*=0,0617	0,99 (de 0,25 à 3,93) p*=0,9865

Source : Nagarakanti *et al.*, 2011.

¹ Dans le groupe D110, deux cardioversions spontanées sans intervention pharmacologique ou électrique.

Abréviations

AVC : Accident vasculaire cérébral

D110 : Dabigatran 110 milligrammes deux fois par jour

D150 : Dabigatran 150 milligrammes deux fois par jour

W : Warfarine (posologie ajustée pour obtenir un RIN entre 2 et 3)

RR : Rapport de risque relatif

IC : Intervalle de confiance

n : Nombre d'événements

N : Nombre de cardioversions

s.o. : Sans objet

Notes

Signification statistique : La différence entre les groupes de traitement (D110 ou D150 et W) est statistiquement significative si la valeur de p < 0,05 ou si l'intervalle de confiance à 95 % ne comprend pas la valeur 1.

Le groupe de référence pour le calcul du rapport de risque relatif est le groupe warfarine.

* Valeur de p de la comparaison des trois groupes de traitement.

ANNEXE H

Comparaison entre le dabigatran et la warfarine pour la prévention d'événements thromboemboliques et des risques hémorragiques pour les patients avec ou sans antécédent d'ICT ou d'AVC

SOUS-GROUPE DE PATIENTS	ÉVÉNEMENTS			DABIGATRAN 110 MG CONTRE WARFARINE		DABIGATRAN 150 MG CONTRE WARFARINE	
	AVC ou embolie systémique n/N (%/an)			RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]	RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]
	D110	D150	W				
Antécédents ICT/AVC	55/1195 (2,32)	51/1233 (2,07)	65/1195 (2,78)	0,84 (de 0,58 à 1,20)	0,62	0,75 (de 0,52 à 1,08)	0,34
Sans antécédents ICT/AVC	128/4819 (1,34)	83/4843 (0,87)	137/4827 (1,45)	0,93 (de 0,73 à 1,18)		0,60 (de 0,45 à 0,78)	
	Hémorragies majeures n/N (%/an)			RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]	RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]
	D110	D150	W				
Antécédents ICT/AVC	65/1195 (2,74)	102/1233 (4,15)	97/1195 (4,15)	0,66 (de 0,48 à 0,90)	0,15	1,01 (de 0,77 à 1,34)	0,51
Sans antécédents ICT/AVC	277/4819 (2,91)	297/4843 (3,10)	324/4827 (3,43)	0,85 (de 0,72 à 0,99)		0,91 (de 0,77 à 1,06)	
	Mortalité vasculaire n/N (%/an)			RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]	RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]
	D110	D150	W				
Antécédents ICT/AVC	45/1195 (1,90)	73/1233 (2,97)	70/1195 (3,00)	0,63 (de 0,43 à 0,92)	0,038	0,98 (de 0,70 à 1,36)	0,29
Sans antécédents ICT/AVC	244/4819 (2,56)	201/4843 (2,10)	247/4827 (2,61)	0,98 (de 0,82 à 1,17)		0,80 (de 0,67 à 0,97)	

Source : Diener *et al.*, 2010.

Abréviations

ICT : Accident ischémique cérébral

AVC : Accident vasculaire cérébral

D110 : Dabigatran 110 milligrammes deux fois par jour

D150 : Dabigatran 150 milligrammes deux fois par jour

W : Warfarine (posologie ajustée pour obtenir un RIN entre 2 et 3)

RR : Rapport de risque relatif

IC : Intervalle de confiance

n : Nombre d'événements

N : Nombre de patients

Notes

Signification statistique : La différence entre les groupes de traitement (D110 ou D150 et W) et les sous-groupes est statistiquement significative si la valeur de $p < 0,05$ ou si l'intervalle de confiance à 95 % ne comprend pas la valeur 1.

Le groupe de référence pour le calcul du rapport de risque relatif est le groupe warfarine.

* Valeur de p de la comparaison des trois groupes de traitement.

† Valeur de p de l'interaction entre les groupes de traitement et les sous-groupes de patients.

