



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### DABIGATRAN ETEXILATE

(Pradaxa — Boehringer Ingelheim [Canada] Ltée)

**Indication : prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez  
le patient atteint de fibrillation auriculaire**

La présente recommandation remplace la recommandation du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) datée du 22 juin 2011 portant sur ce médicament.

#### **Recommandation :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande l'inscription du dabigatran pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire qui répondent à tous les critères ci-dessous.

#### **Critères cliniques:**

1. Patients dont le score à l'échelle CHADS<sub>2</sub> est  $\geq 1$ .
2. Patients chez qui on ne peut obtenir facilement une anticoagulation adéquate par la warfarine.

#### **Motifs de la recommandation:**

1. Au cours d'un important essai clinique comparatif et randomisé (ECR) (essai RE-LY), l'incidence annuelle de l'AVC ou de l'embolie systémique a été plus basse, dans une proportion façon statistiquement significative, avec la dose de 150 mg de dabigatran deux fois par jour (1,11 %) qu'avec une dose ajustée de warfarine (1,71 %); il n'y a toutefois pas eu de différence statistiquement significative pour ce qui est de l'incidence annuelle entre la dose de 110 mg de dabigatran deux fois par jour (1,54 %) et une dose ajustée de warfarine. Au cours d'une analyse de sous-groupes planifiée au préalable, l'avantage de la dose de 150 mg de dabigatran deux fois par jour par rapport à une dose ajustée de warfarine a surtout été observé dans les centres où on n'était pas parvenu à maîtriser convenablement le rapport international normalisé (RIN).
2. Aux doses recommandées, le coût quotidien du dabigatran (110 mg ou 150 mg deux fois par jour; 3,20 \$) est égal à celui de l'apixaban (2,5 mg ou 5 mg deux fois par jour; 3,20 \$), mais supérieur à celui de la warfarine (2 mg à 10 mg par jour; 0,07 \$), de l'AAS (80 mg à 325 mg par jour; 0,01 \$) et du rivaroxaban (15 mg ou 20 mg par jour; 2,84 \$).

### Contexte :

La présentation sur le dabigatran porte sur une indication homologuée par Santé Canada, soit la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire pouvant recevoir une anticoagulothérapie. Le dabigatran exerce son activité anticoagulante en inhibant directement la thrombine. Pour cette indication, on utilise les capsules à 110 mg et 150 mg. La dose recommandée dans la monographie de produit est de 150 mg deux fois par jour, mais chez les patients âgés, surtout ceux de plus de 75 ans chez qui il y a au moins un autre facteur de risque d'hémorragie, on peut envisager l'administration d'une moindre dose, soit 110 mg deux fois par jour.

### Historique de la présentation :

En juin 2011, le CCCEM avait recommandé l'inscription du dabigatran pour la prévention de l'AVC et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire qui répondaient à un des critères suivants :

- patients chez qui la warfarine est indiquée, mais ne parvient pas à maîtriser adéquatement le RIN en dépit de la surveillance du traitement, comme suit : vérification du RIN à intervalles réguliers, adaptation posologique selon un nomogramme valide et éducation du patient; quand la maîtrise du RIN est insuffisante, les patients doivent si possible être dirigés vers un service de prise en charge de l'anticoagulothérapie; OU
- patients qui ont déjà présenté une grave réaction d'hypersensibilité à la warfarine.

Dans le cadre d'un examen thérapeutique (intitulé *Traitements antithrombotiques chez le patient atteint de fibrillation auriculaire*) réalisé par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), le CCEM a formulé des recommandations sur l'utilisation optimale du traitement antithrombotique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire. Selon ces recommandations, les nouveaux anticoagulants oraux doivent être envisagés pour la prévention de l'AVC chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire dont le score à l'échelle CHADS<sub>2</sub> est  $\geq 1$  et chez qui on ne peut obtenir facilement une anticoagulation adéquate par la warfarine.

Les régimes d'assurance médicaments participant au PCEM ont adressé une demande de conseils au CCEM pour obtenir des éclaircissements sur la question suivante : la recommandation du PCEM sur le dabigatran (Pradaxa) doit-elle être modifiée compte tenu des recommandations de l'examen thérapeutique intitulé *Traitements antithrombotiques chez le patient atteint de fibrillation auriculaire* ?

