



Recommandation finale du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments – **version en langage clair**

DABIGATRAN ETEXILATE

(Pradox – Boehringer Ingelheim Canada Ltd.)

Nouvelle indication : prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez la personne atteinte de fibrillation auriculaire

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que Pradox, dont le nom générique est dabigatran, soit inscrit sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics du pays dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (caillot sanguin) chez la personne atteinte de fibrillation auriculaire conformément à l'un ou l'autre des critères suivants :

- Lorsque la warfarine (Coumadin) est indiquée, mais qu'elle ne parvient pas à maintenir un rapport international normalisé (RIN) approprié en dépit de la surveillance du traitement comme suit : vérification du RIN à intervalles réguliers, adaptation de la dose selon les résultats du test et éducation du patient. En cas de contrôle du RIN insuffisant, il convient d'acheminer le patient à une clinique d'anticoagulation ou un service de prise en charge de l'anticoagulothérapie le cas échéant.

ou

- Antécédents d'hypersensibilité (réaction) à la warfarine.

Motifs de la recommandation :

1. Dans l'étude de grande envergure RE-LY où les participants connaissent le traitement qu'ils subiront, le pourcentage annuel de patients aux prises avec un AVC ou une embolie systémique est plus bas dans une mesure statistiquement significative dans le groupe traité par Pradox à la dose de 150 mg deux fois par jour (1,11 %) que dans le groupe de la warfarine à une dose adaptée (1,71 %). Le pourcentage annuel de patients aux prises avec un AVC ou une embolie systémique dans le groupe de Pradox à la dose de 110 mg deux fois par jour (1,54 %) est du même ordre que dans le groupe de la warfarine à la dose adaptée. Le hasard expliquerait le léger écart entre les deux traitements. L'avantage supérieur que présente Pradox à raison de 150 mg deux fois par jour par rapport à la warfarine en dose personnalisée s'observe principalement dans les cas où il est difficile de maintenir un RIN approprié.
2. Le coût journalier de Pradox (3,20 \$) est supérieur à celui de la warfarine (0,06 \$ ou 1,16 \$ en incluant les coûts de la surveillance).

Recommandation en langage clair

Contexte :

Pradax fait partie de la classe des anticoagulants, lesquels préviennent la formation de caillots sanguins. Il agit en bloquant l'activité d'une protéine, la thrombine. Santé Canada a autorisé sa commercialisation dans l'indication de la prévention de l'accident vasculaire cérébral (lésion cérébrale causée par l'interruption de la circulation sanguine) et de l'embolie systémique (obstruction soudaine d'un vaisseau sanguin par un caillot) chez la personne atteinte de fibrillation auriculaire (rythme cardiaque irrégulier). Dans ce trouble du rythme, une partie du cœur ne bat pas selon le rythme habituel. Ce trouble peut entraîner la formation de caillots sanguins, ce qui accroît le risque d'AVC. Pradax est également prescrit après l'arthroplastie du genou ou de la hanche afin d'empêcher la formation de caillots dans les veines de la jambe ou du poumon. Il est offert en capsules de 100 mg et de 150 mg dans la prévention de l'AVC ou de l'embolie systémique en présence de fibrillation auriculaire. Santé Canada recommande de l'administrer à raison de 150 mg deux fois par jour, mais de réduire la dose à 110 mg deux fois par jour chez la personne âgée, particulièrement si elle a plus de 75 ans et qu'elle présente un autre facteur de risque d'hémorragie.

Historique de présentation :

Le Comité a déjà examiné Pradax dans la prévention de la formation de caillots dans les veines en cas d'arthroplastie totale de la hanche ou du genou; il a alors recommandé de « ne pas l'inscrire » sur la liste des médicaments assurés (voir l'avis de recommandation finale du CCCEM du 28 janvier 2009).

Synthèse des constatations du CCCEM :

Pour prendre sa décision, le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : l'examen des études médicales sur Pradax, l'examen de l'évaluation économique du fabricant du médicament et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance aux yeux des personnes aux prises avec la maladie.