ANNEXE I

Comparaison entre le dabigatran et la warfarine pour la prévention d'événements thromboemboliques et des risques hémorragiques pour les patients exposés ou non aux anti-vitamines K (AVK)

SOUS-GROUPE DE PATIENTS	ÉVÉNEMENTS			DABIGATRAN 110 MG CONTRE WARFARINE		DABIGATRAN 150 MG CONTRE WARFARINE	
	AVC ou embolie systémique n/N (%/an)			RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [‡]	RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [‡]
	D110	D150	W				
Naïfs AVK	89/3004 (1,57)	61/3026 (1,07)	97/3093 (1,69)	0,93 (de 0,70 à 1,25) p*=0,65	0,72	0,63 (de 0,46 à 0,87) p*=0,005	0,84
Expérimentés AVK	94/3011 (1,51)	73/3049 (1,15)	105/2929 (1,74)	0,87 (de 0,66 à 1,15) p*=0,32		0,66 (de 0,49 à 0,89) p*=0,007	
	Hémorragies majeures n/N (%/an)			RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [‡]	RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [‡]
	D110	D150	W				
Naïfs AVK	176/3004 (3,11)	190/3026 (3,34)	205/3093 (3,57)	0,87(de 0,72 à 1,07) p*=0,19	0,25	0,94 (de 0,77 à 1,15) p*=0,55	0,90
Expérimentés AVK	166/3011 (2,66)	209/3049 (3,30)	216/2929 (3,57)	0,74 (de 0,60 à 0,90) p*=0,003		0,92 (de 0,76 à 1,12) p*=0,41	
	Saignements intracrâniens n/N (%/an)			RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [‡]	RR (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [‡]
	D110	D150	W				
Naïfs AVK	11/3004 (0,19)	19/3026 (0,33)	42/3093 (0,73)	0,27(de 0,14 à 0,52) p*<0,001	0,66	0,46 (de 0,27 à 0,78) p*=0,005	0,71
Expérimentés AVK	16/3011 (0,26)	20/3049 (0,32)	48/2929 (0,79)	0,32 (de 0,18 à 0,56) p*<0,001		0,40 (de 0,24 à 0,67) p*<0,001	

Source : Ezekowitz *et al.*, 2010.

Abréviations

AVK : Anticoagulants antagonistes de la vitamine K
 AVC : Accident vasculaire cérébral
 D110 : Dabigatran 110 milligrammes deux fois par jour
 D150 : Dabigatran 150 milligrammes deux fois par jour
 W : Warfarine (posologie ajustée pour obtenir un RIN entre 2 et 3)
 RR : Rapport de risque relatif
 IC : Intervalle de confiance
 n : Nombre d'événements
 N : Nombre de patients

Notes

Patients naïfs aux AVK : Patients jamais exposés au cours de leur vie aux anticoagulants antagonistes de la vitamine K ou exposés ≤ 62 jours.
 Signification statistique : La différence entre les groupes de traitement (D110 ou D150 et W) et les sous-groupes est statistiquement significative si la valeur de p < 0,05 ou si l'intervalle de confiance à 95 % ne comprend pas la valeur 1.
 Le groupe de référence pour le calcul du rapport de risque relatif est le groupe warfarine.
 * Valeur de p de la comparaison des trois groupes de traitement.
 ‡ Valeur de p de l'interaction entre les groupes de traitement et les sous-groupes de patients.

ANNEXE J

Comparaison entre le dabigatran et la warfarine pour la prévention d'événements thromboemboliques et des risques hémorragiques d'après le temps moyen ou le RIN se situe entre 2 et 3 par centre (TMITC)