### Synthèse des constatations du CCEM :

Le CCEM a tenu compte des renseignements suivants, tirés de l'évaluation du dabigatran faite par le PCEM en 2011 :

- examen méthodique des ECR
- critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant
- observations de groupes de patients sur les résultats et les questions d'importance au yeux des patients.

Le CCEM a tenu compte des documents suivants pour répondre à la demande de conseils :

- matériel du dossier utilisé par le CCCEM en 2011 pour évaluer le dabigatran
- recommandation sur le dabigatran formulée par le CCCEM le 22 juin 2011

- recommandations formulées par le CCEM en 2012 dans l'examen thérapeutique intitulé *Traitements antithrombotiques chez le patient atteint de fibrillation auriculaire*
- dossier de la demande de conseils du PCEM, qui comprenait une mise à jour de la recherche documentaire ayant servi à la rédaction de l'examen thérapeutique.

### **Observations de groupes de patients**

Dans le cadre de son évaluation de 2011 du dabigatran, le PCEM avait invité les patients à transmettre leurs observations. Voici un résumé des observations des trois groupes de patients qui avaient répondu à son invitation.

- La prévention de l'AVC est un résultat important pour les patients.
- Les groupes de patients trouvent que le traitement par la warfarine n'est pas commode parce qu'il exige des analyses sanguines fréquentes et peut interagir avec d'autres médicaments et l'alcool. Les analyses sanguines fréquentes peuvent être contraignantes pour les patients et les soignants et entraîner des pertes de temps de travail. Les patients jugent que certains pourraient opter pour des traitements moins efficaces, au péril d'un risque accru d'AVC, en raison des contraintes qu'impose le traitement par la warfarine et de la crainte des hémorragies majeures.
- Selon un groupe de patients, les patients s'attendent à ce que le dabigatran soit aussi efficace, voire plus efficace, que la warfarine pour la réduction du risque d'AVC, mais améliore la qualité de vie parce qu'il n'exige pas d'analyses sanguines fréquentes, a moins d'interactions avec d'autres médicaments et l'alcool et est moins susceptible de causer une hémorragie majeure.

### **Essais cliniques**

L'examen méthodique a porté sur un important ECR multinational ouvert mené auprès de patients atteints de fibrillation auriculaire chez qui il y avait au moins un autre facteur de risque d'AVC (RE-LY). L'essai RE-LY (N = 18 113) visait à établir la non-infériorité du dabigatran (aux doses de 110 mg et 150 mg deux fois par jour) par rapport à la warfarine (dose ajustée pour obtenir un RIN de 2 à 3 [marge thérapeutique]). La durée de la participation à l'étude était d'au minimum un an et d'au maximum trois ans.

Les sujets de l'essai RE-LY avaient en moyenne 71,5 ans et la plupart (64 %) étaient des hommes. Le risque d'AVC était évalué au moyen du score à l'échelle CHADS<sub>2</sub>, qui porte sur les cinq facteurs de risque suivants : insuffisance cardiaque congestive, hypertension, âge avancé, diabète et AVC ou accident ischémique transitoire antérieur. Le score à l'échelle CHADS<sub>2</sub> était de 2 ou plus chez 68 % des sujets de l'essai.

Environ 96 % des patients des trois groupes ont terminé l'essai. La durée moyenne du suivi a été de 24 mois. Les limites de l'essai RE-LY sont la structure ouverte et la généralisabilité incertaine des résultats en raison de la maîtrise insuffisante du RIN observée dans certains des pays participants.

### **Critères d'évaluation**

Les critères d'évaluation avaient été définis au préalable dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité a examiné les suivants : mortalité, AVC et embolie systémique, hémorragies (dont hémorragies gastro-intestinales et intracrâniennes majeures), abandons et effets indésirables. Le principal critère d'évaluation de l'essai RE-LY

était l'incidence des événements d'un critère d'évaluation composé comprenant l'AVC ou l'embolie systémique. L'essai RE-LY démontrait la non-infériorité de l'une ou l'autre des doses de dabigatran par rapport à la warfarine pour ce qui est du principal critère d'évaluation si la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) de 95 % du rapport des risques instantanés (RRI) ne dépassait pas 1,46.