Études cliniques

Le Comité a passé en revue une étude de grande envergure (RE-LY), qui s'est déroulée dans quelques pays et dont les participants sont des personnes atteintes de fibrillation auriculaire et présentant un ou d'autres facteurs de risque d'AVC. Cette étude, qui compte 18 113 participants, a pour objectif de savoir si Pradax (tant à la dose de 110 mg qu'à celle de 150 mg deux fois par jour) est aussi efficace que la warfarine (dose adaptée en fonction d'un RIN de deux à trois [l'écart souhaité]). La participation à l'étude s'étend sur un an au minimum et elle peut aller jusqu'à trois ans.

Les participants ont une moyenne d'âge de 71,5 ans et ils sont des hommes pour la plupart (64 %). Les chercheurs évaluent le risque d'AVC des patients par l'établissement du score CHADS₂, instrument de mesure de cinq facteurs de risque : insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne bat pas suffisamment fort), hypertension, âge, diabète et antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (mini AVC). Pour 68 % des participants, le score CHADS₂ est de deux ou plus.

En tout et pour tout, 96 % des participants répartis dans les trois groupes d'intervention terminent l'étude. La période moyenne de participation est de 24 mois.

Recommandation en langage clair

Certains aspects de l'étude RE-LY compromettent vraisemblablement l'exactitude de ses résultats, notamment le fait que les patients connaissaient la nature du traitement offert. En outre, on ne sait pas vraiment dans quelle mesure les résultats s'appliquent ici au Canada en raison du contrôle du RIN déficient dans nombre de pays participants.

Critères de jugement

Le PCEM a précisé les critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : la mortalité (les décès), l'AVC ou l'embolie systémique, le saignement, y compris l'hémorragie cérébrale majeure et le saignement digestif, l'arrêt de la participation à l'étude et les effets indésirables. Le résultat d'intérêt dans l'étude RE-LY est la survenue d'un AVC ou d'une embolie systémique. Si les résultats de l'étude démontrent que la fréquence de l'AVC ou de l'embolie systémique chez les personnes traitées par Pradox ne dépasse pas d'un facteur de plus de 1,46 celle chez les patients traités par la warfarine, alors Pradox sera jugé tout aussi efficace que la warfarine.

L'accident vasculaire cérébral (AVC) désigne le problème neurologique ou cérébral localisé d'apparition soudaine, probablement dû à un caillot sanguin qui perdure durant 24 heures à tout le moins ou qui cause le décès. Il est qualifié d'ischémique (interruption de la circulation sanguine), d'hémorragique (saignement) ou de cause inconnue sur la foi des constats de la tomodensitométrie, de l'imagerie par résonance magnétique ou de l'autopsie.

L'embolie systémique s'entend du blocage soudain de vaisseaux sanguins des bras, des jambes ou d'un organe (rein, artère mésentérique [système digestif], rate, rétine [œil] ou greffon) confirmé à l'angiographie (injection d'un produit de contraste dans les vaisseaux sanguins), à la chirurgie, à la scintigraphie (examen d'imagerie à l'aide d'un produit radioactif) ou à l'autopsie.