SOUS-GROUPE DE PATIENTS (TMITC)	ÉVÉNEMENTS			DABIGATRAN 110 MG CONTRE WARFARINE		DABIGATRAN 150 MG CONTRE WARFARINE	
	AVC ou embolie systémique n/N (% pour 100 personnes-années)			QRI (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]	QRI (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]
	D110	D150	W				
≤ 57,1	55/1479 (1,91)	32/1509 (1,10)	54/1504 (1,92)	1,00 (de 0,68 à 1,45)	0,89	0,57 (de 0,37 à 0,88)	0,20
De 57,1 à 65,5	51/1524 (1,67)	32/1526 (1,04)	62/1514 (2,06)	0,81 (de 0,56 à 1,17)		0,50 (0,33 à 0,77)	
De 65,5 à 72,6	40/1474 (1,34)	31/1484 (1,04)	45/1487 (1,51)	0,89 (de 0,58 à 1,36)		0,69 (de 0,44 à 1,09)	
≥ 72,6	36/1482 (1,23)	38/1514 (1,27)	40/1509 (1,34)	0,92 (de 0,59 à 1,45)		0,95 (de 0,61 à 1,48)	
	Hémorragies majeures n/N (% pour 100 personnes-années)			QRI (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]	QRI (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]
	D110	D150	W				
	≤ 57,1	68/1497 (2,36)	74/1509 (2,54)	101/1504 (3,59)	0,50	0,71 (de 0,52 à 0,96)	0,03
	De 57,1 à 65,5	103/1524 (3,38)	102/1526 (3,33)	124/1514 (4,13)		0,81 (de 0,62 à 1,05)	
	De 65,5 à 72,6	84/1474 (2,82)	113/1484 (3,80)	101/1487 (3,40)		1,13 (de 0,87 à 1,48)	
	≥ 72,6	82/1482 (2,81)	108/1514 (3,60)	93/1509 (3,11)		1,16 (de 0,88 à 1,54)	
	Saignements majeurs gastro-intestinaux n/N (% pour 100 personnes-années)			QRI (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]	QRI (IC à 95 %) Valeur p*	Valeur p de l'interaction [†]
	D110	D150	W				
	≤ 57,1	33/1497 (1,15)	44/1509 (1,51)	40/1504 (1,42)	0,36	1,08 (de 0,70 à 1,66)	0,019
	De 57,1 à 65,5	51/1524 (1,67)	54/1526 (1,76)	48/1514 (1,60)		1,11 (de 0,75 à 1,63)	
	De 65,5 à 72,6	40/1474 (1,34)	73/1484 (2,46)	33/1487 (1,11)		2,26 (de 1,50 à 3,40)	
	≥ 72,6	37/1482 (1,27)	52/1514 (1,73)	26/1509 (0,87)		2,00 (de 1,25 à 3,21)	

Source : Wallentin *et al.*, 2010.

Abréviations

AVC : Accident vasculaire cérébral

D110 : Dabigatran 110 milligrammes deux fois par jour

D150 : Dabigatran 150 milligrammes deux fois par jour

W : Warfarine (posologie ajustée pour obtenir un RIN entre 2 et 3)

QRI : Quotient de risque instantané (*hazard ratio*)

IC : Intervalle de confiance

n : Nombre d'événements

N : Nombre de patients

Notes

TMITc : Temps moyen en % où le RIN demeure dans l'intervalle thérapeutique visé (2 à 3); ce temps moyen a été calculé pour chaque centre en faisant la moyenne de tous les temps individuels des patients à l'étude dans ce centre et en excluant les résultats de la 1^{re} semaine de l'étude, des arrêts de traitement temporaire ou permanent et de la 1^{re} semaine du début des traitements.

Signification statistique : La différence entre les groupes de traitement (D110 ou D150 et W) et les sous-groupes est statistiquement significative si la valeur de $p < 0,05$ ou si l'intervalle de confiance à 95 % ne comprend pas la valeur 1.

Le groupe de référence pour le calcul du quotient de risque instantané est le groupe warfarine.

* Valeur de p de la comparaison des trois groupes de traitement.

† Valeur de p de l'interaction entre les groupes de traitement et les sous-groupes de patients.

RÉFÉRENCES

- Akl EA, Labedi N, Barba M, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schunemann H. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD006650.
- Baetz BE et Spinler SA. Dabigatran etexilate: An oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy* 2008;28(11):1354-73.
- Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant options—Why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med* 2011;364(19):1788-90.
- Bellamy L, Rosencher N, Eriksson B. Adherence to a new oral anticoagulant treatment prescription: Dabigatran etexilate. *Patient Prefer Adherence* 2009;3:173-7.
- Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée. Monographie de produit : Pradax^{MC}. Capsules de dabigatran etexilate. Burlington, ON : Boehringer Ingelheim; 2010. Disponible à : http://www.boehringer-ingelheim.ca/content/dam/internet/opu/ca_FR/documents/monographie/PRADAX_pm_fr.pdf.
- Cairns JA, Connolly S, McMurry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: Prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011;27(1):74-90.
- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, *et al*. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31(19):2369-429.
- Clarke M et Oxman AD. *Cochrane Reviewers' Handbook* 4.1.5 [updated April 2002]. Oxford, Royaume-Uni : Update Software; 2002.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363(19):1875-6.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, *et al*. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(12):1139-51.
- Crowther MA et Warkentin TE. Managing bleeding in anticoagulated patients with a focus on novel therapeutic agents. *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl 1):107-10.
- Devereaux PJ, Anderson DR, Gardner MJ, Putnam W, Flowerdew GJ, Brownell BF, *et al*. Differences between perspectives of physicians and patients on anticoagulation in patients with atrial fibrillation: Observational study. *BMJ* 2001;323(7323):1218-22.
- Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, *et al*. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: A subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9(12):1157-63.