L'AVC était défini comme la manifestation soudaine d'un déficit neurologique focal d'origine vasculaire présumée d'une durée d'au moins 24 heures ou mortel. Les AVC étaient qualifiés d'ischémiques, d'hémorragiques ou de cause inconnue (selon la tomographie par ordinateur, l'imagerie par résonance magnétique ou l'autopsie). L'embolie systémique était définie comme une occlusion vasculaire aiguë d'un membre ou d'un organe (rein, artères mésentériques, rate, rétine ou greffon) selon l'angiographie, la chirurgie, la scintigraphie ou l'autopsie.

Selon les groupes de patients, les résultats importants pour les patients comprennent la réduction de l'incidence de l'AVC et des hémorragies majeures; l'incidence de l'AVC et l'incidence des hémorragies majeures étaient des critères d'évaluation de l'essai RE-LY. Les autres résultats importants sont les suivants : heures de travail perdues par les patients et/ou soignants, fréquence des interactions alimentaires et médicamenteuses et autres problèmes généraux susceptibles d'influer sur la qualité de vie. La fréquence des interactions médicamenteuses, les heures de travail perdues et la qualité de vie n'étaient pas des critères d'évaluation de l'essai RE-LY.

### **Résultats**

#### **Efficacité**

- Il n'y a pas eu de différence statistique pour ce qui est de la mortalité annuelle toutes causes confondues entre les doses de 110 mg et 150 mg de dabigatran (3,75 % et 3,64 %, respectivement) et la warfarine (4,13 %). Les décès d'origine vasculaire ont été moins fréquents, et de façon statistiquement significative, chez les patients recevant 150 mg de dabigatran (2,28 %) que chez ceux recevant la warfarine (2,69 %); risque relatif (RR) de 0,85, IC de 95 % de 0,72 à 0,99. Il n'y a pas eu de différence statistique pour ce qui est de l'incidence des décès d'origine vasculaire entre la warfarine et la dose de 110 mg de dabigatran (2,43 %).
- L'incidence annuelle des événements du principal critère d'évaluation composé a été plus basse tant avec la dose de 110 mg (1,54 %) et 150 mg (1,11 %) de dabigatran qu'avec la warfarine (1,71 %). Sur la foi de ces données, on a conclu à la non-infériorité de la dose de 110 mg de dabigatran par rapport à la warfarine (RRI [IC de 95 %] : 0,90 [0,74 à 1,10]) et à la supériorité de la dose de 150 mg de dabigatran sur la warfarine (RRI [IC de 95 %] : 0,65 [0,52 à 0,81]).
- Une analyse de sous-groupes planifiée au préalable sur le principal critère d'évaluation composé et effectuée en fonction du temps moyen passé dans la marge thérapeutique dans chacun des centres participant à l'étude a révélé que la dose de 150 mg de dabigatran et la warfarine avaient produit des résultats semblables dans les centres où on avait obtenu une maîtrise adéquate du RIN; RRI (IC de 95 %) : 0,69 (0,44 à 1,09) et 0,95 (0,61 à 1,48) dans les centres où le temps moyen passé dans la marge thérapeutique avait été de 65,5 % à 72,6 % et de plus de 72,6 %, respectivement.

- La dose de 150 mg de dabigatran a été plus avantageuse que la warfarine dans les centres où on n'avait pas obtenu une maîtrise adéquate du RIN; RRI (IC de 95 %) : 0,57 (0,37 à 0,88) et 0,50 (0,33 à 0,77) dans les centres où le temps moyen passé dans la marge thérapeutique avait été < 57,1 % et de 57,1 % à 65,5 %, respectivement.
- La qualité de vie, un aspect clé des analyses économiques présentées, n'a pas été évaluée au cours de l'essai RE-LY.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- L'incidence annuelle des hémorragies majeures a été semblable avec la warfarine (3,57 %) et avec la dose de 150 mg de dabigatran (3,32 %), mais plus élevée, et de façon statistiquement significative, avec la warfarine qu'avec la dose de 110 mg de dabigatran (2,87 %). L'incidence annuelle des hémorragies intracrâniennes majeures a été plus élevée avec la warfarine (0,76 %) qu'avec les doses de dabigatran de 110 mg (0,23 %) et 150 mg (0,32 %). Par contre, l'incidence annuelle des hémorragies gastro-intestinales majeures a été plus élevée avec les doses de dabigatran de 110 mg (1,14 %) et 150 mg (1,57 %) qu'avec la warfarine (1,07 %).
- L'abandon du traitement en raison d'effets indésirables a été plus fréquent, et de façon statistiquement significative, avec les doses de dabigatran de 110 mg (19,0 %) et 150 mg (20,5 %) qu'avec la warfarine (15,7%). De plus, l'abandon du traitement en raison de troubles gastro-intestinaux a été plus fréquent avec les deux doses de dabigatran qu'avec la warfarine.
- La proportion des patients ayant subi un effet indésirable a été plus élevée, dans une proportion statistiquement significative, avec les deux doses de dabigatran qu'avec la warfarine.

### **Cout et rentabilité**

Le fabricant a présenté une analyse cout-utilité comparant le dabigatran (150 mg ou 110 mg deux fois par jour) à une dose ajustée de warfarine chez des patients atteints de fibrillation auriculaire chez qui il y avait au moins un autre facteur de risque d'AVC. L'évaluation économique s'inspire étroitement de l'essai RE-LY pour ce qui est des caractéristiques des patients au départ et des effets du traitement. L'impact à long terme sur la qualité de vie appliquée à la santé et les couts médicaux associés à l'invalidité découlant des événements a été estimé à partir de la littérature. L'analyse s'inscrit dans un horizon correspondant à la durée de la vie (30 ans). Selon le fabricant, le cout par année de vie pondérée par la qualité (QALY) serait de 9 041 \$ pour la dose de 150 mg de dabigatran deux fois par jour et de 29 994 \$ pour la dose de 110 mg de dabigatran deux fois par jour. Le cout par QALY dépendrait largement de la réduction de la mortalité et de la plus faible incidence d'événements cliniques comme l'AVC et l'hémorragie intracrânienne avec le dabigatran. Le fabricant n'a pas présenté d'estimation de la rentabilité stratifiée en fonction de la maîtrise du RIN.

Aux doses recommandées, le cout quotidien du dabigatran (110 mg ou 150 mg deux fois par jour; 3,20 \$) est égal à celui de l'apixaban (2,5 mg ou 5 mg deux fois par jour; 3,20 \$), mais supérieur à celui de la warfarine (2 mg à 10 mg par jour; 0,07 \$), de l'AAS (80 mg à 325 mg par jour; 0,01 \$) et du rivaroxaban (15 mg ou 20 mg par jour; 2,84 \$).

### Autres sujets de discussion :

Le Comité a fait les observations ci-dessous :

- À l'égard du principal critère d'évaluation, la réduction du risque absolu avec la dose de 150 mg de dabigatran par rapport à la warfarine a été de 0,6 %, ce qui veut dire qu'il faudrait traiter 167 patients pendant un an avec 150 mg de dabigatran deux fois par jour plutôt qu'avec une dose ajustée de warfarine pour prévenir un AVC ou une embolie systémique.
- Le dabigatran est contre-indiqué chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min. De l'avis du Comité, chez les patients âgés de la population cible, la fonction rénale peut être réduite et/ou imprévisible. Selon la monographie de produit, des précautions s'imposent, comme une réduction de la dose chez les patients de 80 ans et plus.
- Contrairement aux attentes, la dose de 150 mg de dabigatran deux fois par jour n'a pas réduit de façon significative l'incidence des hémorragies majeures par rapport à la warfarine.
- Il n'y a pas de médicament qui contrecarre les effets du dabigatran.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, Mme Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

### Réunion du 19 juin 2013

#### Absences :

Aucune

#### Conflits d'intérêts :

Aucun

#### À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu des listes des médicaments des régimes d'assurance-médicaments participant au PCEM. Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM a délibéré d'un examen et formulé une recommandation ou délivré un rapport d'avis. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou le rapport d'avis du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

## *Programme commun d'évaluation des médicaments*

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

---

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Réunion du CCEM – 19 juin 2013

Avis de recommandation finale du CCEM – 18 juillet 2013

© ACMTS, 2013

Page 7 sur 7