Pour les groupes de patients, la baisse du risque d'AVC ou d'hémorragie majeure revêt de l'importance. D'autres aspects sont également importants à leurs yeux : la diminution de productivité (absentéisme) du patient ou de l'aidant, les interactions entre des médicaments ou entre des médicaments et des aliments et des préoccupations générales liées à la qualité de vie. L'étude RE-LY n'aborde pas les sujets des interactions médicamenteuses, de l'absentéisme au travail ou de la qualité de vie.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Le pourcentage de décès dans l'année, quelle qu'en soit la cause, attribuable à Pradox à la dose de 110 mg (3,75 %) ou à la dose de 150 mg (3,64 %) ou à la warfarine (4,13 %) est du même ordre, l'écart entre les traitements étant sans doute imputable au hasard. Par contre, les décès dus à des complications vasculaires sont statistiquement moins fréquents avec Pradox à la dose de 150 mg (2,28 %) qu'avec la warfarine (2,69 %), mais ils sont en proportion semblable lorsqu'il s'agit de Pradox à raison de 110 mg (2,43 %) et de la warfarine, la légère différence étant probablement due au hasard.
- Quant au pourcentage de patients aux prises avec un AVC ou une embolie systémique dans l'année, il est plus bas avec Pradox à la dose de 110 mg (1,54 %) comme à la dose de 150 mg (1,11 %), qu'avec la warfarine (1,71 %). À la lumière de ces résultats, Pradox à la dose de 110 mg est jugé non inférieur à la warfarine, alors que Pradox à raison de 150 mg est jugé supérieur à la warfarine.

Recommandation en langage clair

- Le fabricant s'est penché sur les résultats des patients, plus précisément sur leur RIN mesuré en clinique. Dans les centres où le RIN des patients se maintient dans l'écart de valeurs escompté durant une proportion allant de 65,5 % à 72,6 % de la période de traitement ou pendant plus de 72,6 % de la période de traitement, Pradox est considéré comme tout aussi avantageux que la warfarine. Dans les centres où le RIN se situe dans l'intervalle thérapeutique moins de 57,1 % ou de 57,1 % à 65,5 % de la période de traitement, Pradox à la dose de 150 mg se révèle supérieur à la warfarine.
- La qualité de vie, aspect de grande importance pour les groupes de patients et élément majeur des analyses économiques examinées, n'est pas évaluée dans l'étude RE-LY.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Du point de vue du pourcentage de patients aux prises avec une hémorragie majeure dans une période d'un an, la warfarine (3,57 %) et Pradox à la dose de 150 mg (3,32 %) sont comparables, tandis que Pradox à raison de 110 mg (2,87 %) fait statistiquement mieux que la warfarine. Quant à l'hémorragie cérébrale, sa fréquence est plus élevée avec la warfarine (0,76 %) qu'avec Pradox, que ce soit à la dose de 110 mg (0,23 %) ou de 150 mg (0,32 %). En revanche, la proportion annuelle de patients présentant un saignement digestif majeur est plus élevée avec Pradox à la dose de 110 mg (1,14 %) comme à la dose de 150 mg (1,57 %) qu'avec la warfarine (1,07 %).
- Le pourcentage de patients qui cessent le traitement pour cause d'effets indésirables est statistiquement plus élevé avec Pradox, que ce soit à la dose de 110 mg (19,0 %) ou de 150 mg (20,5 %), qu'avec la warfarine (15,7 %). De même, l'arrêt du traitement en raison d'un trouble digestif survient plus fréquemment avec Pradox aux deux doses qu'avec la warfarine.
- Les personnes traitées par Pradox, à l'une ou à l'autre dose, sont plus nombreuses à subir un effet indésirable que les personnes traitées par la warfarine.

Coût et rentabilité

L'évaluation économique du fabricant compare Pradox à la dose de 110 mg ou de 150 mg deux fois par jour à la warfarine pour en évaluer les effets bénéfiques chez des personnes présentant de la fibrillation auriculaire et au moins un facteur de risque d'AVC.

L'évaluation économique reprend les caractéristiques des patients et l'effet des traitements mentionnés dans l'étude RE-LY. Le fabricant se fonde sur la documentation pertinente pour estimer l'impact à long terme sur la qualité de vie et les coûts médicaux de l'incapacité découlant des complications. L'analyse se projette sur une période de 30 ans commençant au moment du traitement. D'après l'évaluation économique, le fabricant estime que Pradox, à la dose de 110 mg ou de 150 mg, est rentable, en particulier parce que la fréquence des décès, des AVC et de l'hémorragie cérébrale est plus basse avec ce médicament qu'avec la warfarine. Le fabricant n'évalue pas le médicament sous l'angle économique en fonction de la maîtrise du RIN.