- Douketis JD. Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: A clinician-oriented review with a focus on perioperative management. *Curr Pharm Des* 2010;16(31):3436-41.
- Dumont Z et Bunka D. RE-LY: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation (AF). RxFiles . Saskatoon, SK : Saskatoon City Hospital; 2010. Disponible à : <http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/RE-LY-Trial-Dabigatran.pdf>.
- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124(14):1573-9.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, *et al.* Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123(21):2363-72.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, *et al.* Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370(9591):949-56.
- Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, Parekh A, Chernick MR, Pogue J, *et al.* Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010;122(22):2246-53.
- Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, *et al.* Rationale and design of RE-LY: Randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009;157(5):805-10, 810 e1-2.
- Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, Simmers TA, Nagarakanti R, Parcham-Azad K, *et al.* Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol* 2007;100(9):1419-26.
- Food and Drug Administration (FDA). [Pradaxa (dabigatran): Clinical review. NDA 022-512]. Silver Spring, MD : FDA; 2010. Disponible à : <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM247244.pdf> (consulté le 21 octobre 2011).
- Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, *et al.* Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2011;154(1):1-11.
- Freyburger G, Macouillard G, Labrousche S, Sztark F. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: Two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Thromb Res* 2011;127(5):457-65.

- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(11):e101-98.
- Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285(22):2864-70.
- Giorgi MA, Cohen Arazi H, Gonzalez CD, Di Girolamo G. Changing anticoagulant paradigms for atrial fibrillation: Dabigatran, apixaban and rivaroxaban. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(4):567-77.
- Gouin-Thibault I, Mismetti P, Flaujac C, Delavenne X, Laporte S, Lorient MA, Lecompte T. Nouveaux anticoagulants par voie orale : quelle place pour les analyses de biologie médicale ? *Sang Thromb Vaiss* 2011;23(1):8-17.
- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131(7):492-501.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Prise en charge des surdosages en anti-vitamines K des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par anti-vitamines K en ville et en milieu hospitalier : synthèse des recommandations professionnelles. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2008. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_682188/prise-en-charge-des-surdosages-des-situations-a-risque-hemorragique-et-des-accidents-hemorragiques-chez-les-patients-traites-par-antivitamines-k-en-ville-et-en-milieu-hospitalier?xtmc=surdosages&xtcr=1 (consulté le 22 décembre 2011).
- Holmes M, Carroll C, Papaioannou D. Dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing elective hip and knee surgery: A single technology appraisal. *Health Technol Assess* 2009;13(Suppl 2):55-62.
- Ivanovic N, Beinema M, Brouwers JR, Naunton M, Postma MJ. Thromboprophylaxis in total hip-replacement surgery in Europe: Acenocoumarol, fondaparinux, dabigatran and rivaroxaban. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2007;7(1):49-58.
- Lemaire V, Charbonnier B, Gruel Y, Goupille P, Valat J-P. Antiagrégants, anticoagulants et infiltrations : comment faire? *Rev Rhum* 2002;69(1):8-11.
- Liesenfeld KH, Schafer HG, Troconiz IF, Tillmann C, Eriksson BI, Stangier J. Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients: A population model analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62(5):527-37.

- Lindahl TL, Baghaei F, Blixter IF, Gustafsson KM, Stigendal L, Sten-Linder M, *et al.* Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost* 2011;105(2):371-8.
- Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(2):173-80.
- Ma TK, Yan BP, Lam YY. Dabigatran etexilate versus warfarin as the oral anticoagulant of choice? A review of clinical data. *Pharmacol Ther* 2011;129(2):185-94.
- McAlister F, Laupacis A, Man-Son-Hing M, O'Connor A, Biggs J, Drake E, *et al.* Making choices: Treatments to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. A decision aid for patients: Group B. Ottawa, ON : Loeb Health Research Institute, Ottawa Hospital; 2000. Disponible à : <http://www.canadianstrokenetwork.ca/wp-content/uploads/2010/03/decision.atrialfib.groupb2.pdf>.
- McCullagh L, Tilson L, Walsh C, Barry M. A cost-effectiveness model comparing rivaroxaban and dabigatran etexilate with enoxaparin sodium as thromboprophylaxis after total hip and total knee replacement in the Irish healthcare setting. *Pharmacoeconomics* 2009;27(10):829-46.
- Meddahi S et Samama MM. Les inhibiteurs directs de la thrombine, l'hirudine, la bivalirudine, l'argatroban, et le dabigatran etexilate. *J Mal Vasc* 2011;36(1):24-32.
- Mishina EV, Hinderling PH, Hariharan S, Krudys KM, Jahdavi PR, Pacanowski MA, *et al.* Application number: 22-512. Clinical pharmacology review [Pradaxa ; Dabigatran etexilate mesylate]. Silver Spring, MD : Center for Drug Evaluation and Research; 2010. Disponible à : http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022512Orig1s000ClinPharmR.pdf (consulté le 25 octobre 2011).
- Moia M et Mannucci PM. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(27):2672; author reply 2674-5.
- Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: An analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123(2):131-6.
- Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, *et al.* Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: Nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138(5):1093-100.

- Plumb JM, Clemens A, Monz BU. Cost effectiveness of venous thromboembolism pharmacological prophylaxis in total hip and knee replacement: A systematic review. *Pharmacoeconomics* 2010;28(9):781-2; author reply 782-5.
- Poller L, Jespersen J, Ibrahim S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361(27):2673-4; author reply 2674-5.
- Prescrire Rédaction. Dabigatran (Pradaxa) : en rester à une héparine, mieux connue. *Rev Prescrire* 2008;28(301):806-10.
- Protheroe J, Fahey T, Montgomery AA, Peters TJ. The impact of patients' preferences on the treatment of atrial fibrillation: Observational study of patient based decision analysis. *BMJ* 2000;320(7246):1380-4.
- Roskell NS, Lip GY, Noack H, Clemens A, Plumb JM. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: A network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2010;104(6):1106-15.
- Salazar CA, Malaga G, Malasquez G. Direct thrombin inhibitors versus vitamin K antagonists or low molecular weight heparins for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(4):CD005981.
- Samama MM et Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(5):761-72.
- Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(5):285-95.
- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: An open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(4):259-68.
- Stangier J, Rathgen K, Stohle H, Reseski K, Kornicke T, Roth W. Coadministration of dabigatran etexilate and atorvastatin: Assessment of potential impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009;9(1):59-68.
- Stangier J, Stahle H, Rathgen K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(1):47-59.
- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(3):292-303.
- Trocóniz IF, Tillmann C, Liesenfeld KH, Schäfer HG, Stangier J. Population pharmacokinetic analysis of the new oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate (BIBR 1048) in patients undergoing primary elective total hip replacement surgery. *J Clin Pharmacol* 2007;47(3):371-82.

- Unger EF. Application number: 22-512. Summary review [Pradaxa ; Dabigatran etexilate]. Silver Spring, MD : Center for Drug Evaluation and Research; 2010. Disponible à : http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022512Orig1s000SumR.pdf (consulté le 25 octobre 2011).
- Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate—A novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103(6):1116-27.
- Van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003;28(12):1290-9.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, *et al.* Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: An analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376(9745):975-83.
- Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA, 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, *et al.* 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(11):1330-7.
- Wienen W, Stassen JM, Priepe H, Ries UJ, Huel N. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2007;98(1):155-62.
- Wolowacz SE, Roskell NS, Plumb JM, Clemens A, Noack H, Robinson PA, *et al.* Economic evaluation of dabigatran etexilate for the prevention of venous thromboembolism in patients aged over 75 years or with moderate renal impairment undergoing total knee or hip replacement. *Thromb Haemost* 2010;103(2):360-71.
- Wysokinski WE, McBane RD, Daniels PR, Litin SC, Hodge DO, Dowling NF, Heit JA. Periprocedural anticoagulation management of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 2008;83(6):639-45.