Le coût journalier de Pradox (3,20 \$) est supérieur à celui de la warfarine (0,06 \$ ou 1,16 \$ en incluant les coûts de la surveillance).

Recommandation en langage clair

Observations de groupes de patients :

Voici le résumé des observations transmises par trois groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- La prévention de l'AVC est un résultat important pour les patients.
- Les patients estiment que la warfarine est un traitement contraignant en raison des analyses sanguines fréquentes nécessaires et du risque d'interactions avec des aliments ou l'alcool. La surveillance par les analyses sanguines peut devenir fastidieuse pour les patients et les aidants et occasionner de l'absentéisme au travail. Les patients sont d'avis que certains opteront pour un traitement moins efficace, au péril d'un risque accru d'AVC, pour éviter les contraintes qu'impose le traitement par la warfarine et par crainte de subir des complications hémorragiques majeures.
- Selon un groupe, les patients s'attendent à ce que Pradax soit tout aussi efficace, voire plus efficace, que la warfarine quant à la baisse du risque d'AVC. Ils prévoient également que Pradax peut améliorer leur qualité de vie parce qu'il ne nécessite pas de surveillance (analyses sanguines) fréquente, qu'il ne provoque pas d'interactions avec des aliments ou l'alcool et qu'il diminue les incidents hémorragiques majeurs.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité note que, sur la foi des résultats de l'étude RE-LY, 167 patients devraient être traités par Pradax à raison de 150 mg deux fois par jour durant un an, plutôt que par la warfarine à une dose adaptée, pour prévenir un AVC ou une embolie systémique.
- Le Comité souligne que Pradax est contre-indiqué lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (signe de dysfonction rénale). Il ajoute que nombre de personnes atteintes de fibrillation auriculaire sont âgées et que leur fonction rénale peut être sur le déclin ou imprévisible. La monographie du médicament recommande notamment de diminuer la dose chez la personne de 80 ans ou plus.
- Le Comité fait remarquer que, même si un groupe de patients s'attend à ce que Pradax occasionne moins de saignement majeur que la warfarine, il n'y a pas en réalité de différence notable entre Pradax à la dose de 150mg et la warfarine sous cet angle.
- Le Comité mentionne qu'il n'y a pas de médicaments en mesure de contrecarrer l'action Pradax.

Membres du CCCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk et James Silvius, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Réunion du 23 mars 2011

Membres absents :

Aucun.

Conflits d'intérêts :

Un membre n'a pas participé aux délibérations en raison d'un conflit d'intérêts.

Recommandation en langage clair

Réunion du 15 juin 2011

Membres absents :

Une membre.

Conflits d'intérêts :

Trois membres n'ont pas participé aux délibérations en raison d'un conflit d'intérêts.

À propos du présent document :

La présente version en langage clair de la recommandation finale au sujet du médicament examiné, formulée par le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM), s'inspire de la version technique de la recommandation.

Avant de formuler sa recommandation, le CCCEM a pris en considération les données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes, disponibles alors. Les professionnels de la santé et les personnes désirant obtenir de l'information détaillée sont priés de se reporter à la version technique qui paraît dans la [base de données sur les médicaments du PCEM](http://www.cadth.ca/fr) sur le site Web de l'ACMTS (<http://www.cadth.ca/fr>).

À propos du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Le CCCEM relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Il est composé d'experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments et de représentants du public. Il formule des recommandations sur la pertinence d'inscrire ou non les médicaments examinés sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics participants; il n'en demeure pas moins que ce sont les régimes d'assurance-médicaments qui prennent les décisions à ce sujet.

La recommandation du Comité, de couvrir ou non le médicament, repose sur l'examen, éclairé par des données probantes, de l'efficacité clinique et de la sûreté du médicament, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options de traitement disponibles. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

La recommandation du CCCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme. 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou d'une société pharmaceutique.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels.